

Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 25 mars 2022

Par

Fanny Tayrac

Né(e) le 9 février 1995 à Toulouse

Fièvre au retour d'un voyage en zone d'endémie : prise en charge et implication du pharmacien d'officine

Thèse dirigée par Bertrand COURTIoux

Examineurs :

Mme. Christelle POUGET, Maître de conférence des Universités..... Présidente

M. Bertrand COURTIoux, Maître de conférence des Universités..... Juge

Mme. Elsa VILLENEUVE, Docteur en Pharmacie..... Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 25 mars 2022

Par Fanny Tayrac

Né(e) le 9 février 1995 à Toulouse

Fièvre au retour d'un voyage en zone d'endémie : prise en charge et implication du pharmacien d'officine

Thèse dirigée par Bertrand COURTIOUX

Examineurs :

Mme. Christelle POUGET, Maître de conférence des Universités..... Présidente

M. Bertrand COURTIOUX, Maître de conférence des Universités..... Juge

Mme. Elsa VILLENEUVE, Docteur en Pharmacie..... Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2021

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier (*) Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. JOST Jérémie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

M. BASLY Jean-Philippe (*) Chimie analytique et bromatologie

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme COOK-MOREAU Jeanne Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Elise (*) Pharmacologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. FROISSARD Didier Botanique et cryptogamie

Mme JAMBUT Anne-Catherine (*) Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland	Pharmacologie
M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire
M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
Mme POUGET Christelle (*)	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

Mme AUDITEAU Émilie Épidémiologie, statistique, santé publique

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew Chargé de cours

Mme VERCELLIN Karen Professeur certifié

Remerciements

À mon jury,

À Monsieur Courtioux, Maître de conférence et Doyen de la faculté de Limoges

Merci d'avoir accepté de diriger ma thèse. Lorsque j'ai eu l'idée de ce sujet, j'ai directement pensé à vous comme directeur grâce à vos cours que j'ai toujours appréciés, vous avez eu cette façon captivante et dynamique d'enseigner. Je vous remercie aussi et surtout pour votre temps, vos précieux conseils, vos corrections et vos relectures. Et pour finir, je sais que le travail a été long, merci pour votre patience et de toujours avoir été à mon écoute.

À Madame Pouget, Maître de conférence à la faculté de Limoges

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et merci pour le temps que vous accordez à mon travail. Je vous remercie également pour la qualité de vos enseignements, qui m'ont permis d'acquérir de nombreuses connaissances, et pour le soutien que vous avez toujours eu auprès de vos étudiants.

À Elsa Villeneuve, Docteur en pharmacie

Merci encore une fois d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci de m'avoir si bien accueillie lors de mon stage en sixième année, j'ai appris plein de choses avec toi, et c'était tous les jours un plaisir (même si je maintiens que tu ne travailles pas souvent !!). Je te remercie pour tes conseils, ton écoute et ta bonne humeur. Grâce à mes supers gâteaux au chocolat, tu ne pouvais pas résister et étais obligée de faire partie de mon jury ! Promis je t'en referai d'autres. Vraiment, merci pour tout.

Merci à tous les pharmaciens qui m'ont accueillie au sein de leur officine et qui m'ont fait confiance lors de remplacements,

Merci à toute l'équipe de la **pharmacie de la Beusserie**, Madame Van Coppenolle, Charline, Émilie, Lisa, Marinette, Yann, Émeline, et Nathalie. Vous m'avez accueillie les bras ouverts lors de mon stage de sixième année, j'ai appris beaucoup de choses avec vous, merci beaucoup.

Merci à toute l'équipe de la **pharmacie du Tilleul**, Madame Papel, Sarah, Virginie, Muriel, Amélie, Mathilde, et Anaïs. C'est toujours un plaisir de venir faire des remplacements avec vous. C'est toujours dans la bonne humeur, à très bientôt.

Merci à toute l'équipe de la **pharmacie Moderne**, à Madame Gillet, Céline et Marion. Merci à Marion de m'avoir beaucoup aidée et soutenue dans ma thèse. Tu as également été d'un grand soutien moral, merci pour tous ces granolas, ces pauses thé et un magasin pour me faire sourire.

Merci à **Monsieur Orabona** avec qui j'ai travaillé de nombreux étés et fait tous mes stages étudiants, toujours à l'écoute pour répondre à mes nombreuses questions.

Merci à la **pharmacie Fabre Ruiz** à Toulouse, là où tout a commencé. Merci Michelle de m'avoir donné le goût du métier, je n'en serai pas là sans toi. À bientôt j'espère.

Merci à la pharmacie **Denis Dussoubs**, à Bénédicte et Corinne, avec qui on a bien surmonté la Covid.

Merci également à **Monsieur Bongrand**, à **Laetitia**, à **Monsieur Domenger**, à **Sandrine**.

À ma famille,

À ma maman, je voulais te remercier de croire en moi depuis des années et de m'avoir permis d'en être arrivée là aujourd'hui. Je sais que tu m'as beaucoup donné et que tu as fait beaucoup de sacrifices, merci pour tout. Merci de m'avoir transmis tes belles valeurs et surtout ce goût inconditionnel pour les voyages, du coup on peut dire que c'est votre faute si j'adore partir en vacances ! Aujourd'hui, je sais que je peux compter sur toi tous les jours, que je peux t'appeler à n'importe quel moment et que tu répondras toujours présente. Merci maman, je t'aime.

À mon papa, mon très cher papa. J'ai envie de te remercier aujourd'hui pour tout. Merci de m'avoir poussée à bosser mes maths tous les samedis matins (peut-être que finalement ça m'a aidée), merci d'avoir toujours tué les araignées pour moi, et les milles-pattes aussi, merci de m'avoir bercée tous les soirs avant que j'aie dormi avec cette odeur de mandarine dans les mains, merci de m'avoir poussée à travailler, merci de m'avoir soutenue depuis le début, merci pour ta joie de vivre, merci de m'avoir transmis ton humour parfait (oui oui moi je le trouve parfait), merci d'être toujours d'un soutien indescriptible. Tout simplement merci de décrocher la lune pour moi. Tu es le papa dont tout le monde rêve et j'ai eu de la chance, t'es mon papa. Je t'aime très fort.

À mon frère, mon Thomas Chéri d'amour, mon petit frère bien plus grand que moi. Tu as toutes les qualités d'un petit frère, c'est à dire que tu m'énerves tous les jours mais que je te trouve très drôle en même temps. Je me serais ennuyée si j'avais pas compté avec toi, compté les dragibus avec toi, toujours dans l'équité bien sûr, et joué au foot avec toi (non je rigole !!). J'ai peut-être attendu presque 20 ans pour te le dire (on est comme ça dans la famille) mais aujourd'hui je veux que tu le saches : je t'aime énormément et je suis très fière de toi. Je te souhaite de kiffer Paris, je vais vite venir te voir !

À mamy et papy. Aujourd'hui je voudrais remercier papy et toi d'avoir été des grands-parents incroyables, je me suis toujours sentie comme une princesse avec vous. Merci Mamy d'être si forte et si belle tous les jours, tu es un véritable exemple pour moi. Merci Papy pour toutes ces vacances à Bagnac que j'ai adorées, je suis heureuse que tu aies eu le temps de venir me voir à Limoges et sache qu'il n'y a pas un jour où je ne pense pas à toi, tes blagues me manquent, tu me manques énormément. Continue de prendre soin de Mamy de là où tu es.

À tatie Sylvie, ma tatie que j'ai toujours admirée. Merci d'avoir toujours été si gentille, si attentionnée et si douce avec moi. Je suis tellement heureuse de te revoir pour ce jour important pour moi.

À mes amis,

À Laura, ma meilleure amie. Tout a commencé il y a 24 ans. Nous étions deux petites filles, des simples copines à la maternelle, au primaire... mais à cet âge-là je ne pensais pas que tu étais un vrai coup de cœur, cette amitié indescriptible qu'on mériterait tous de connaître. Tu es ma meilleure amie depuis notre plus jeune âge mais avec le temps tu es devenue ma sœur. Je veux te remercier aujourd'hui pour tous nos merveilleux moments, nos vacances, nos délires que seules nous pouvons comprendre. Des batailles de crachats, des cheveux dans le vent, des soirées endiablées, des fous rires inarrêtables, ... et je veux te dire que je t'aime pour tous ces moments de bonheur mais je t'aime aussi pour nos différences. Si deux personnes peuvent se compléter autant c'est bien nous. À part ça, je voudrais te remercier de me soutenir, peu importe les épreuves, et de me permettre d'en être là aujourd'hui, je sais que je te dois beaucoup. Je ne sais pas ce que je ferais sans toi et tu me manques chaque jour. Tu es ma dose de bonne humeur et de rire.

À Inès, mon véritable coup de cœur amical. J'ai l'impression qu'à partir du moment où on s'est rencontrée, on ne s'est plus jamais quittée, comme si on avait besoin de rattraper le temps perdu. Et c'est vrai que maintenant, il ne se passe pas un jour sans que je t'écrive, que je t'appelle ou que je te vois, tu es devenue indispensable à ma petite vie à Limoges. Merci d'avoir partagé des milliers de pizzas avec moi, merci de décortiquer les crevettes pour moi (je ne peux pas en manger sans toi !), merci de m'avoir toujours accompagnée dans mes meilleures vacances : bien sûr le Vietnam mais aussi Londres, Barcelone, Paris, Disney (on repart quand ??), le ski, Oléron... Et c'est toujours la folie ! On est pareille c'est incroyable (à part pour tes choix de films mais je t'en veux pas !), et je sais que même dans 50 ans on sera toujours là l'une pour l'autre. Merci d'être celle que tu es, tu amènes tous les jours de la bonne humeur et du soleil à Limoges, et ça c'est pas donné à tout le monde. Merci de prendre autant soin de moi, j'ai énormément de chance d'avoir une amie comme toi. Continue de t'épanouir avec Thomas et Raoul et n'oublie pas que je serai toujours dans les parages, je t'aime fort.

À Claire, mon indispensable amie depuis presque 25 ans. Merci de ne m'avoir jamais lâchée, merci de m'avoir toujours écoutée, soutenue, fait rire pour tout et n'importe quoi. Merci pour ce super voyage en Thaïlande qui est gravé à vie dans ma tête, merci pour toutes les aventures qu'on a eues là-bas, encore plus folles les unes que les autres. Merci pour tous ces week-end partagés ensemble à Limoges ou à Paris. Tu es vraiment une amie en or c'est incroyable. Je remercie d'avance toutes nos prochaines aventures : l'Italie n'a qu'à bien se tenir, on arrive en juillet. Je t'aime énormément ma Clairounette.

À Pascaline, à ma collègue, à ma petite vietnamienne, à une amie en or. Tout d'abord merci pour ta bonne humeur et ce sourire qui peut changer une journée. Je suis ton meilleur public, ne l'oublie pas et je ne m'en lasse absolument pas. Merci pour tous ces moments inoubliables passés au Vietnam, ça n'aurait jamais été pareil sans toi et je garde ce voyage comme la meilleure expérience de ma vie. J'ai l'impression que je t'ai vraiment découverte là-bas et que maintenant je ne suis pas prête de te lâcher. Merci de m'avoir supportée stressée par la thèse à la pharmacie, et merci de m'avoir accompagnée pour oublier tout ça le soir autour d'un Gin tonic et d'un Spritz (plusieurs plutôt). Tu es toujours de bons conseils, reste comme tu es. Merci pour tout.

À Julie et Marie, les bestah depuis le collège, de Canet jusqu'au divan du monde, vous êtes toujours là. Merci les filles d'avoir rendu mes années de lycée si belles. On est un petit trio infernal, pas prêtes de se lâcher. Merci ma Julie de partager ma passion pour *Pearl Harbor*, *Jacquou le croquant*, et merci de pleurer avec moi devant des films d'amour. Merci d'être venue me voir au Vietnam, on a vécu 2 semaines de road trip incroyables, tu es une camarade de voyage géniale. À quand le prochain voyage ? Merci Marie d'être si attentionnée, généreuse et toujours de bonne humeur avec moi. Merci pour tous ces week-end parfaits à Paris avec toi, tu m'as presque donné envie d'être parisienne. Merci pour ce merveilleux week-end à Séville, au milieu de tous ces confinements déprimants. Vous avez été incroyablement présente pour moi, je ne vous remercierai jamais assez. Je vous aime énormément les filles, j'ai hâte de vous retrouver pour de nouvelles aventures.

À Marie-Sarah, la bichette. Merci pour toutes nos belles péripéties et pour nos petits week-end que je n'oublie pas, à Tours ou à La Rochelle, c'était tout simplement parfait. Ta douceur et ta gentillesse cachent cette incroyable folie qui te va si bien. Merci pour toutes ces soirées, notamment au Bon Tempo, un verre à la main, à refaire le monde entre tous ces confinements. Merci d'avoir été là pour moi, de m'avoir répondu au téléphone de nombreuses fois et de m'avoir accueillie chez toi, comme une princesse, en mode soirée pyjama toutes les deux. J'aime ta bonne humeur, ta gaieté, et ton sourire. Continue de rayonner comme tu sais le faire. Je te souhaite que du bonheur avec Adrien.

À Guigui, merci mon petit d'avoir été cet ami d'or et de platine. Merci pour tous nos moments à refaire le monde comme des colocs dans ton appart à Limoges, merci pour tes raviolis (j'attends avec impatience de goûter tes bao et l'ouverture de ton restaurant), merci pour tous ces week-end où j'ai appris à autant aimer Paris, merci pour toutes tes petites adresses parisiennes, merci de rigoler à mes blagues (aujourd'hui avoue-le que je suis un peu drôle), merci pour tous tes partages de musique qui m'ont aidée à écrire ma thèse c'est sûr, merci pour ton écoute, ta bienveillance et tes conseils qui m'ont été des fois indispensables. Merci de toujours répondre présent. Je pense que tu n'as pas besoin que je l'écrive pour le savoir mais merci d'être devenu un si bon ami pour moi.

À Manon, merci pour ta bonne humeur inchangée et tous ces merveilleux moments passés ensemble depuis la P2. Une amitié née d'une soirée improbable mais qui ne risque pas de s'arrêter de si tôt. Merci d'être celle que tu es, drôle, attentionnée, rayonnante et loyale. Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites, notamment avec **Emilien** qui est aussi fou que toi. Je vous adore.

À Sarah, ma si belle rencontre à Limoges. Toujours pleine de vie et de bons conseils, tu es devenue une personne indispensable pour moi, une véritable amie. Sache que depuis que tu es partie de Limoges, tu me manques beaucoup. Merci à toi et à Ugo pour avoir été présents pendant le confinement, vous êtes devenus ma deuxième famille, j'étais comme votre enfant. Je te remercie aussi **Ugo** qui a toujours le bon mot pour me faire rire, même si je te déteste quand tu triches au Monopoly. Tant pis je t'adore quand même... Et maintenant, vous me donnez envie de vous rejoindre à Paris, à bientôt pour se voir encore plus souvent. Je vous souhaite le meilleur.

À Thomas, mon alter-égo faut le dire ! Merci de partager tant de passions communes, notamment la clim, l'ipraféine et Inès (continue de prendre soin d'elle comme tu le fais). Merci

de m'avoir ouvert votre porte de nombreuses fois, je vous ai laissé un super avis sur Tripadvisor, merci de m'avoir permis de bosser ma thèse chez vous en gardant le monstre, et merci de croire en moi pour la Tayrasse, je suis sûre que tu seras mon premier client. Merci d'être devenu un si bon ami.

À Marie, merci de me suivre depuis le début des études, au fond de l'amphi à se stresser ensemble avant les partiels, j'en garde quand même des supers souvenirs. Et puis on s'est suivie pour quelques jours à Besançon avec Sarah, et c'était comme des vacances pour moi, je repartirai là-bas sans hésiter avec vous. Tu es une personne magnifique et rayonnante, merci de faire partie de ma vie.

À Delphine, une si belle découverte, une si belle amie. Merci pour tous ces dimanches à bosser la thèse avec moi. Je peux te dire que si j'ai réussi c'est en partie grâce à toi sinon en 2023 j'aurais toujours pas posé ma date. Merci de m'avoir écoutée raconter ma vie, et merci de ne plus m'amener sur des pistes de ski infaisables, je ne te fais plus confiance. En vrai, merci pour tous ces moments et ces belles vacances.

À Simon, merci pour ta joie de vivre sans limite et ton humour franchement parfait (ou alors je suis vraiment très bon public). Quand tu veux je te re-défie au Monopoly pour te montrer qui gagne vraiment. En vrai, ne change pas t'es super, et continue de prendre bien soin de notre petite Fifine (et de Pattenrond aussi bien sur).

À Léa, merci ma partenaire de chambre d'avoir partagé toutes ces nuits de vacances avec moi. À quand les prochaines vacances tous ensemble, et à quand mon prochain rendez-vous manucure ? Je te souhaite plein de bonheur dans ta vie.

À Camille, mon italienne préférée. Merci pour ce voyage coup de tête mais parfait. Merci pour tous les moments vécus ensemble depuis le collège. Avec notre famille on était destiné à se rencontrer c'est sûr et ça n'a pas loupé, on s'est vraiment trouvé (ça rime). Hâte de revivre d'autres week-end à Paris ou à Limoges mais aussi très partante pour notre road trip, Turquie ou Jordanie ? On arrive. Entre nous rien n'a changé avec les années et ça c'est magique, je tiens toujours énormément à toi.

À Pierre, merci de me faire autant rire quand on se voit, merci d'avoir bossé avec moi sur la fin de ma thèse et merci de prendre soin de notre petite Pasca. T'es devenu un ami génial avec qui j'adore parler, sortir, danser et rigoler pendant des heures. J'attends avec impatience nos nouvelles aventures.

À Élies. Je pense que j'ai tout de suite su que j'allais t'adorer quand je te voyais avoir des fous rires tout seul dans l'amphi. Tu as cette bonne humeur communicative incroyable qu'il ne faudra jamais perdre. Merci pour toutes nos petites bouffes régulières, merci d'avoir été un super collègue de TP, merci pour toutes ces bières partagées au Lepreu, merci d'être toi. Je te souhaite que du bonheur avec Laura.

À Valentin, si si la famille. Merci pour ton humour unique et décalé, on a passé de très bons moments pendant toute nos études. Viens nous voir plus souvent à Limoges, t'es toujours le bienvenu cousin.

À Meghan, merci ma poulette pour ces nombreux fous rires en PACES et en P2. À nos soirées pyjamas, nos délires sans fin et nos moments à refaire le monde. Vivement les prochains, je viens vite te voir à Montpellier. Tu as été un véritable soutien, merci.

À Victor, mon Momo. Merci pour tous nos moments ensemble, que ce soit nos engueulades à Canet, nos vacances à Arcachon, nos week-end à Limoges, à Nantes ou toutes les journées au lycée. Je te souhaite que du bonheur dans ta vie. T'as toujours été un pilier, de très bon conseil pour moi, tu me manques beaucoup.

À Marie et Coline, mes Charlie Angels. Que de souvenirs depuis la maternelle que je ne pourrais pas tous les citer. On est loin maintenant mais quand on se retrouve, rien n'a changé. Montpellier, Paris, Limoges mais rien ne nous arrête, je suis sûre qu'on se reverra bientôt. Vous serez toujours Dylan et Nathalie, 2 amies exceptionnelles. Je vous apprécie énormément et je vous souhaite le meilleur.

À ma Caro, mon véritable rayon de soleil. Je te remercie pour tout ce qu'on a vécu depuis le collège, de Pechbonnieu à Sainte Maxime, toujours du bonheur ! Tu es une personne magnifique, ne change pas.

À Françoise et Stéphane, merci de m'avoir si bien accueillie depuis que je suis toute petite, j'ai toujours senti que j'étais la bienvenue chez vous et c'était un plaisir. Merci pour votre immense gentillesse et votre générosité au cours de toutes ces années. De Saint Geniès à Albi, des vacances en camping-car, des nouvel an à la montagne, des sessions-ski, jusqu'à un voyage à New-York, je vous remercie pour ces moments géniaux passés ensemble. Je sais qu'il y en aura plein d'autres. J'espère vous faire découvrir ma belle voix très bientôt lors d'un Karazouf. Prenez soin de vous, de toute votre famille et bienvenue au petit Samuel.

À Anne-Laure et Alexandre à qui je dois beaucoup. Merci pour tous ces moments passés ensemble, je garde en mémoire des souvenirs inoubliables. Merci de m'avoir toujours soutenue et de m'avoir transmis cet amour pour la bonne bouffe et le bon vin. Grâce à vous on peut le dire je suis devenue une bonne vivante et merci, j'en suis très fière ! Les bons conseils d'Anne-Laure, le joli petit sourire d'Auguste, la bonne humeur d'Alexandre... Je ne m'en lasserai jamais. C'est une façon pour moi, aujourd'hui, de vous dire que je ne vous oublierai jamais. Prenez soin de votre petite famille qui s'agrandit, bienvenue au petit Achille et à bientôt.

À mes belles rencontres de Limoges.

Merci à **Phipi** et **Martin** qui ont rendu plus beaux plein de moments à Limoges, j'étais obligée de clore ma vie étudiante chez vous. S'il vous plaît ne partez pas tout de suite de Limoges, qu'est-ce que je ferai sans vous ?

Merci à **Medhi** et **Marion** pour votre joie de vivre, nos soirées ensemble que j'adore et vos fameux shooter à la madeleine (je veux la recette).

Merci **Antoine**, mon nouveau voisin, toujours le sourire aux lèvres, tu es devenu indispensable à mon nouveau quotidien limougeaud.

À mes amis du lycée, **Khalil**, **FX**, **Alix** et **Thibaut**, avec qui j'ai partagé de supers moments.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Abréviations et acronymes	20
Introduction	21
I. Les fièvres parasitaires au retour de voyage	23
I.1. Les mécanismes parasitaires déclenchant la fièvre	23
I.1.1. Généralités.....	23
I.1.2. Déclenchement de la fièvre au sein d'un cycle parasitaire	23
I.1.2.1. Les cycles parasitaires	23
I.1.2.2. La réaction de l'hôte face à une fièvre parasitaire.....	24
I.1.3. Classification parasitaire	24
I.1.3.1. Les protozoaires	24
I.1.3.2. Les helminthes	25
I.2. Les fièvres induites par des parasites de type protozoaires.....	26
I.2.1. Le paludisme.....	26
I.2.1.1. Généralités et données épidémiologiques	26
I.2.1.2. Parasitologie.....	27
I.2.1.3. Physiopathologie	30
I.2.1.4. Signes cliniques et complications.....	32
I.2.1.5. Le diagnostic à l'hôpital et à l'officine	34
I.2.1.6. Les traitements spécifiques anti paludiques.....	37
I.2.1.6.1. Les dérivés quinoléiques : la quinine, la méfloquine et la chloroquine	37
I.2.1.6.2. Les anti-folates : le proguanil et ses associations	38
I.2.1.6.3. Les artémisinines : l'artéméter, l'arténimol et l'artésunate	38
I.2.1.6.4. Indication thérapeutique selon l'espèce plasmodiale et le patient.....	40
I.2.1.6.5. Surveillance du traitement antipaludique.....	43
I.2.2. L'amibiase hépatique	43
I.2.2.1. Généralités et données épidémiologiques	43
I.2.2.2. Parasitologie.....	44
I.2.2.3. Physiopathologie	44
I.2.2.4. Signes cliniques et complications.....	45
I.2.2.5. Le diagnostic à l'officine et à l'hôpital	45
I.2.2.6. Les traitements spécifiques	46
I.2.2.6.1. Les antiambiens de contact	46
I.2.2.6.2. Les antiambiens tissulaires	47
I.2.2.6.3. Tableau récapitulatif des antiambiens	48
I.2.2.6.4. Surveillance du traitement	49
I.3. Les fièvres induites par des parasites de type helminthe : la bilharziose.....	49
I.3.1. Généralités et données épidémiologiques.....	49
I.3.2. Parasitologie	49
I.3.3. Physiopathologie.....	51
I.3.4. Les signes cliniques et complications	52
I.3.5. Le diagnostic à l'officine et à l'hôpital.....	53
I.3.6. Les traitements spécifiques	53
I.3.6.1. Traitements médicamenteux spécifiques	53
I.3.6.2. Surveillance du traitement.....	54
II. Les fièvres virales au retour de voyage	55

II.1. Mécanisme commun d'un virus et déclenchement de la fièvre	55
II.1.1. Généralités.....	55
II.1.2. Mécanisme d'action des virus.....	55
II.1.2.1. Cycle de réplication	55
II.1.2.2. Pouvoir pathogène	56
II.1.3. Classification des virus	57
II.1.3.1. Les virus à ADN	57
II.1.3.2. Les virus à ARN	58
II.2. Les fièvres induites par des virus à ARN.....	59
II.2.1. Les arboviroses.....	59
II.2.1.1. Généralités	59
II.2.1.2. Données épidémiologiques et répartition géographique	60
II.2.1.2.1. Le virus de la dengue	60
II.2.1.2.2. Le virus du Chikungunya	62
II.2.1.2.3. Le virus zika	62
II.2.1.2.4. La fièvre jaune	63
II.2.1.3. La transmission et la physiopathologie des arboviroses	63
II.2.1.3.1. Les vecteurs	63
II.2.1.3.2. La transmission.....	64
II.2.1.3.3. Le cycle de transmission	65
II.2.1.4. Les principales arboviroses selon les signes cliniques	66
II.2.1.4.1. La fièvre des arbovirus	67
II.2.1.4.2. Les manifestations cutanées	67
II.2.1.4.3. Les arthralgies	67
II.2.1.4.4. Les autres signes cliniques caractéristiques	68
II.2.1.4.5. L'évolution clinique et les formes graves des arbovirus	68
II.2.1.5. Diagnostic des arboviroses à l'hôpital et à l'officine	69
II.2.1.5.1. Le diagnostic de la dengue.....	70
II.2.1.5.2. Le diagnostic du chikungunya	71
II.2.1.5.3. Le diagnostic du virus Zika	71
II.2.2. Hépatite A	71
II.2.2.1. Généralités	71
II.2.2.2. Données épidémiologiques et répartition géographique	72
II.2.2.3. Transmission de l'hépatite A et physiopathologie	73
II.2.2.4. Les signes cliniques	74
II.2.2.5. Diagnostic de l'hépatite A.....	74
II.2.3. Les fièvres hémorragiques virales	75
II.2.4. Covid-19.....	78
II.2.4.1. Généralités, données épidémiologiques et actualités	78
II.2.4.2. Modes de transmission	79
II.2.4.3. Les signes cliniques	80
II.2.4.4. Le diagnostic et le dépistage en pharmacie	81
II.3. Traitements des virus	82
II.3.1. Les traitements communs symptomatiques.....	82
II.3.1.1. Les antipyrétiques	82
II.3.1.1.1. Le paracétamol	83
II.3.1.1.2. L'ibuprofène et autres AINS.....	84
II.3.1.1.3. L'aspirine	85

II.3.1.2. Traitement des autres symptômes	85
II.3.2. Les traitements spécifiques	85
III. Les fièvres bactériennes	87
III.1. Mécanisme commun d'une bactérie et déclenchement d'une fièvre	87
III.1.1. Généralités	87
III.1.2. Différence entre virus et bactéries	88
III.1.3. Mécanisme d'action et déclenchement de la fièvre par une bactérie	88
III.1.4. Classification	89
III.1.4.1. Bactérie bacille	89
III.1.4.2. Bactérie cocci	90
III.1.4.3. Autres bactéries	91
III.2. Les fièvres au retour de voyage induites par des bactéries bacille	92
III.2.1. La fièvre typhoïde : <i>Salmonella typhi</i>	92
III.2.1.1. Généralités, épidémiologie et transmission	92
III.2.1.2. Physiopathologie et signes cliniques	93
III.2.1.3. Le diagnostic	94
III.2.1.4. Les traitements	95
III.2.1.4.1. Traitement de première intention : les fluoroquinolones	95
III.2.1.4.2. Traitement de seconde intention : ceftriaxone, azithromycine	97
III.2.1.4.3. La surveillance du traitement	98
III.3. Les fièvres au retour de voyage induite par des bactéries cocci	98
III.3.1. Méningite bactérienne à <i>Neisseria meningitidis</i>	98
III.3.1.1. Généralités, épidémiologie et transmissions	98
III.3.1.2. Physiopathologie et signes cliniques	100
III.3.1.3. Diagnostic de la méningite à <i>Neisseria meningitidis</i>	100
III.3.1.4. Les traitements	101
III.4. Les autres fièvres bactériennes au retour de voyage	101
III.4.1. La Rickettsiose	101
III.4.1.1. Généralités, épidémiologie et transmission	101
III.4.1.1.1. Le genre <i>Rickettsia</i>	102
III.4.1.1.2. Le genre <i>Orientia</i>	103
III.4.1.2. Les signes cliniques	104
III.4.1.3. Diagnostic de la rickettsiose	106
III.4.1.4. Les traitements	106
III.4.1.5. Autre bactérie semblable à la rickettsie : <i>Coxiella burnetii</i>	107
III.4.2. Les spirochètes : essentiellement genre <i>Leptospira</i>	108
III.4.2.1. Généralités, épidémiologie et transmission	108
III.4.2.2. Physiopathologie et signes cliniques	109
III.4.2.3. Diagnostic de la leptospirose	109
III.4.2.4. Traitements	110
IV. Conseils à l'officine	111
IV.1. Les conseils avant le voyage	111
IV.1.1. Vaccination avant un voyage	111
IV.1.1.1. Vaccination contre la fièvre jaune	112
IV.1.1.2. Vaccination contre la fièvre typhoïde	113
IV.1.1.3. Vaccination contre l'hépatite A	114
IV.1.1.4. Vaccination contre les infections à méningocoques	115

IV.1.1.5. Vaccination contre la Covid-19	115
IV.1.1.6. Autres vaccinations	117
IV.1.1.6.1. Vaccination contre le paludisme.....	117
IV.1.1.6.2. Vaccination contre la dengue	117
IV.1.1.6.3. Vaccination contre la leptospirose.....	118
IV.1.2. Prophylaxie médicamenteuse	118
IV.1.2.1. Chimio prophylaxie anti paludique	118
IV.1.2.1.1. Évaluation de l'utilité de la chimio prophylaxie	118
IV.1.2.1.2. Les médicaments antipaludiques utilisés en prévention	119
IV.1.2.1.3. Schémas prophylactiques	121
IV.1.2.1.4. Tableau récapitulatif	122
IV.1.2.2. Autres antibioprophyllaxies.....	124
IV.1.3. Mesures d'hygiène alimentaires	124
IV.1.4. Protection personnelle antivectorielle.....	125
IV.1.4.1. Mesures de protection individuelle générale contre les moustiques.....	125
IV.1.4.2. Les différents répulsifs cutanés	126
IV.1.4.3. Mesures de protection collective.....	128
IV.1.4.4. Autres arthropodes nécessitant une protection antivectorielle	128
IV.1.5. Mesures de prévention contre la Covid-19.....	129
IV.1.6. Autres préventions.....	130
IV.1.7. Trousse à pharmacie.....	130
IV.1.8. Récapitulatif des préventions d'un voyage en pays tropical.....	132
IV.2. Conduite à tenir en cas de fièvre au retour de voyage	133
IV.2.1. Interrogatoire	133
IV.2.2. Étiologies et orientation diagnostique.....	134
IV.2.2.1. Étiologies en fonction du temps d'incubation.....	134
IV.2.2.2. Étiologies en fonction de la zone visitée	135
IV.2.2.3. Étiologies en fonction des signes cliniques associés à la fièvre	136
IV.2.3. Arbre décisionnel de la prise en charge de fièvres au retour d'un voyage en zone d'endémie	137
Conclusion	139
Références bibliographiques.....	141
Annexes	149
Serment De Galien.....	161

Table des illustrations

Figure 1: Classification partielle des protozoaires (7)	25
Figure 2: Classification partielle des helminthes (7).....	26
Figure 3 : Le cycle de réplication du paludisme (18).....	30
Figure 4 : Les critères de gravité d'un paludisme grave à <i>P. falciparum</i> selon les RPC 2017 (14).....	34
Figure 5: Le cycle de réplication du Schistosoma (34)	51
Figure 6: Classification des virus à ADN (39)	58
Figure 7: Classification des virus à ARN (39)	58
Figure 8 : La classification des arbovirus, comprenant six familles différentes (45)	60
Figure 9 : Zones à risque du virus de la dengue dans le monde en 2013 (47).....	61
Figure 10 : Les différents cycles de transmission des arbovirus : les virus pouvant circuler à travers un cycle sylvatique, un cycle urbain et un cycle rural (65).....	66
Figure 11: Cinétique du virus et des anticorps de type IgM IgG au cours d'une infection par le virus de la dengue : cas d'une dengue primaire.....	70
Figure 12: Cinétique du virus et des anticorps de type IgM et IgG au cours d'une infection par le virus de la dengue : cas d'une infection secondaire. (69)	71
Figure 13 : Zone à risque d'infection par le virus de l'hépatite A dans le monde (78).....	73
Figure 14: Évolution de l'hépatite virale A (74).....	75
Figure 15: Symptomatologie de la Covid-19 (84).....	80
Figure 16 : Classification des bactéries bacilles (39).....	90
Figure 17 : Classification des bactéries Cocci (39).....	91
Figure 18 : Classification des autres bactéries (39).....	92
Figure 19: Physiopathologie de la fièvre typhoïde (103).....	93
Figure 20: Rickettsiose : escarre d'inoculation caractéristique (114).....	104
Figure 21: Fonctionnement des vaccins à ARN messager et à vecteur viral contre la Covid-19 (129).....	116
Figure 22 : Les gestes barrières contre la propagation de la Covid-19 (132).....	129
Figure 23 : Prévention avant un voyage en zone tropicale (138).....	132
Figure 24 : La prise en charge de la fièvre au retour de voyage (141)(3)(138)(140).....	138

Table des tableaux

Tableau 1 : « Posologies de l'association pipéraquline/dihydroartémisinine » (22).....	40
Tableau 2 : « Traitements du paludisme » (14)	42
Tableau 3: Les antiambiens systémiques (29).....	48
Tableau 4: Classification des fièvres hémorragiques virales (81).....	77
Tableau 5: Posologies usuelle et maximale du paracétamol (91).....	84
Tableau 6 : Différences entre virus et bactérie (36).....	88
Tableau 7: Traitement des fièvres typhoïdes selon la sévérité et la sensibilité à la ciprofloxacine (100).....	95
Tableau 8: Caractéristiques des fluoroquinolones indiquées dans le traitement de la fièvre typhoïde(91)(104).....	97
Tableau 9 : Classification des Rickettsioses(4).....	102
Tableau 10 : Les manifestations cliniques des différentes rickettsioses (4)(113).....	105
Tableau 11 : Caractéristiques de la doxycycline (91)	107
Tableau 12 : Schéma vaccinal de l'hépatite A (121).....	114
Tableau 13 : Conditions d'utilisation des cinq antipaludiques utilisables en chimioprophylaxie (22).....	123
Tableau 14 : Efficacité relative des moyens de prévention disponibles contre les piqûres de moustiques (83)	126
Tableau 15 : Répulsifs cutanés recommandés contre <i>Anophèles</i> et <i>Aèdes</i> selon l'âge(83)(24)	128
Tableau 16 : Variation normale de la température corporelle mesurée en fonction de la méthode (137).....	132
Tableau 17 : Les différentes fièvres au retour de voyage en fonction de leur temps d'incubation : court, moyen ou long (143)(141).....	135
Tableau 18 : Étiologies principales des fièvres au retour de voyage selon leur répartition géographique (141).....	136
Tableau 19 : Étiologies de fièvre au retour de voyage en fonction des symptômes associés (3).....	137

Abréviations et acronymes

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALAT : Alanine aminotransférase
ADN : Acide désoxyribonucléique
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament
ARN : Acide ribonucléique
ARS : Agence Régionale de Santé
ATUn : Autorisation temporaire d'utilisation nominative
AVC : Accident vasculaire cérébral
AVK : Antivitamines K
BEH : Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire
CI : Contre indiqué
CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée
CMI : Concentration minimale inhibitrice
Covid-19 : Coronavirus disease 2019
Cp : Comprimés
CRP : Protéine C Réactive
CTA : Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine
DCI : Dénomination Commune Internationale
ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FHV : Fièvres hémorragiques virales
G6PD : Glucose-6-Phosphate-Deshydrogénase
HAS : Haute autorité de Santé
IgM, IgG : Immunoglobuline M, Immunoglobuline G
IV : Intraveineuse
Kg : Kilogrammes
LCR : Liquide Céphalo Rachidien
Mg : Milligrammes
NFS : Numération de la Formulation Sanguine
NK : Natural Killer
OMS : Organisation mondiale de la santé
ORL : Oto-rhino-laryngologie
PCR : Polymérase Chain Reaction
QBC : Quantitative Buffy Coat
RSI : Règlement Sanitaire International
RT-PCR : Reverse Transcription Polymérase Chain Reaction, Réaction de polymérisation en chaîne par transcriptase inverse
SARS-CoV-2 : severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
TIBOLA : Tick-borne lymphadentis
UV : Ultraviolet
VIH : Virus de l'Immunodéficience humaine
VHA : Virus de l'hépatite A
VHB : Virus de l'hépatite B
VHC : Virus de l'hépatite C
VHD : Virus de l'hépatite D
VHE : Virus de l'hépatite E

Introduction

Chaque année, 20 millions de français partent en voyage à l'étranger dont plus de 5 millions d'entre eux en dehors de l'Europe et particulièrement dans des zones à risque sanitaire élevé, tels que les pays tropicaux et les pays émergents. Un grand nombre de ces voyageurs n'a pas suffisamment conscience des risques liés au voyage. Le pharmacien, en tant que professionnel de santé de proximité, a une place prépondérante dans la prévention et l'information avant un voyage en zone tropicale. Pour des durées allant de quelques jours à plusieurs mois, chaque voyageur pourra recevoir un conseil adapté avant son voyage.

Un autre rôle important du pharmacien sera aussi l'orientation au retour du voyage. En effet, la fièvre est l'un des symptômes principaux des maladies infectieuses, et de ce fait, au retour d'un voyage en zone d'endémie, toute fièvre est une urgence diagnostique. Elle correspond au deuxième motif de consultation, après les troubles digestifs, en particulier les diarrhées, au retour d'un voyage. L'incidence diffère selon le type de voyageurs, les conditions de séjour, le pays ou la région endémique visités. Une évaluation urgente doit être effectuée afin d'éviter une pathologie rapidement progressive et pouvant être létale.

La fièvre est une réaction physiologique immunitaire du corps face à une pathologie. Elle se déclenche de la même manière, pour donner suite à une infection parasitaire, bactérienne ou virale. Elle se caractérise par une élévation anormale de la température corporelle due à la libération de pyrogènes, majoritairement des cytokines. Classiquement, la mesure de la température moyenne chez l'Homme devrait se situer entre 35,5°C et 37,5°C par voie tympanique et entre 36,5°C et 37,5°C par voie rectale. Il peut exister de faibles variations en fonction de l'âge, du sexe, du rythme nyctéméral et de l'activité physique du patient. La température corporelle est considérée comme anormale si elle est supérieure à 37,5°C (supérieure à 37,8°C le soir). Cependant, le terme fièvre est employé généralement seulement si la température dépasse 38°C (supérieure à 38,3°C le soir). Cette hyperthermie n'est pas le seul symptôme de la réponse fébrile, puisqu'elle peut s'accompagner de frissons, de d'hyperhidrose, de myalgies, de bouffées de chaleur, d'arthralgies, de somnolence, ...

Concernant la physiopathologie, cette hyperthermie s'identifie par une modification du centre thermorégulateur au niveau de l'hypothalamus. Des substances pyrogènes circulantes, telles que les cytokines, vont induire une augmentation de la production de prostaglandines (E2) au niveau des tissus péri-ventriculaires de la région hypothalamique. Cette modification de l'équilibre de l'horloge thalamique sera responsable de la diminution de chaleur au niveau des tissus périphériques entraînant des symptômes connus de la fièvre comme la transpiration et la vasodilatation, et une augmentation de chaleur dans d'autres tissus comme le foie et les muscles responsable des frissons. L'apparition de la fièvre est donc une réaction non spécifique de l'organisme qui est le reflet corps qui se défend face à un parasite, un virus ou une bactérie. Ce symptôme doit être considéré comme un signal d'alerte.

La fièvre peut apparaître pendant le voyage et jusqu'à plusieurs semaines après le retour de voyage. La majorité des patients consulte pour une fièvre dans le mois qui suit le retour du voyage. Les maladies tropicales sont à rechercher le plus tôt possible car elles nécessitent une prise en charge en urgence. En effet, si un séjour en zone d'endémie est évoqué, le paludisme doit être recherché en priorité. Cette maladie parasitaire prédomine en termes de fréquence, de morbidité et de mortalité. Dans les deux premiers mois suivant un voyage en zone d'endémie palustre, toute fièvre impose la recherche du paludisme. Mais attention, les

infections cosmopolites telles que la grippe et d'autres infections ORL, pulmonaires ou urinaires ne sont cependant pas à oublier.

La démarche diagnostique devant une fièvre au retour d'une zone tropicale ne sera pas différente que celle à avoir devant toute autre fièvre. La connaissance des caractéristiques des différentes fièvres, leur répartition géographique, leur transmission, leurs manifestations cliniques, permettra d'aider à l'orientation diagnostique et à leur prise en charge.

Le paludisme est certes la fièvre au retour de voyage la plus connue mais d'autres maladies fébriles sont tout autant à risque pour le voyageur. Dans un premier temps, nous étudierons les fièvres parasitaires, virales et bactériennes les plus fréquentes retrouvées lors de consultations médicales après un voyage. Parmi les fièvres parasitaires, le paludisme, l'amibiase hépatique et la bilharziose sont des pathologies d'importation responsables de fièvres au retour de voyage. Concernant les fièvres virales, certaines arboviroses seront étudiées comme le virus de la dengue, le chikungunya, le zika et la fièvre jaune, mais également d'autres fièvres virales comme l'hépatite A et le coronavirus. En effet, la Covid-19 était une maladie fébrile au retour de voyage en Asie du Sud-Est avant de s'étendre dans le monde entier et devenir actuellement une pandémie. Parmi les fièvres bactériennes retrouvées au retour de voyage, nous étudierons les plus fréquentes : la fièvre typhoïde, certaines infections invasives à méningocoques, la rickettsiose et la leptospirose.

Ensuite, du fait de ses connaissances et sa proximité avec les patients, le pharmacien aura un rôle fondamental dans la prise en charge de la fièvre au retour de voyage grâce à des conseils de prévention adaptés à chacun et à chaque situation mais aussi grâce à son implication dans l'orientation diagnostique après le voyage. (1)(2)(3)(4)

I. Les fièvres parasitaires au retour de voyage

I.1. Les mécanismes parasitaires déclenchant la fièvre

I.1.1. Généralités

En parasitologie, la relation entre un parasite et un hôte, appelée parasitisme, est très fréquente et entraîne de nombreuses pathologies. Ils jouent tout deux un rôle essentiel sur la biologie de l'autre. En effet, cette relation correspond au moment du cycle parasitaire où le parasite vit aux dépens d'un hôte. Ce dernier lui fournit des éléments et un biotope nécessaire à sa survie mais le parasite peut quant à lui altérer de façon plus ou moins grave l'état de son hôte : il peut être asymptomatique ou développer une maladie aiguë ou chronique. La réaction est ensuite dépendante de chacun. L'hôte tentera d'éliminer le parasite par des réactions d'inflammations comme le déclenchement d'une fièvre, pour se défendre.

Le parasite est plus ou moins virulent et la gravité de la pathologie dépendra de :

- la charge parasitaire,
- la capacité à contourner les défenses immunitaires de son hôte,
- la localisation du parasite au sein de l'organisme. (5)

La connaissance des cycles permet de comprendre le mode d'infestation de l'Homme, le développement de la parasitose et ses signes cliniques.

I.1.2. Déclenchement de la fièvre au sein d'un cycle parasitaire

I.1.2.1. Les cycles parasitaires

Au cours de son développement, le parasite suit un cycle infestant commun, peu importe sa classification. Au commencement de ce cycle, le parasite a besoin d'un réservoir pouvant assurer sa survie et sa transformation. L'Homme fait office de réservoir mais un végétal ou un animal pourraient tout aussi bien assurer ce rôle. (5)

Au cours de son cycle, le parasite va être hébergé de façon temporaire ou définitive par plusieurs hôtes, appelés hôte définitif ou hôte intermédiaire. L'hôte définitif sera colonisé par une forme adulte ou sexuée du parasite, et l'hôte intermédiaire sera l'endroit où le parasite mature de la forme asexuée à la forme sexuée infectante pour le sujet réceptif. Cet hôte intermédiaire peut être vecteur du parasite pour l'Homme, des conditions écologiques de développement et la réceptivité de l'hôte définitif selon des facteurs favorisant : génétique, âge, antécédents pathologiques, déficits immunitaires...(5)

Il existe deux types d'hôtes intermédiaires : un actif et un passif. L'hôte intermédiaire actif correspond à un arthropode vecteur véhiculant le parasite du réservoir vers l'hôte définitif. Ces arthropodes vecteurs peuvent être des mouches ou encore des moustiques. Dans le cas du paludisme, l'arthropode correspond à l'hôte définitif transmettant ensuite le parasite par piqûre comme cela sera expliqué partie I.2.1.2. Il existe également l'hôte intermédiaire passif où la contamination se fait par la chaîne alimentaire ou par diffusion dans l'environnement habituel. C'est le cas notamment pour les poissons par ingestion ou pour les mollusques (jouant un rôle dans la transmission de la bilharziose à l'Homme). (6)(7)

Les cycles évolutifs peuvent être différents selon le mode de contamination du parasite. Les cycles sans hôte intermédiaire sont appelés cycles directs comprenant des cycles courts pour

les amibes par exemple où le parasite infeste directement l'hôte ; et des cycles longs où la maturation préalable dans le milieu extérieur est nécessaire. Ces cycles permettront donc de comprendre la physiopathologie des fièvres parasitaires au retour de voyage en zone d'endémie. (7)

I.1.2.2. La réaction de l'hôte face à une fièvre parasitaire

Lors d'une infection, l'interaction hôte-pathogène est importante pour comprendre l'apparition des manifestations cliniques et biologiques à la suite de l'altération du système immunitaire de l'hôte. De ce fait, lorsqu'un parasite infecte un hôte, ce dernier va tenter de se défendre. Cela provoquera une réaction immunitaire au sein de l'organisme et plus particulièrement une réaction inflammatoire par vasodilatation, apport de facteurs humoraux et afflux de cellules immunocompétentes. La fièvre fait suite à une infection parasitaire, virale ou bactérienne.

Cette réaction inflammatoire aura pour objectif de détruire les agents infectieux en faisant intervenir des facteurs de l'immunité innée dans un premier temps puis de l'immunité adaptative. Ces deux immunités travaillent en synergie pour se défendre contre l'agent infectieux, ici les parasites protozoaires ou helminthes. L'explication des cycles parasitaires permet de comprendre la réaction inflammatoire et le déclenchement de la fièvre lors d'une infection. (8)

I.1.3. Classification parasitaire

Au retour de voyage, la principale fièvre à évoquer est un paludisme, notamment à cause de sa gravité et de sa fréquence dans le monde. Cependant, il existe d'autres fièvres induites par un parasite qu'un voyageur est capable de contracter en zone d'endémie. Au niveau parasitaire, nous retrouvons le plus souvent le paludisme, l'amibiase hépatique et la bilharziose, qui induisent des fièvres chez les voyageurs ayant été dans des zones d'endémie spécifiques aux pathologies. Ces 3 pathologies sont celles que nous étudierons essentiellement dans cette première partie.

I.1.3.1. Les protozoaires

Les protozoaires sont des organismes unicellulaires eucaryotes qui se déplacent grâce à des pseudopodes (appelés rhizopodes), des flagelles, une membrane ondulante, des cils ou encore grâce à leur cytosquelette, qui effectue un mouvement de torsion. Ils peuvent vivre indépendamment dans un milieu extérieur ou vivre dans un autre organisme vivant, souvent au détriment de ce dernier. Le protozoaire est alors considéré comme un parasite.

Parmi les protozoaires, nous distinguons trois différents groupes (cf. figure 1) :

- les sporozoaires, de l'embranchement des *Apicomplexa*, comprenant les coccidies, le toxoplasme et l'hématozoaire *Plasmodium*, responsable de l'infection du paludisme,
- les rhizoflagellés, comprenant la classe des rhizopodes du genre *Entamoeba*, responsable de l'amibiase, et la classe des flagellés avec les trypanosomes et les leishmanies,
- les ciliés, responsables de la balantidiose. (9)

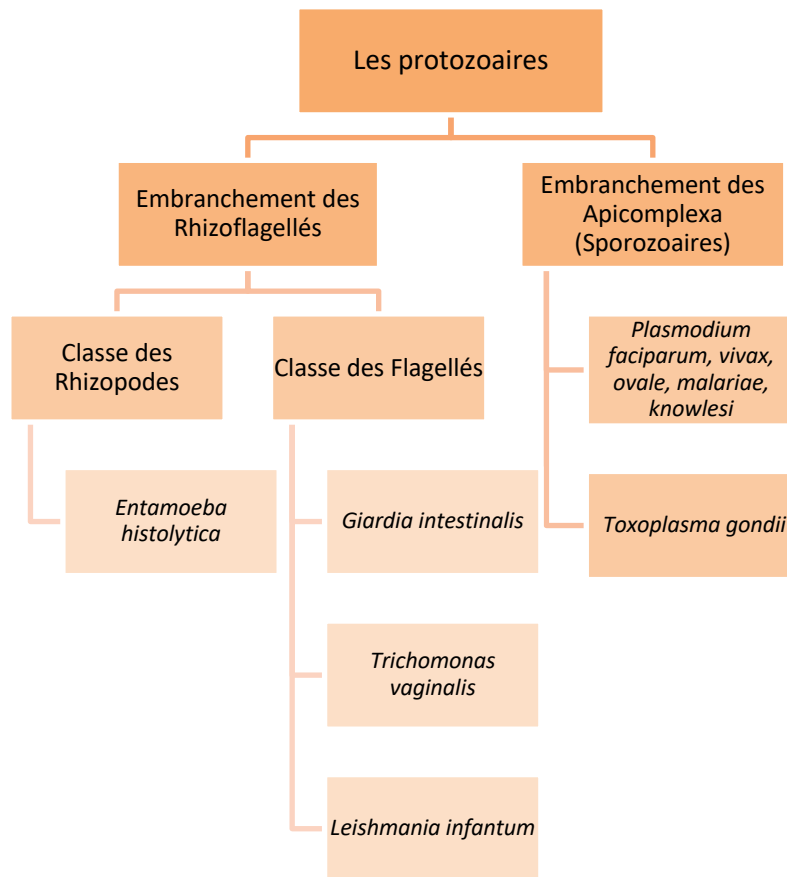


Figure 1: Classification partielle des protozoaires (7)

I.1.3.2. Les helminthes

Les helminthes sont des organismes multicellulaires. Ce sont des vers ronds (les nématodes), ou des vers plats (les cestodes et les trématodes). Contrairement aux protozoaires, ils ne se multiplient pas dans un organisme vivant, mais quand ils se déplacent vers les tissus, ils peuvent induire une élévation de l'éosinophilie dans le sang.

Parmi les helminthes, nous distinguerons trois groupes différents (cf. figure 2) (10)(5) :

- les nématodes sont des vers ronds faisant partie de l'embranchement des Némathelminthes, comprenant les ascaris, les ankylostomes et les trichuris entre autres,
- les cestodes, connus pour le groupe des ténias, sont des vers plats, allongés, de l'embranchement des Plathelminthes,
- les trématodes, ou douves, font également partie de l'embranchement des Plathelminthes, avec notamment le genre *Schistosoma spp* responsable de la bilharziose. (10)

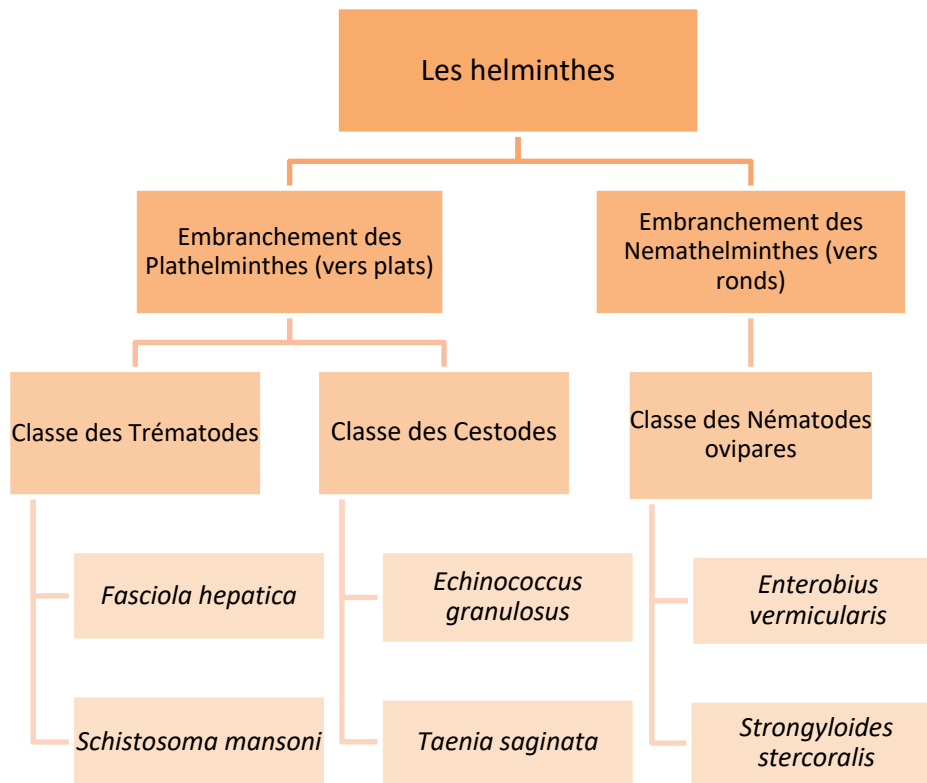


Figure 2: Classification partielle des helminthes (7)

I.2. Les fièvres induites par des parasites de type protozoaires

I.2.1. Le paludisme

I.2.1.1. Généralités et données épidémiologiques

Le paludisme, aussi appelé Malaria, est la maladie parasitaire la plus fréquente dans le monde. Elle est due à un parasite protozoaire, le *Plasmodium*. C'est une maladie à déclaration obligatoire en France métropolitaine et dans les DOM-TOM, à l'exception de Mayotte. Le paludisme correspond à la première endémie parasitaire mondiale et à la plus meurtrière. Cette maladie infectieuse est à envisager devant toute fièvre, peu importe les symptômes associés et le traitement de prévention suivi. (7)

Au niveau mondial, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), près de 40% de la population y est exposée, et 228 millions de cas ont été enregistrés en 2018, contre 251 millions en 2010 dont 405 000 décès en 2018, contre 585 000 en 2010. (11) La plupart des cas (93 %) ont été répertoriés en Afrique avec un paludisme largement répandu en Afrique subsaharienne, loin devant l'Asie du Sud Est (3,4 %) et la région Méditerranée orientale (2,1 %). L'incidence a également diminué, entre 2010 et 2018, passant de 71 à 57 cas pour 1 000 habitants exposés. (12)

En 2019, 5 570 cas d'importation ont été déclarés pour l'ensemble de la métropole (chiffres stables par rapport à 2018) et l'Afrique subsaharienne correspond au pays où la contamination est majoritaire. (12) En France, les seuls départements où le paludisme autochtone est présent sont la Guyane et Mayotte. En Guyane, la transmission est présente toute l'année dans les communes frontalières au Brésil et au Surinam. La contamination se fait essentiellement avec

les parasites *P. falciparum* et *P. vivax*, avec des multi-résistances aux traitements antipaludiques dans cette région. À Mayotte, l'infection se fait par le *P. falciparum*, présentant également des multi-résistances aux traitements mais le risque de transmission est faible. En France métropolitaine, les seuls cas recensés correspondent au paludisme d'importation à la suite d'un voyage. (13)

Selon l'OMS, certains groupes de populations sont plus à risque que d'autres de contracter un accès palustre grave. Pour ces personnes des mesures particulières de préventions doivent être mises en place. Les nourrissons et les enfants sont les plus touchés, puisqu'ils n'ont pas encore développé une immunité contre les formes les plus sévères de la maladie et qu'ils vivent dans des zones de transmissions. Les signes de gravité sont surtout les symptômes neurologiques (convulsions, troubles de la conscience), mais ils sont rares chez l'enfant.

Les femmes enceintes sont également à risque. Elles ont une immunité moins développée lors de leur grossesse, entraînant de nombreux risques pour elles et leur fœtus. Le paludisme peut provoquer des fausses couches, une prématurité et un faible poids chez le nouveau-né, mais également des décès maternels. Ces complications et les symptômes retrouvés diffèrent en fonction de l'immunité acquise individuelle, et de l'intensité de transmission dans la zone à risque. Les personnes atteintes du virus à immunodéficience humaine (VIH), notamment les femmes enceintes, auront un risque plus élevé de transmettre le VIH à leurs enfants en cas de contamination palustre au niveau du placenta. Elles sont donc à surveiller attentivement lors d'exposition au paludisme.

De plus, les voyageurs allant dans un pays endémique, n'étant pas immunisés, sont très à risque. En effet, une immunité acquise partielle est possible mais elle s'acquiert progressivement lors d'une exposition longue, continue et ininterrompue. Cette immunité n'est pas définitive, elle correspond à un équilibre hôte-parasite, ce qui veut dire que la personne ne se débarrasse pas totalement du parasite. Une nouvelle contamination est possible mais les accès palustres graves seront progressivement moins contractés, c'est l'état de prémunition contre le paludisme. Les voyageurs n'ayant pas cette immunité acquise sont donc considérés comme vulnérables et plus à risque de contracter la pathologie. (14)(15)

En fonction de la distribution des anophèles, de la capacité vectorielle, des caractéristiques biologiques des parasites, de la zone d'endémie et du rôle de l'immunité propre à chacun, il existe une grande variabilité de réponses au paludisme.

I.2.1.2. Parasitologie

L'étiologie du paludisme est variable selon la population étudiée et les zones visitées mais cette maladie infectieuse est toujours causée par un protozoaire appartenant au genre *Plasmodium*. Il existe cinq espèces de ce parasite pouvant infecter l'Homme : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*. On les retrouve dans différentes régions du monde.

Plasmodium falciparum se retrouve principalement dans les régions équatoriales toute l'année et dans les régions subtropicales en période chaude et humide, où la température est supérieure à 18°C. Ce genre de *Plasmodium* correspond à la forme la plus répandue. Ce parasite est retrouvé particulièrement en Afrique, mais aussi en Amérique latine et en Asie du sud-est. Cette forme développe de nombreuses résistances et est responsable des accès cliniques graves (neuropaludisme notamment), voir létaux. En revanche, elle ne pourra pas entraîner de rechute tardive du paludisme car, dans son cycle, il ne peut pas se former d'hypnozoïte dans le foie à la différence des autres genres de *Plasmodium*. L'incubation est comprise entre 7 et 12 jours, la majorité des paludismes à *P. falciparum* apparaissant maximum 2 mois suivant le voyage en zone d'endémie. Il existe très peu d'accès palustre tardif.

Plasmodium vivax est l'espèce la plus cosmopolite, notamment dans les zones d'altitude et dans les zones les plus tempérées, où la température est supérieure à 15°C. Elle est répandue essentiellement en Amérique du sud, en Amérique centrale et en Asie. Sa période d'incubation est plus importante que pour *P. falciparum*, avec un minimum de 11 à 15 jours, pouvant aller jusqu'à 4 ans avec des rechutes appelées accès de reviviscence dues au réveil d'hypnozoïtes quiescents (aussi visible avec *P. ovale*) lors de la schizogonie pré-érythrocytaire du cycle.

Plasmodium ovale comprend deux espèces : *P. ovale curtisi* et *P. ovale wallikiri*. Elles se retrouvent principalement en Afrique de l'Ouest avec une incubation pouvant aller de 10 jours à un mois mais pouvant aussi entraîner une reviviscence après une primo-infection, 4 à 5 ans après.

Plasmodium malariae est un genre plus sporadique, pouvant se retrouver sur les trois continents exposés. Il a une incubation longue, de 15 à 21 jours et peut entraîner des recrudescences jusqu'à 20 ans après en l'absence de traitement initial.

Plasmodium knowlesi se retrouve principalement en forêt d'Asie du sud Est, lié à son hôte habituel, le singe et son vecteur pouvant piquer le singe et l'Homme. C'est une forme beaucoup plus rare chez l'Homme. Son temps d'incubation est peu connu mais serait aux alentours d'une semaine. Des accès palustres graves ont été recensés avec ce genre de protozoaire, ainsi qu'une pathogénicité forte avec des pics de fièvres quotidiens. (14)

Cette pathologie est transmise de façon vectorielle par une piqure de moustique *Culicidae* du genre *Anopheles* (ordre des Diptères). Seule la femelle est hématophage et pourra infecter une personne car elle a besoin des protéines du sang pour la maturation de ses œufs. Elle peut transmettre la maladie, en piquant au coucher du soleil avec une activité maximale entre 23 heures et 6 heures du matin. Cela explique l'importance de la prévention individuelle avec l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide dans les zones exposées.

Au niveau de la répartition géographique, la transmission par le moustique est fonction de la zone. En zone tropicale chaude et humide, la contamination est permanente avec des poussées épidémiques pendant la saison des pluies. En zone subtropicale, la transmission se fait en fonction des saisons, donc particulièrement durant les mois chauds. En zone tempérée, il existe des cas ponctuels lors d'un été chaud. Cette transmission est sporadique, elle peut se développer autour de migrants porteurs du parasite ou à proximité d'un aéroport (c'est le cas du paludisme autochtone, où l'anophèle voyage du pays d'endémie jusqu'à un aéroport dans un pays normalement non exposé). (7)

Du fait qu'il existe une phase sanguine dans le cycle, il en découle d'autres formes de contaminations, certes plus rares mais toutes aussi importantes : transmission congénitale, transfusionnelle, par greffe d'organe ou accidentelle notamment chez les professionnels de santé manipulant du sang contaminé. Ces moustiques sont donc principalement infectés par un des parasites du genre *Plasmodium* et vont infester l'Homme lors de leur repas sanguin.

Concernant le réservoir de ce protozoaire, il est principalement humain pour tous les genres, à l'exception de *P. knowlesi* où le réservoir naturel est le singe macaque. (16)

Après l'infection par le protozoaire contaminé, le cycle se déroule en plusieurs phases en commençant par une phase asexuée chez l'homme, étant l'hôte intermédiaire, et une phase sexuée chez l'anophèle femelle non contaminé, étant l'hôte définitif. La figure 3 aide à comprendre le cycle de répllication du paludisme.

Chez l'Homme, le cycle commence par une phase hépatique aussi appelée pré-érythrocytaire, souvent asymptomatique, équivalant à la phase d'incubation. Sa durée diffère en fonction du genre du parasite : on compte 6 jours pour *P. falciparum*, 8 jours pour *P. vivax*, 9 jours pour *P. ovale* et 12 jours pour *P. malariae*. L'anophèle femelle inocule à l'Homme le parasite sous forme de sporozoïtes mononucléés. Le parasite reste très peu de temps dans la circulation sanguine avant de rejoindre le foie. Dans les hépatocytes, il va se produire une intense multiplication asexuée. Le sporozoïte se transforme en trophozoïte, toujours mononucléé, puis en schizonte pré-érythrocytaire. Le schizonte est alors une cellule multinucléée, après que le noyau du parasite a dupliqué son ADN. Après une durée de maturation dépendante du genre de *Plasmodium*, cette cellule donnera naissance à de nombreux mérozoïtes pré-érythrocytaires dans le sang, lors de la rupture du schizonte et donc de l'éclatement de l'hépatocyte. Pour certains genres comme *P. vivax* et *P. falciparum*, les trophozoïtes peuvent rester sous forme quiescentes appelés hypnozoïtes, expliquant les reviviscences tardives parfois observées.

Ensuite, le cycle érythrocytaire chez l'Homme débute avec l'infection des mérozoïtes dans les globules rouges. Il existe un double cycle : après invasion des érythrocytes, les mérozoïtes deviennent des trophozoïtes puis des schizontes par multiplication dans l'hématie. Cette maturation est fonction de l'espèce peut durer 24, 48 ou 72 heures, et se termine par une destruction du globule rouge libérant cette fois des mérozoïtes érythrocytaires. C'est à ce moment-là que commence le deuxième cycle sanguin. Les mérozoïtes imprègnent de nouveaux globules rouges et la phase clinique débute avec une élévation de la parasitémie et un début de fièvre chez le patient. Après une maturation de la même façon du mérozoïte en trophozoïte, il se produit une modification nucléo-plasmatique du trophozoïte, sans différenciation sexuée, afin d'être transformé en gamétocytes.

Ces gamétocytes potentiellement femelles ou mâles peuvent persister dans la circulation sanguine durant quelques semaines avant d'être ingérés par un anophèle femelle lors d'un repas sanguin. La dernière phase du cycle commence donc au moment de cette ingestion. C'est la phase sexuée chez l'hôte définitif.

Dans l'estomac du moustique infecté, les gamétocytes mûrissent en gamètes mâles ou femelles qui vont se conjuguer pour former un ookinète : c'est l'étape de fécondation. Cet œuf, libre et mobile, quitte alors le tube digestif pour se transformer en oocyste au niveau de la paroi externe de l'estomac. Il existe une multiplication des cellules parasitaires au sein de l'œuf, transformant l'oocyste en sporocyste et induisant la production de nombreux sporozoïtes. Après éclatement du sporocyste, les centaines de sporozoïtes infectieux formés vont migrer

vers les glandes salivaires de l'anophèle. Cette étape représente la fin du cycle chez l'anophèle et sa durée est également dépendante des conditions climatiques et du genre du protozoaire. La durée de croissance sporogonique est d'environ 15 jours pour *P. falciparum*, 12 jours pour *P. vivax*, et 3 à 4 semaines pour *P. ovale*.

Pour clore le cycle, les sporozoïtes représentent, donc, la forme infectante, et sont prêts à être inoculés chez l'Homme avec la salive du moustique lors de son repas sanguin. (14)(17)

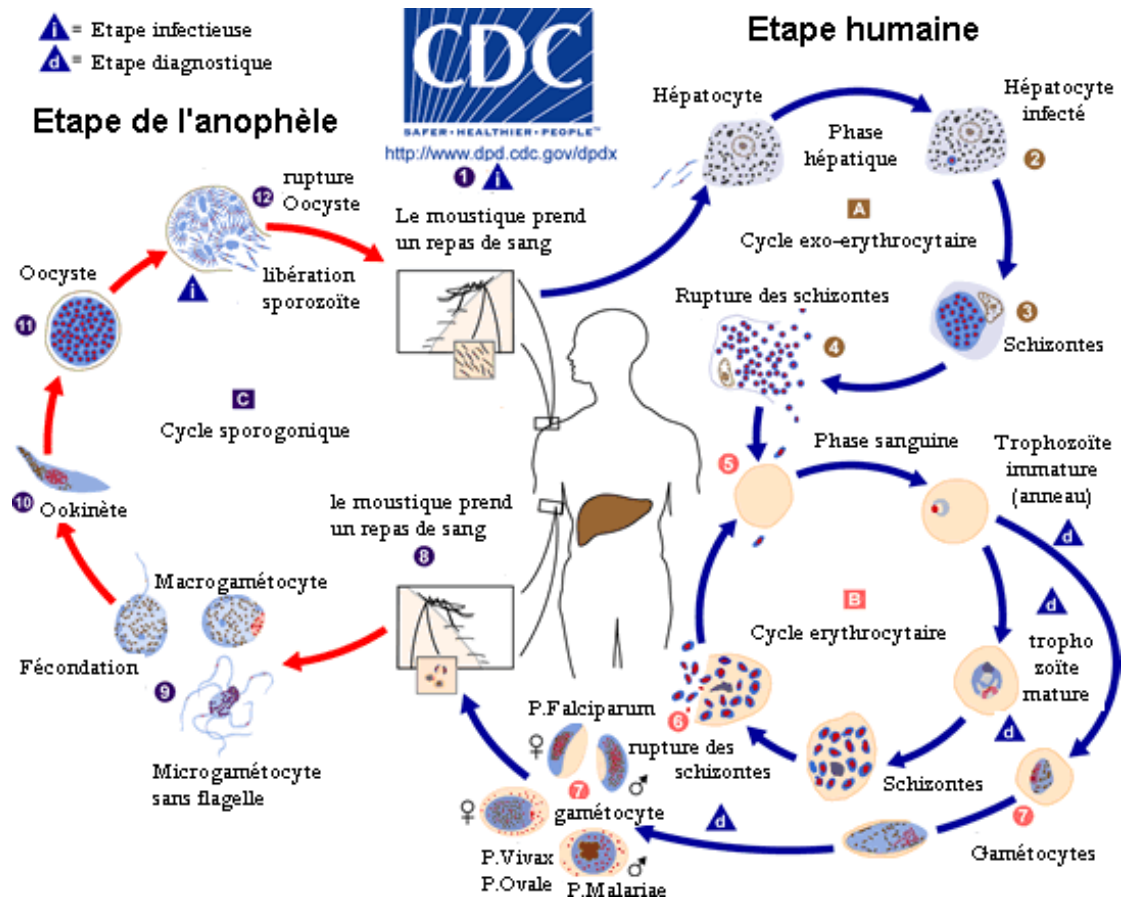


Figure 3 : Le cycle de réplication du paludisme (18)

I.2.1.3. Physiopathologie

La physiopathologie palustre est connue sur certains organes et peut avoir d'importantes conséquences sur eux. Les manifestations cliniques retrouvées sont directement liées au cycle parasitaire et donc au rythme de la schizogonie. Les mécanismes pathologiques du paludisme provoquent, entre autres, des altérations érythrocytaires, des altérations hépatiques, spléniques, et un neuropaludisme, considéré comme l'accès palustre le plus grave.

Au niveau sanguin, la physiopathologie opère pendant la phase de schizogonie érythrocytaire. Les symptômes vont être systématiquement dus à l'invasion de l'hématie par le parasite, à sa destruction et à la réaction immunitaire de l'hôte. En fonction de l'âge érythrocytaire, il existera une affinité différente des espèces de *Plasmodium* pour les hématies. En effet, *P. falciparum* pourra infecter les hématies à tous les stades : réticulocyte, hématie jeune et hématie âgée. *P. vivax* et *P. ovale* auront une meilleure affinité pour les réticulocytes et *P. malariae* infectera

d'avantage les hématies âgées. (7) En fin de schizogonie, la destruction des hématies va entraîner une hémolyse qui sera à l'origine d'une anémie progressive. Cette anémie peut être très grave chez la femme enceinte et les jeunes enfants. Pendant l'hémolyse, la libération d'hémoglobine induit une surcharge rénale. Cette dernière transformera l'hémoglobine en bilirubine dans le foie, c'est-à-dire en pigment rouge contenu dans la bile. L'excès de bilirubine sera éliminé dans les urines, provoquant une hémoglobinurie. De plus, la fièvre existante dans le paludisme est due à l'utilisation de l'hémoglobine par le parasite et particulièrement à la formation d'un pigment pyrogène. En effet, la dégradation de la cellule hôte par le parasite amènera à la formation d'un pigment, appelé hémozoïne, dans son cytoplasme, qui induira l'éclatement du globule rouge. Ce phénomène est responsable de la fièvre. De plus, dans le sang, la séquestration des plaquettes par blocage du système immunitaire déclenche une thrombopénie précoce et fréquente lors d'un paludisme.

Au niveau de la rate, elle va tenter d'agir face à la pathologie en essayant de séquestrer et détruire les hématies contaminées. Suite à cela, elle deviendra hypertrophique, molle, congestive, de couleur rouge brune, sa taille sera augmentée, ainsi que le nombre de lymphocytes et de macrophages, sollicités pour éliminer les parasites des globules rouges. Elle joue donc un rôle essentiel dans le contrôle de la parasitémie mais elle est en partie responsable de l'aggravation de l'anémie.

Au niveau du foie, la présence du parasite est sans conséquence clinique. En effet, il n'existe pas de lésion inflammatoire pendant la phase exo-érythrocytaire du cycle et la destruction des hépatocytes passe, cliniquement, inaperçue.

Concernant l'accès palustre grave provoqué par *P. falciparum*, appelé le neuropaludisme, il est notamment dû à la séquestration des hématies infectées et à l'intervention de cytokines et d'autres médiateurs. Les hématies parasitées par les trophozoïtes et les schizontes de *P. falciparum* disparaissent de la circulation sanguine périphérique et se fixent aux cellules endothéliales de tous les organes, notamment le cerveau. On retrouve trois mécanismes pathologiques induits par la présence du parasite.

Dans un premier temps, il existe le processus de cytoadhérence : adhésion des hématies contaminées aux cellules endothéliales de façon définitive et activation de la coagulation. Ensuite, ces érythrocytes parasités sont entourés d'hématies saines, qui s'agglutinent, s'infectent et forment des rosettes. C'est le phénomène de « rosetting ». Pour finir, le regroupement des hématies infectées crée des micro agrégats lors de cette auto agglutination.(7) Cela correspond à la séquestration par le parasite : les hématies se retrouvent bloquées dans les vaisseaux et les capillaires du système nerveux central. Cela entraîne un ralentissement du flux circulatoire induisant une hypoxie tissulaire, une acidose lactique, des dysfonctions organiques et provoque également la mort par apoptose des cellules endothéliales exposées après la rupture du schizonte du cycle érythrocytaire. Cette apoptose est fonction de la parasitémie et peut être à l'origine notamment de microhémorragies tissulaires et d'hypo-perfusion d'organes si la charge parasitaire est élevée. Ce processus est irréversible. Dans ce cas-là, l'évolution de l'accès palustre induit fréquemment des séquelles graves voire un décès : il est donc capital de traiter le paludisme comme une urgence absolue. (14)

Chez la femme enceinte, l'accès palustre grave peut avoir des conséquences importantes, et néfastes sur le fœtus. En effet, la séquestration des globules rouges parasités dans les espaces inter-villositaires du placenta peut entraîner une hypoxie tissulaire et donc une diminution de la vascularisation. Cela entraînera une diminution des apports nutritifs de la mère

à son enfant, en raison de la mauvaise circulation du sang, et une hypoxie fœtale. Par conséquent, le fœtus se développera avec un retard de croissance intra-utérin et pourra naître prématuré, ou avec un faible poids corporel. (7)

I.2.1.4. Signes cliniques et complications

Après une incubation plus ou moins longue, et selon le parasite concerné, certains signes cliniques vont apparaître, dont la fièvre. En effet, le paludisme représente la première cause de fièvre au retour de voyage, le diagnostic est une urgence absolue : « toute fièvre chez un patient de retour d'une zone d'endémie palustre est un paludisme jusqu'à preuve du contraire ».

En dehors des états fébriles, il existe des manifestations cliniques très diverses qui ne permettent pas d'orienter le diagnostic d'espèce : maux de tête, diarrhées, douleurs musculaires, altération de l'état général, vomissements, toux... Chez les voyageurs, les symptômes cliniques correspondent au paludisme de primo-invasion, c'est-à-dire contracté pour la première fois. Ils apparaissent quelques jours après la piqûre de l'anophèle femelle, selon le temps d'incubation du protozoaire infectant. Concernant cette contamination chez un sujet non immunisé, l'accès palustre simple non compliqué est la manifestation clinique principale, mais c'est un tableau clinique non spécifique. En fonction du protozoaire contaminant, l'évolution des signes cliniques peuvent différer. En effet en cas de contamination à *P. falciparum*, l'accès simple peut évoluer très rapidement vers un accès palustre grave, pouvant être létal en l'absence d'une prise en charge efficiente. Cette évolution se fait par la répétition cyclique d'accès clinique simple s'aggravant petit à petit.

La primo-invasion correspond à la forme clinique la plus souvent rencontrée en France et se manifeste au début de la phase érythrocytaire. Pour commencer, elle se traduit par un syndrome pseudo-grippal avec présence d'accès fébrile brutal, comprenant une température supérieure à 39°C, et évoluant de façon continue ou irrégulière. Cette fièvre est souvent accompagnée de sensations de froid, de sueurs abondantes évoluant par pics, d'un malaise général et de frissons. Sont également retrouvés des syndromes algiques comme des céphalées, des arthromyalgies diffuses et des signes digestifs : douleurs abdominales, anorexie, diarrhées et vomissements. Ces signes associés, caractéristiques du paludisme, sont appelés « embarras gastrique fébrile ». Les manifestations cliniques peuvent différer selon la personne et peuvent être trompeuses : il existe parfois des cas de fièvre plus modérée ou une absence de douleurs abdominales chez le patient. L'accès palustre simple, à *P. falciparum* est la forme clinique la plus souvent retrouvée en France (90 % des cas). Il n'existe pas d'éléments épidémiologiques, cliniques ou biologiques permettant de savoir si le patient évoluera vers un accès palustre grave. De ce fait, le diagnostic correspondra à une urgence médicale.

L'accès palustre simple à fièvre périodique est une manifestation clinique observée principalement dans les infestations à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. Cette forme clinique spécifique correspond à des accès répétés liés à des périodes de reviviscences schizogoniques. Cet accès fait souvent suite à une primo-invasion non traitée, par la reprise de la schizogonie érythrocytaire à partir des hypnozoïtes intrahépatiques, étant restés quiescents jusqu'ici. Pour *P. vivax*, cette reviviscence peut être retrouvée 3 à 4 ans après la primo-invasion, jusqu'à 4 ans après pour *P. ovale* et jusqu'à 20 ans après pour *P. malariae*. Elle se caractérise typiquement avec la triade classique du paludisme : frissons, chaleurs et sueurs tous les 2 ou 3 jours pendant la schizogonie érythrocytaire. La triade s'étend sur une

dizaine d'heures, en commençant généralement le soir. La phase de frissons est brutale dure environ 1 heure : le volume de la rate augmente, la température corporelle est supérieure ou égale à 39°C et la tension artérielle diminue. Ensuite, la phase de chaleur peut durer 3 ou 4 heures et se manifestera par une peau sèche et brûlante, accompagnée de céphalées, de douleurs abdominales, d'une diminution du volume de la rate et d'une température pouvant dépasser les 40°C. Pour finir, la phase de sueurs dure entre 2 et 4 heures. Elle est caractérisée par une transpiration excessive, des urines foncées, un effondrement de la température corporelle amenant même parfois à une hypothermie, une augmentation de la tension artérielle par rapport à la phase précédente et se termine par une phase d'euphorie et de bien-être qui conclue la triade.

Lors de cette triade, la fièvre est rythmée en fonction de l'espèce. Il existe la fièvre tierce, retrouvée le plus souvent lors d'une infection à *P. vivax* ou *P. ovale* et correspond à une schizogonie de 48 heures. Elle survient par clocher thermique, c'est-à-dire avec une fièvre d'apparition brusque et brève en pics toutes les 48 heures, à jour 1 (J1), J3, J5... Cette fièvre tierce peut également faire suite à une primo-invasion à *P. falciparum*. Dans ce cas-là elle peut évoluer vers un accès palustre grave qu'il faudra surveiller.

Ensuite, nous pouvons identifier la fièvre quarte correspondant à une schizogonie de 72 heures, apparaissant au cours d'une infection à *P. malariae*. Elle survient également par clocher thermique mais toutes les 72 heures, à J1, J4, J7...

Pour finir, il existe les pics de fièvres quotidiens avec apparition d'un clocher thermique toutes les 24 heures, pour les rares accès palustre dus à *P. knowlesi*. La fin de l'accès palustre à fièvre périodique correspond au retour à la normale, à la fin de la crise, mais peut récidiver tous les 2 ou 3 jours en fonction de l'espèce. La répétition régulière de ces accès induit une anémie et une splénomégalie progressive et croissante chez le patient. C'est pourquoi, peu importe le protozoaire infectant, l'évolution vers un accès palustre grave est possible. (14)(7)

Lors d'une infection à *P. falciparum*, si le patient n'est pas traité ou mal traité, l'évolution pourra être grave, potentiellement mortelle. Le paludisme impliquera : des périodes de rémissions, le développement d'une fièvre tierce maligne (accès intermittent) et l'évolution vers l'accès palustre grave. Il se produit principalement en cas d'infection à *P. falciparum*, avec une parasitémie en général élevée (supérieure à 4 %). Il est indispensable de connaître les critères de gravité clinique du paludisme (cf. figure 4) imposant l'admission en soins intensifs de réanimation. L'atteinte cérébrale, aussi appelée neuropaludisme ou accès pernicleux, est la manifestation clinique du paludisme la plus grave. Elle commence généralement de manière progressive accompagnée d'une fièvre irrégulière, d'un syndrome algique et de troubles de la conscience. Si le début est plus brutal, une triade symptomatique est présente comprenant de la fièvre, des convulsions et un coma, pouvant induire une détresse respiratoire et un possible décès en quelques heures seulement.

Ensuite, la phase d'état du neuropaludisme se caractérise par un syndrome fébrile mais aussi un syndrome neurologique : troubles de la conscience, convulsions, hypotonie... Les troubles de la conscience peuvent être d'intensités variables, pouvant aller d'une obnubilation à un coma profond. Les convulsions sont plus souvent retrouvées chez l'enfant. Elles peuvent être généralisées ou localisées. Les hypotonies sont également très fréquentes et sont de mauvais pronostic. La phase d'état continue avec une défaillance multiviscérale au niveau des reins (insuffisance rénale aigue avec une nécrose tubulaire), du foie (ictère) et des poumons (œdème pulmonaire) par exemples. Il peut exister aussi des formes graves de paludisme n'incluant pas de composante neurologique mais une anémie profonde. L'évolution de cet

accès pernicieux avec atteinte neurologique peut amener au décès si le traitement n'est pas efficient en 2 ou 3 jours. En cas de traitement adéquat, la guérison se fait le plus souvent sans séquelle pour l'adulte mais peut induire des séquelles neurologiques définitives pour l'enfant. L'évolution et la guérison globale de la pathologie dépend principalement de la rapidité de la prise en charge. (4)(14)(19)

Chez l'enfant, l'accès palustre simple est fréquemment retrouvé mais il est important d'être vigilant à l'apparition d'une forme grave : neuropaludisme, anémie ou détresse respiratoire. Effectivement, les enfants représentent 90 % des décès en zone d'endémie palustre.(14)

Pronostic	Critères de gravité**
Chez l'adulte	
+++	Toute défaillance neurologique : obnubilation, confusion, somnolence, prostration, convulsions Coma avec score de Glasgow < 11
+++	Toute défaillance respiratoire : si VM ou VNI, PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg Si non ventilé : PaO ₂ < 60 mmHg et/ou SpO ₂ < 90 % en air ambiant et/ou FR > 30 cycles/min Signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires
+++	Toute défaillance cardiocirculatoire : PAS < 80 mmHg et/ou présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire Nécessité de drogues vasoactives et lactates > 2 mmol/l
++	Hémorragie : définition clinique
+	Ictère : clinique ou bilirubine > 50 µmol/l
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dl, hématocrite < 20 %
+	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/l
+++	Acidose : HCO ₃ < 15 mmol/l ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/l)
+++	Hyperlactatémie > 2 mmol/l (<i>a fortiori</i> si lactate plasmatique > 5 mmol/l)
+	Hyperparasitémie > 4 %
++	Insuffisance rénale : créatininémie > 265 µmol/l ou urée sanguine > 20 mmol/l
Chez l'enfant	
+++	Toute défaillance neurologique (Glasgow entre 11 et 15) : obnubilation, confusion, somnolence, prostration, convulsions (> 1/24 h), coma avec score de Glasgow < 11
+++	Défaillance respiratoire : SDRRA, polypnée de Kussmaul, images radiologiques interstitielles et/ou alvéolaires
+++	Toute défaillance cardiocirculatoire : si < 1 an (PAS < 70 mmHg + signes périphériques d'insuffisance circulatoire) Si > 1 an (PAS < 80 mmHg + signes périphériques d'insuffisance circulatoire)
+++	Hémorragie : définition clinique
++	Ictère : clinique
+	Anémie profonde : hémoglobine < 5 g/dl, hématocrite < 15 %
+++	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/l
+++	Acidose : HCO ₃ < 15 mmol/l ou excès de base < - 8 mmol/l ou acidémie avec pH < 7,35
+++	Hyperlactatémie > 5 mmol/l
+	Hyperparasitémie > 10 %
++	Insuffisance rénale : diurèse < 0,5 ml/kg/h ou créatininémie élevée pour l'âge après hydratation

* Accès grave à *P. vivax* : mêmes critères sans l'hyperparasitémie. Accès grave à *P. knowlesi* : mêmes critères mais hyperparasitémie > 2 %. Le paludisme gestationnel à *P. falciparum* est considéré comme grave chez la mère et est associé à un risque d'avortement spontané et un petit poids de naissance chez le nouveau-né.

FiO₂ : fraction inspirée d'oxygène ; FR : fréquence respiratoire ; PaO₂ : pression partielle en oxygène du sang artériel ; PAS : pression artérielle systolique ; SDRRA : syndrome de détresse respiratoire aigu ; SpO₂ : saturation en oxygène par oxymètre de pouls ; VM : ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive.

** Un critère de gravité avec un pronostic à ++ ou +++ doit être évalué avec un réanimateur, sans pour autant retarder la mise en route du traitement spécifique et symptomatique.

Source : d'après la SPILF. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation : mise à jour des recommandations pour la pratique clinique Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. 2017.

Figure 4 : Les critères de gravité d'un paludisme grave à *P. falciparum* selon les RPC 2017 (14)

On compte également d'autres complications, différentes du neuropaludisme. Elles sont essentiellement retrouvées chez les migrants de zone d'endémie, mais restent rares pour les sujets non immuns. Il existe un paludisme viscéral évolutif (surtout chez l'enfant avec anémie, splénomégalie, retard staturopondéral...), une splénomégalie palustre hyper-réactive (surtout chez l'adulte autochtone vivant en zone impaludée : splénomégalie avec hypersplénisme), une fièvre bilieuse hémoglobininurique (syndrome immunoallergique rare avec état de prostration, fièvre, ictère hémolytique, oligurie, vomissements bilieux...).

I.2.1.5. Le diagnostic à l'hôpital et à l'officine

Que ce soit à l'arrivée aux urgences ou à l'officine, le diagnostic doit commencer par un examen clinique. À l'officine, le rôle du pharmacien sera surtout d'orienter le patient vers une meilleure prise en charge en fonction notamment d'un interrogatoire complet sur les

conditions de voyage, mais aussi sur les symptômes ressentis du patient (cf. partie IV.2.1). Le pharmacien questionnera sur les antécédents de séjour en zone d'endémie palustre, le délai d'incubation compatible avec la pathologie, et la prise ou non d'une chimioprophylaxie anti palustre. Si le patient est fébrile, il faudra évoquer le paludisme avant tout autre diagnostic et rediriger le patient vers les urgences pour une prise en charge la plus rapide possible. Devant toute suspicion de paludisme, le tableau clinique devra être attentivement pris en compte et plus particulièrement les signes neurologiques, qui imposeraient une hospitalisation d'urgence. Effectivement, un patient se présentant avec une atteinte de la conscience ou un dysfonctionnement cérébral au retour d'un pays exposé, devra être pris en charge en urgence comme un neuropaludisme. Les autres signes cliniques caractéristiques pouvant orienter le diagnostic sont le rythme de la fièvre, la triade classique « fièvre-chaleur-sueurs » et d'autres signes non spécifiques en cas de primo-invasion au paludisme.

Biologiquement, les éléments essentiels d'orientation diagnostique sont la thrombopénie et l'anémie. Sur la numération de la formule sanguine (NFS), la thrombopénie peut être présente et précoce, caractérisée par un taux de plaquettes inférieur à $150\,000/\text{mm}^3$. L'anémie hémolytique est également un bon signe d'orientation mais elle est moins retrouvée au début d'une primo-invasion. De plus, après prélèvement sanguin, le diagnostic biologique direct dépend de la mise en évidence du parasite du paludisme dans le sang, en urgence, par deux examens de référence : le frottis sanguin mince et la goutte épaisse.

- le frottis sanguin mince : cette technique correspond à un diagnostic d'espèce, de stade et détermine le pourcentage d'hématies parasitées. Cette méthode peut être moins fiable si la parasitémie est peu élevée, elle peut révéler des faux négatifs. Il faut donc toujours la compléter avec la méthode de la goutte épaisse. Les avantages de cette technique sont surtout la rapidité des résultats : c'est une méthode adaptée à l'urgence, le calcul facile de la parasitémie et ce processus permettent le diagnostic d'espèce. En effet, la morphologie du parasite est bien conservée, permettant de bien l'identifier.
- la goutte épaisse : c'est une technique de micro-concentration, réalisée après l'hémolyse des hématies et permettant de trouver les parasites plus facilement. L'avantage principal de cette technique est la sensibilité malgré une parasitémie pouvant être faible (10 à 20 parasites/ μL contre 100 à 150 parasites/ μL pour le frottis mince). Mais l'inconvénient principal est qu'il n'existe pas de diagnostic d'espèces avec cette méthode car la morphologie du parasite est modifiée : la lecture ne permet pas de reconnaître le genre du *Plasmodium*.

Ces tests peuvent se révéler faussement négatifs, et pourront être réalisés une seconde fois en cas de doutes. En effet, en cas de forte suspicion de paludisme et malgré la négativité des tests, il ne sera pas inutile de répéter la recherche sur goutte épaisse et frottis sanguin mince avec un nouveau prélèvement. Ces méthodes restent fondamentales au diagnostic. En effet, il en découle le diagnostic positif du paludisme, le diagnostic d'espèce infectante, et la parasitémie exprimée en nombre d'hématies contaminées/ μL ou en pourcentage.

Chaque espèce a ses propres caractéristiques qui peuvent être distinguées par leurs aspects microscopiques lors de l'observation du frottis :

- *Plasmodium falciparum* est le plus facile à reconnaître et peut être observé à tous les stades évolutifs. Sur les trophozoïtes jeunes, le noyau est rouge, le cytoplasme est bleu en forme d'anneau et la vacuole est blanche, plus claire que pour les autres

hématies. On dit que le trophozoïte est en « bague de chaton » en fonction de sa forme. Pour les trophozoïtes âgés, le cytoplasme sera plus épais avec la présence de petites taches noires dans les hématies. Pour les schizontes rosacés, caractéristiques du paludisme, ils sont absents sauf si la personne a contracté un accès palustre grave, et où l'on pourra retrouver cette étape dans certains organes, notamment le cerveau. Les gamétocytes, quant à eux, sont présents et caractéristiques de par leur forme de banane, de faucille rose violacée pour les gamétocytes mâles et bleue pour les femelles. On peut observer des taches de Mauer spécifiques au *P. falciparum*, correspondant à des taches rouges sombres à la surface des hématies.

- *Plasmodium vivax* : les trophozoïtes jeunes présentent un anneau cytoplasmique épais, et un gros noyau occupant un tiers des hématies. Leur cytoplasme se déforme et des tâches de pigments apparaissent sous forme de grains, appelées granulations de Schüffner de couleur jaune. Les schizontes sont fréquents, composés de 12 à 24 mérozoïtes, de grains de Schüffner et de pigments noirs rendant l'hématie plus brune. Ensuite, les gamétocytes ont une forme arrondie, occupant une grande place dans l'hématie, avec les mêmes couleurs que pour *P. falciparum*.
- *Plasmodium ovale* comprend des caractéristiques semblables aux aspects microscopiques de *P. vivax* à l'exception de son schizonte qui contient moins de mérozoïtes : 6 à 11.
- *Plasmodium malariae* : son trophozoïte jeune comprend un anneau cytoplasmique et noyau de taille importante. Plus âgé, son trophozoïte a une forme de bague très épaisse ou une forme de drapeau caractéristique à cette espèce. Les schizontes, ayant un corps en rosace, comprennent 6 à 8 noyaux avec un gros pigment noir au centre. Pour finir, les gamétocytes ont une forme arrondie avec des pigments noirs en grains volumineux et abondants. (20)(21)
- *Plasmodium knowlesi* est morphologiquement identique au *P. malariae*. Pour les différencier, le diagnostic moléculaire (PCR spécifique) sera indispensable. (4)

Il existe d'autres techniques de diagnostic parasitologique direct que l'on appelle des tests de diagnostic rapide du paludisme :

- le QBC Malaria test (Quantitative Buffy Coat) est une méthode de concentration du sang basée sur l'affinité de l'acridine orange, fluorochrome spécifique à l'ADN du parasite. Dans des tubes à hématocrites, les formes parasitaires seront centrifugées et marquées par fluorescence afin de réaliser l'analyse microscopique. Les cellules parasitées seront visibles grâce à la fluorescence des acides nucléiques parasitaires. C'est une méthode rapide et sensible mais elle est onéreuse, ne renseigne pas sur le diagnostic d'espèce, et peut en résulter des faux négatifs ou des faux positifs. (21)
- les tests rapides immunochromatographiques : le principe de ces tests repose sur la détection par immunochromatographie d'antigènes présents dans le parasite, par recherche de protéines spécifiques. Il existe la protéine HRP2 (histidine rich protein 2) retrouvée pour le *P. falciparum*, l'enzyme pLDH (*Plasmodium* lactate deshydrogenase) retrouvée le plus souvent pour le *P. falciparum* ou le *P. vivax*, et l'enzyme aldolase (panplasmodial, c'est-à-dire antigène commun à toutes les espèces de paludisme). Les avantages sont la sensibilité, le dépistage rapide, le diagnostic positif et le diagnostic d'espèce. Les inconvénients sont le coût important et la sensibilité moins importante

pour *P. ovale* et *P. malariae*. Ce n'est pas un test très recommandé pour le paludisme d'importation.(4)(21)(7)

- PCR (Polymérase Chain Reaction) en temps réel : cette biologie moléculaire correspond à une amplification génique, permettant un diagnostic de genre et d'espèce. Lors de cette technique, l'ADN codant pour L'ARN 18S du *Plasmodium* sera recherché. Les avantages sont la sensibilité et la spécificité de cette méthode, l'excellente valeur prédictive négative (c'est-à-dire pas ou très peu de faux négatifs), la différenciation de *Plasmodium falciparum* avec les autres espèces... En revanche, cette technique est onéreuse, nécessitant un matériel spécifique (réservé à des laboratoires spécialisés), avec risque de faux positifs et c'est une technique non adaptée au diagnostic d'urgence (minimum 2 heures). (7)
- la sérologie étant un diagnostic biologique indirect, elle n'est d'aucun intérêt pour le diagnostic d'urgence du paludisme : un résultat positif confirmerait seulement un contact avec le parasite. Il pourra être retrouvé positif jusqu'à 2 ou 3 ans après un accès palustre traité. Les indications de la sérologie pourront donc être le diagnostic rétrospectif, le dépistage pour les donneurs de sang ou d'organes, le diagnostic des complications chroniques et les enquêtes épidémiologiques. (7)(14)

Afin de diagnostiquer le paludisme, les étapes fondamentales sont d'évoquer le paludisme en tout premier lieu devant n'importe quelle fièvre au retour de zone d'endémie, d'affirmer le paludisme en urgence, d'identifier l'espèce, d'évaluer la gravité pour mettre en place les bonnes modalités de prise en charge et choisir un schéma thérapeutique adéquat.

I.2.1.6. Les traitements spécifiques anti paludiques

Si le paludisme se déclare, il peut être traité rapidement par des médicaments antipaludiques mais les voyageurs peuvent également prévenir cette pathologie grâce à une chimio prophylaxie, détaillée partie IV.1.2.1. Le pharmacien a pour rôle de bien connaître les différents traitements pour assurer une dispensation de qualité au patient. Le choix du traitement dépendra du parasite infectant et de l'évolution des résistances de *Plasmodium falciparum* face aux médicaments antipaludiques. Les molécules ont essentiellement une action schizonticide, en agissant pendant la phase érythrocytaire du cycle de toutes les espèces plasmodiales.

I.2.1.6.1. Les dérivés quinoléiques : la quinine, la méfloquine et la chloroquine

La quinine est l'un des antipaludiques naturels les plus anciens, extrait de l'écorce d'un arbuste, le *Cinchona officinalis*. Cette molécule peut être utilisée par voie orale pour traiter principalement un paludisme à *P. falciparum* non compliqué, ou par voie injectable pour l'accès palustre grave. Sa posologie usuelle par voie orale est de 24 mg/kg par jour à répartir en trois prises. Les effets indésirables potentiels de la quinine sont l'hypoglycémie, des convulsions, des éruptions cutanées, des troubles hématologiques, et des signes de cinchonisme comme des céphalées, des vertiges, des acouphènes et une hyperacousie par exemples. Les convulsions sont surtout induites en cas de surdosage, cela implique qu'il est déconseillé d'associer la quinine avec la méfloquine, qui est également un dérivé quinoléique. Concernant le traitement de l'accès palustre grave, la quinine n'est pas utilisée en première intention, elle correspond à une alternative au traitement intraveineux par artésunate. La perfusion sera continue à la seringue électrique, ou sur 4 heures dans du sérum glucosé à 5 ou 10 % avec

une dose de charge de 16 mg/kg, puis 8 mg/kg toutes les 8 heures en commençant 4 heures après la fin de la dose de charge. (4)

La méfloquine est commercialisée sous le nom de fantaisie Lariam®. Cette molécule peut être utilisée comme traitement des accès simples mais également en prévention avant un voyage en zone d'endémie palustre, résistante à la chloroquine. Concernant le traitement curatif, la posologie usuelle est de 25 mg/kg par jour. Les principaux effets indésirables que l'on peut retrouver avec cette molécule sont des troubles neuropsychiatriques, des convulsions, des nausées, des vomissements et des vertiges. L'élimination du médicament pouvant aller jusqu'à 6 semaines, il sera important pour le pharmacien de prévenir le patient des risques pouvant survenir plusieurs semaines après la dernière prise de ce médicament. Les effets indésirables neuropsychiatriques peuvent être potentiellement graves chez l'adulte, de ce fait cette molécule n'est plus recommandée pour le traitement du paludisme mais peut toujours être prescrite chez l'enfant. (22)

La chloroquine est connue sous le nom de Nivaquine® pour son indication dans le traitement curatif et préventif du paludisme à *P. vivax*, *ovale* et *malariae*. Concernant le traitement curatif chez l'adulte, la posologie sera de 600 mg, soit 6 comprimés le premier jour, puis 300mg, soit 3 comprimés 6 heures plus tard, le deuxième et le troisième jour à heure fixe. Pour un enfant ou un adulte de moins de 60 kg, le schéma thérapeutique est le même, cependant la posologie est de 10 mg/kg pour le premier jour et 5 mg/kg pour les trois autres prises : 6 heures après, le deuxième jour et le troisième jour. Le sirop peut être préféré chez le jeune enfant. Les effets indésirables peuvent être nombreux : céphalées, étourdissements, troubles du sommeil, réactions allergiques comme un œdème de Quincke ou des éruptions cutanées et des troubles gastro-intestinaux, pouvant être limités en conseillant de prendre la chloroquine après le repas.

I.2.1.6.2. Les anti-folates : le proguanil et ses associations

Le proguanil est un anti-folate du fait de son action inhibitrice sur l'acide folique en agissant sur la dihydrofolate réductase. Il est inactif par lui-même et agit grâce au cycloguanil, son métabolite hépatique. Seule, cette molécule est utilisée uniquement dans la chimio prophylaxie antipaludique, sous le nom de Paludrine®. Les effets indésirables sont peu nombreux avec une possible intolérance gastrique, des pertes de cheveux et des manifestations cutanées. Le plus souvent le proguanil sera associé pour une meilleure efficacité et une action curative également.

La spécialité Malarone® correspond à l'association du proguanil avec l'atovaquone, qui agissent ensemble sur les stades hépatocytaires de *P. falciparum*. Ce traitement peut être utilisé en préventif mais aussi en traitement curatif, particulièrement chez les voyageurs résistants à la chloroquine. La posologie usuelle pour adultes et enfants de plus de 12 ans sera de 4 comprimés de 250 mg/100 mg en une seule prise par jour de Malarone® pendant 3 jours, à administrer à heure fixe. Chez l'enfant de plus de 5 kg, la posologie sera de 20 mg/kg d'atovaquone et 8 mg/kg de proguanil par jour pendant 3 jours en une seule prise. De nombreux effets indésirables peuvent être retrouvés, notamment une toxicité hépatique due à son action sur le foie mais aussi des troubles digestifs, des stomatites ou aphtes dus au proguanil, de la toux, des céphalées, des vertiges, de la fièvre, des réactions allergiques... (22)

I.2.1.6.3. Les artémisinines : l'artéméther, l'arténimol et l'artésunate

Les artémisinines sont une classe d'antipaludiques issus de l'Armoise annuelle *Artemisia annua* qui auront une action gamétocytocide sur le parasite. Cette action limite le

développement de résistances et le risque de transmission. Les dérivés des artémisinines ne sont pas utilisés dans la prévention du paludisme, mais uniquement dans le traitement de l'accès palustre simple à *P. falciparum* chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 kg. Ce traitement est utilisé uniquement en association, en raison de sa demi-vie brève, avec des molécules à demi-vie plus longues comme la luméfántrine et la pipéraqúine. Ces couplages permettent de limiter le risque d'émergence de résistance au traitement.

L'artéméther, correspondant à l'éther méthylique de l'artémisinine. Il est uniquement utilisé en association avec la luméfántrine, commercialisé sous le nom de Riamet®. Cette association comprend 20 mg d'artéméther et 120 mg de luméfántrine. Le schéma thérapeutique sera toujours réparti sur 60 heures au total. Pour un adulte et un enfant de plus de 35 kg, la posologie usuelle sera de 4 comprimés à administrer directement au moment du diagnostic puis 4 comprimés 8 heures, 24 heures, 36 heures, 48 heures et 60 heures après la première prise. Pour un enfant ayant un poids compris entre 25 et 35 kg, le schéma thérapeutique est le même avec 3 comprimés par prise. Pour un enfant ayant un poids compris entre 15 et 25kg, la prise sera de 2 comprimés et enfin un enfant pesant entre 5 et 15 kg, il prendra 1 comprimé à chaque prise pendant les 60 heures de traitement. Concernant les effets indésirables, est surtout retrouvée une augmentation de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme, induisant un risque de troubles du rythme et de torsades de pointe. (23)

L'arténimol, correspondant à la dihydroartémisinine, est associé à la pipéraqúine pour être commercialisé sous le nom d'Eurartesim®. Il est indiqué dans le traitement de l'accès simple à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 kg. Pour ce médicament, la posologie est calculée en fonction du poids du patient (cf. Tableau 1) et doit être prise pendant 3 jours à heure fixe. Ce traitement ne doit pas être pris plus de 2 fois dans la même année à cause de la longue demi-vie d'élimination de la pipéraqúine et si nécessaire, le deuxième traitement doit être administré au moins 2 mois après la fin de la première cure. Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont : un allongement de l'intervalle QT, des céphalées, une anémie, une diminution de l'hémoglobine, une tachycardie sinusale, une pyrexie,... Il est important de préciser au patient de prendre ce traitement avec de l'eau et non avec des aliments gras, qui augmenteraient l'absorption de la pipéraqúine, et donc le risque d'augmentation de l'intervalle QT, ni avec du jus de pamplemousse, qui pourrait augmenter la concentration plasmatique de pipéraqúine.

Tableau 1 : « Posologies de l'association pipéraquline/dihydroartémisinine » (22)

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne (mg) pipéraquline	Dose quotidienne (DHA) dihydroartémisinine	Posologie
5 à < 7	80	10	½ comprimés (cp) à 160mg/20mg
7 à < 13	160	20	1 cp à 160mg/20mg
13 à < 24	320	40	1 cp à 320mg/40mg
24 à < 36	640	80	2 cp à 320mg/40mg
36 à < 75	960	120	3 cp à 320mg/40mg
75 à 100	1280	160	4 cp à 320mg/40mg
>100	Pas de données chez les patients de plus de 100 kg		

L'artésunate est la molécule de référence dans le traitement de l'accès palustre grave, devant la quinine. Il est uniquement disponible à l'hôpital dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn) et s'administre le plus rapidement possible, par voie intraveineuse (IV) lente à un débit de 3 ml/minute. Pour un adulte et un enfant de plus de 20 kg, l'administration se réalise dès le résultat du diagnostic, puis 12 heures après, 24 heures après et ensuite tous les jours pendant maximum 7 jours, à la posologie de 2,4 mg/kg à chaque perfusion. Si un relai par voie orale est possible, l'administration d'un dérivé de l'artémisinine est recommandée en première intention, et l'association atovaquone/proguanil en seconde intention. Pour un enfant de moins de 20 kg, le schéma thérapeutique est identique avec cependant une posologie à 3mg/kg par injection. Le relai par traitement oral est également appliqué, s'il est possible. (22)

I.2.1.6.4. Indication thérapeutique selon l'espèce plasmodiale et le patient

Le paludisme doit être pris en charge le plus rapidement possible après le diagnostic et l'identification du parasite en cause. Pour un paludisme grave, le paludisme à *P. falciparum* est le plus fréquemment retrouvé devant les autres espèces plasmodiales. La prise en charge repose sur la reconnaissance des signes de gravité pour une hospitalisation d'urgence. Le traitement doit toujours être effectué le plus rapidement possible par voie intraveineuse, avec de l'artésunate ou à défaut de la quinine chez l'adulte. L'enfant et la femme enceinte seront pris en charge de la même façon que l'adulte, en faisant attention au risque d'hypoglycémie plus élevé. (14)(24)

Pour une forme non compliquée à *P. falciparum*, le traitement de première intention pour l'adulte (cf. tableau 2) sera une association à base de dérivés de l'artémisinine : arténimol/pipéraquline Eurartesim® ou artéméther/luméfantine Riamet®. Ensuite, en seconde intention, l'association atovaquone/proguanil Malarone® sera proposée et en dernière intention la quinine par voie orale pourra être utilisée. La méfloquine est un traitement mal toléré du fait de ses effets indésirables neuropsychiques, et ne sera pas retenu dans le

traitement du paludisme, à part chez l'enfant en troisième intention. (14) Ces traitements correspondent à une prise en charge ambulatoire, certains critères doivent être remplis afin de vérifier que le patient ne nécessite pas une hospitalisation. L'absence d'un des critères suivants nécessitera l'hospitalisation :

- absence d'échec d'un premier traitement antipalustre
- diagnostic parasitologique fiable
- absence de signes de gravité clinique ou biologique du paludisme
- parasitémie < 2%
- plaquettes > 50 000/mm³, hémoglobine > 10 g/dL, créatininémie < 150 µmol/L
- absence de facteurs de risques : sujet âgé, sujet fragilisé par une affection associée, immunodépression, grossesse, splénectomie)
- absence de facteur de risque de mauvaise observance
- résidence à proximité d'un hôpital en cas d'urgence
- consultation de suivi prise à 3 jours, 7 jours et 28 jours après le diagnostic (24)

Chez l'enfant, le traitement est identique par rapport à l'adulte (cf. tableau 2), cependant une hospitalisation est recommandée. Certains critères spécifiques permettent une prise en charge ambulatoire :

- respect des mêmes critères de prises en charge ambulatoire de l'adulte
- première prise du traitement bien tolérée par l'enfant
- famille fiable
- suivi possible de l'enfant

Chez la femme enceinte, l'hospitalisation est également recommandée. La quinine sera principalement utilisée pour un accès simple à *P. falciparum*, tout au long de la grossesse. Un paludisme infectant une femme enceinte pendant le premier trimestre de sa grossesse sera traité par quinine et clindamycine pendant 7 jours, mais l'association atovaquone et proguanil, peut aussi être une alternative. A partir du deuxième trimestre de la grossesse, le traitement sera la combinaison thérapeutique à base d'artémether et luméfántrine, qui en revanche, est contre-indiqué pendant le premier trimestre. (7)(14)(24)

Pour un paludisme contracté par une autre espèce plasmodiale, le traitement peut être différent. La chloroquine permet de traiter un accès palustre à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ou *P. knowlesi*, et donc ne doit être utilisé qu'après un diagnostic identifiant l'espèce infectante.

Il existe également une autre molécule : la primaquine, qui est capable de détruire les hypnozoïtes hépatiques de *P. vivax* et prévient donc les formes de reviviscence hépatocytaire. Ce médicament a reçu une autorisation de mise sur le marché précoce le 17 février 2022, par la Haute Autorité de Santé (HAS), dans l'indication du traitement et de la prévention des reviviscence du paludisme à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*. De plus, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a donné un avis favorable le 21 février 2022 sur l'efficacité et la sécurité du médicament pour l'indication donnée. C'est un médicament soumis à prescription hospitalière et il est contre indiqué en cas d'allaitement, chez la femme enceinte, l'enfant de moins de 6 mois et chez un patient avec un déficit en G6PD (Glucose-6-Phosphate-Deshydrogénase). (14)(24)(25)

L'ensemble des traitements utilisés dans la prise en charge du paludisme sont référencés dans le tableau 2.

Tableau 2 : « Traitements du paludisme » (14)

Molécule	Adulte	Femme enceinte	Enfants	Remarque
Accès simple				
CTA Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine - Riamet® artéméthèr-luméfantrine - Eurartesim arténimol-pipéraquine	1 ^{ère} intention au choix -4cp/prise 2 fois/jour pendant 3 jours avec un repas gras (malabsorption de la luméfantrie) -3cp/prise 1 fois/jour pendant 3 jours à jeun depuis 3 heures Posologie à adapter en fonction du poids	Hospitalisation recommandée -Contre-indiqué (CI) 1 ^{er} trimestre et allaitement, possible 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre -Contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement	1 ^{ère} intention Posologies adaptées au poids	-Antécédents d'atteinte cardiaque congénitale -Antécédent de QT long -Pas plus de 2 traitements par an -2 mois au moins entre 2 traitements
Atovaquone-proguanil	2 ^{ème} intention -Si CI aux CTA -3cp/prise 1 fois/ jour pendant 3 jours -Avec un repas gras (mauvaise biodisponibilité de l'atovaquone)	Alternative pour le 1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} intention Posologies adaptées au poids	Insuffisance rénale sévère
Méfloquine	Non recommandée	Non recommandée	3 ^{ème} intention 25 mg/kg en 3 prises toutes les 8heures	
Chloroquine : réservée aux accès à une espèce autre que <i>Plasmodium falciparum</i>	10 mg/kg à J1, 10mg/kg à J2, 5 mg/kg à J3 soit 25 mg/kg en dose totale sur 3 jours	1 ^{er} trimestre : 10 mg/kg à J1, 10 mg/kg à J2, 5 mg/kg à J3 soit 25 mg/kg en dose totale sur 3 jours	10 mg/kg à J1, 10 mg/kg à J2, 5 mg/kg à J3 soit 25 mg/kg en dose totale sur 3 jours	
Quinine	3 ^{ème} intention si voie parentérale nécessaire : 8 mg/kg toutes les 8heures (sans dépasser 2500 mg/jour) Relais <i>per os</i> dès que possible avec un traitement complet (3 jours)	2 ^{ème} intention Utilisable tout au long de la grossesse	3 ^{ème} intention si voie parentérale nécessaire	
Accès grave				
Artésunate	2,4 mg/kg à H0, H12, H24 puis toutes les 24 heures jusqu'à 7 jours ou relais <i>per os</i> après 3 doses avec un traitement complet		Si < 20 kg : 3 mg/kg à H0, H12, H24 puis toutes les 24 heures pendant 7 jours (maximum : 9 doses)	
Quinine	Si artésunate indisponible Dose de charge : 16 mg/kg en 4 heures puis 8 mg/kg toutes les 8 heures		Si artésunate indisponible Sans dose de charge : 8 mg/kg toutes les 8 heures	

I.2.1.6.5. Surveillance du traitement antipaludique

Suite au traitement d'une forme non compliquée ou compliquée de paludisme d'importation, une surveillance est indispensable. L'efficacité de la prise en charge repose sur la diminution des signes cliniques, en particulier de la fièvre, et sur la diminution de la parasitémie. Ce suivi biologique est systématique et se réalise par frottis-goutte épaisse au 3^{ème} jour, 7^{ème} jour et 28^{ème} jour après le traitement. Au 3^{ème} jour, la parasitémie doit avoir diminué de 75 % par rapport au premier frottis de diagnostic. Au 7^{ème} jour, la parasitémie doit être entièrement négative et au 28^{ème} jour, nous ne devons pas détecter de rechute, donc la parasitémie doit toujours être négative.

En plus du suivi parasitologique, l'artésunate par voie IV nécessite une surveillance particulière par rapport au risque d'hémolyse avec ce traitement. Ce risque est différé, il peut apparaître, chez 15 % des patients 2 ou 3 semaines après la première dose. Le suivi repose donc sur la surveillance des signes d'anémie et d'hémolyse aux 7^{ème}, 14^{ème}, 21^{ème} et 28^{ème} jour.

I.2.2. L'amibiase hépatique

I.2.2.1. Généralités et données épidémiologiques

L'amibiase est la troisième maladie parasitaire mondiale responsable de morbidité, après le paludisme et la bilharziose. Cette pathologie cosmopolite peut être mortelle et est principalement liée au péril fécal. Elle est due à un parasite du genre protozoaire, l'amibe, et touche principalement le tube digestif. Nous pouvons distinguer également l'amibiase tissulaire où la dissémination des amibes touche les autres organes, particulièrement le foie. Cette amibiase hépatique est souvent secondaire à l'amibiase intestinale, pouvant elle, passer inaperçue, et se traduit par une hépatalgie fébrile, apparaissant le plus souvent au retour d'un voyage en zone tropicale. (26)

L'amibiase se caractérise le plus souvent par des porteurs asymptomatiques et ne sera pathogène qu'avec le parasite *Entamoeba histolytica*, capable d'envahir les autres organes. Au retour de voyage, une fièvre peut être retrouvée quand la dissémination du parasite a atteint le foie, c'est pour cela que nous traiterons principalement l'amibiase hépatique.

Le nombre de cas d'infection à *E. histolytica* est estimé à 10 % de la population mondiale, comprenant 90 % de porteurs asymptomatiques. En effet, 500 millions de personnes sont touchées et nous retrouvons entre 50 000 et 100 000 décès d'amibiase par an. (27)(28)

Concernant la répartition géographique, l'amibiase est cosmopolite mais plus fréquemment retrouvée en zone tropicale et intertropicale. En effet, la maladie est très rarement retrouvée dans les pays développés, elle ne sera en lien qu'avec des cas d'importation par des voyageurs au retour de zones d'endémies. Cette pathologie est plus facilement contractée dans des régions chaudes et précaires, notamment en Asie du sud-est, en Amérique centrale, dans certaines régions d'Amérique du Sud, et dans le sud-est et l'ouest de l'Afrique, dans les régions tropicales. (27) Dans ces zones de forte transmission, une immunité relative peut s'installer et les nombreux porteurs asymptomatiques vont favoriser la propagation du parasite à cause de la résistance des kystes dans le milieu extérieur, permettant ensuite une importante contamination liée au péril fécal. De ce fait, la prévalence des cas d'amibiase est liée aux conditions sanitaires et sociales : niveau d'hygiène collective faible, milieu pauvre et climat chaud et humide. La contamination de l'amibe, favorisée par des conditions sanitaires déficientes dans les pays les plus touchés, fait de cette pathologie un problème majeur de

santé publique, montrant l'importance fondamentale de la prévention de cette maladie (cf. partie IV.1.3). (26)(28)(27)

Les amibes du genre *Entamoeba* peuvent infecter des patients de tous âges mais l'amibiase hépatique est plus fréquente chez les hommes entre 18 et 50 ans. De plus, les groupes de personnes plus à risque de contracter une forme grave de cette pathologie sont les femmes enceintes et les enfants.

I.2.2.2. Parasitologie

Les amibes sont des parasites protozoaires unicellulaires du groupe des rhizopodes. (26) Nous pouvons retrouver deux espèces d'amibes : *Entamoeba dispar* et *Entamoeba histolytica*.

- *Entamoeba dispar* est généralement considéré comme non pathogène et dix fois plus fréquent que la deuxième espèce. Lorsqu'un parasite du genre *Entamoeba* est détecté chez un porteur asymptomatique, il s'agit d'*Entamoeba dispar* dans 90% des cas. (28)
- *Entamoeba histolytica*, correspondant au parasite responsable de la pathologie en elle-même, est pathogène pour l'Homme et sera le seul qui nécessite un traitement. Dans 10 % des cas, l'infection peut devenir invasive et donc provoquer une amibiase hépatique. Ce parasite équivaut à un protozoaire du colon humain où l'on peut distinguer 2 formes : le trophozoïte, correspondant à la forme végétative retrouvée dans la lumière colique avec une forme non hématophage et non pathogène (*Entamoeba histolytica minuta*) traduisant l'amibiase-infection ; et une forme hématophage et pathogène (*Entamoeba histolytica histolytica*) traduisant l'amibiase-maladie. Ensuite, la deuxième forme du protozoaire est le kyste, étant la forme de résistance et de dissémination dans l'environnement pouvant être éliminé par les selles. (28)

L'Homme est le seul réservoir du parasite, il est souvent asymptomatique et produira des kystes que nous pouvons retrouver dans les selles. Ils sont très résistants et peuvent ensuite persister dans un milieu extérieur humide plusieurs semaines. La contamination de l'Homme peut donc se faire à partir de cette forme kystique. Elle est liée au péril fécal et va s'effectuer par manuportage, par le sol, par l'eau souillée, par les aliments contaminés et par les mouches. Plus rarement, une transmission directe est possible lors de pratiques sexuelles oro-anales. (26)(28)

Concernant l'agent pathogène, *E. histolytica*, il se développe chez l'Homme après contamination par ingestion de kyste. Le kyste infestant se transforme en trophozoïte dans le colon par l'action des sucs digestifs. Nous retrouvons à ce stade une multiplication par scissiparité, sans reproduction sexuée, permettant à nouveau un enkystement lors de la production du bol fécal, puis une élimination des kystes résistants par les selles. Ce cycle non pathogène correspond à l'amibiase-infection contaminé par *E. histolytica minuta*. Dans certains cas, certains trophozoïtes vont pénétrer la paroi colique, détruire les tissus et se disséminer vers les autres organes par voie sanguine, devenant ainsi des amibes pathogènes hématophages. Ce cycle pathogène correspond à l'amibiase-maladie contaminé par *E. histolytica histolytica*. (7)(17)

I.2.2.3. Physiopathologie

Au sein du cycle évolutif d'*E. histolytica histolytica*, responsable de la pathogénicité du parasite, la physiopathologie commence par l'envahissement du parasite dans la muqueuse colique créant de multiples ulcérations, des nécroses des cellules épithéliales et des

perforations intestinales. Ces lésions se forment au sein de la totalité du colon et sont responsables d'une dysenterie amibienne, correspondant à la forme classique de l'amibiase intestinale. La dissémination du parasite et l'évolution de l'infection dépendront notamment de la réponse immunitaire locale de l'hôte. En effet, le passage de l'amibiase-infection avec des porteurs sains à l'amibiase-maladie dépend à la fois de facteurs de l'hôte (la fatigue, le stress, et les antécédents médicaux) et des différents facteurs du parasite, principalement la virulence de la souche. (17) À partir des lésions coliques, l'amibe aura accès au système porte et se disséminera par voie hématophage atteignant les autres organes, le foie en premier lieu mais également le poumon et le cerveau : c'est le développement de l'amibiase tissulaire. En arrivant vers le foie, les amibes vont adhérer aux capillaires hépatiques et détruire le parenchyme hépatique, réalisant une nécrose tissulaire à l'origine de l'abcès amibien du foie. Les conditions et le temps de passage de l'infestation à l'amibiase-maladie sont peu connus, du fait de nombreux cas asymptomatiques, et ne permettent donc pas de connaître avec certitude le temps d'incubation de l'amibiase hépatique. Les manifestations cliniques peuvent survenir quelques jours à plusieurs mois après la contamination ; on dit généralement que la période d'incubation est longue. (26)(28)

I.2.2.4. Signes cliniques et complications

Il existe différentes formes cliniques bien distinctes en fonction des tissus touchés, cependant la fièvre au retour de voyage est uniquement retrouvée lors d'une atteinte hépatique, qui fait suite à un épisode colique passant la plupart du temps inaperçu. Le début de l'amibiase hépatique peut être brusque ou progressif, apparaissant le plus souvent plusieurs mois après la contamination. Il se caractérise donc principalement par une fièvre constante, souvent élevée, en plateau de 39 à 40°C avec une altération de l'état général. L'hyperthermie caractéristique s'accompagne d'une hépatomégalie douloureuse, ce qui explique le nom d'hépatalgie fébrile donné à l'amibiase hépatique. Nous pouvons retrouver également une douleur de l'hypocondre droit irradiant vers l'épaule et une toux sèche majorée lors d'une grande inspiration. Cette forme clinique typique s'appelle la triade de Fontan associant douleur, fièvre et hépatomégalie et nécessite une prise en charge thérapeutique en urgence. En effet, les abcès amibiens hépatiques non traités peuvent être mortels. (28)(7)(27)(26)

Concernant les complications, elles sont très rares mais très sévères. L'amibiase hépatique peut évoluer par migration vers d'autres organes pouvant entraîner une péricardite, une pleurésie purulente ou abcès du poumon, une amibiase cérébrale, une amibiase cutanée, une amibiase splénique... (7)

I.2.2.5. Le diagnostic à l'officine et à l'hôpital

Seul le diagnostic de l'amibiase hépatique nous intéressera afin de prendre en charge une fièvre au retour de voyage. Le diagnostic est urgent, afin de mettre en place le schéma thérapeutique adapté.

Il est important dans un premier temps, pour le pharmacien ou pour tout autres professionnels de santé, de connaître l'épidémiologie à l'aide d'un interrogatoire. D'abord, le diagnostic sera orienté par la notion de voyage en zone d'endémie. En effet, lors d'une infection par *E. histolytica*, un séjour en pays d'endémie est retrouvé dans la plupart des cas avec une durée de séjour le plus souvent supérieure à un mois. Donc, en fonction du lieu de voyage, de la date de retour mais aussi des conditions sanitaires de voyage, une orientation diagnostique

peut être envisagée. De plus, les manifestations cliniques peuvent être spécifiques notamment avec la Triade de Fontan, montrant une hépatomégalie douloureuse fébrile caractéristique. (7)(17)

L'examen parasitologique des selles est très important dans la mise en évidence de l'amibiase colique mais peut être très souvent négatif pour une amibiase extra-intestinale, en l'absence de syndrome dysentérique. Le diagnostic de l'amibiase hépatique repose essentiellement sur la sérologie qui ne peut se positiver qu'après le 7^{ème} jour de fièvre, parfois même plus tardivement. Il est important de réaliser deux sérologies différentes à 15 jours d'intervalle pour comprendre la cinétique des anticorps, en faisant un test de dépistage par ELISA agglutination et un test de confirmation par immunoelectrophorèse. En urgence, il est possible de chercher les anticorps spécifiques par le test d'agglutination au latex. En association avec la sérologie, la confirmation du diagnostic peut se faire par une échographie ou un scanner afin d'obtenir des images d'abcès hépatique. (28)(7)(4)(26)

Lors d'un diagnostic biologique par bilan sanguin, nous pouvons également noter un syndrome inflammatoire avec hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une augmentation de la vitesse de sédimentation ou de la protéine C réactive (CRP). (26)

I.2.2.6. Les traitements spécifiques

L'amibiase intestinale doit être traitée le plus rapidement et efficacement possible afin d'éviter la survenue d'amibiase extra-digestive. Les porteurs asymptomatiques, s'ils sont diagnostiqués, doivent également être pris en charge pour éviter toute contamination et le développement de l'amibiase-maladie. Il existe 2 groupes de médicaments anti-amibiens : les anti-amibiens de contact et les anti-amibiens tissulaires. L'amibiase hépatique nécessite une prise en charge urgente. En effet, les formes hépatiques non traitées peuvent être responsables de la mort du patient. Elle sera particulièrement traitée avec les anti-amibiens tissulaires dans un premier temps, mais sera complétée par les anti-amibiens de contact, traitant également l'amibiase intestinale pour éviter la dissémination de l'amibe vers d'autres organes. L'état général du patient sera un facteur important dans la décision d'hospitalisation pour commencer la prise en charge. Le traitement peut débuter par voie parentérale pour les anti-amibiens tissulaires en hospitalisation. La fièvre et la douleur disparaissent entre 48 et 72 heures après le début d'un traitement efficace. Cependant, si l'abcès hépatique est trop volumineux ou le traitement médical non efficace, une ponction évacuatrice percutanée pourra être réalisée à l'hôpital. (29)(26)

En complément du traitement spécifique curatif amœbicide, il pourra être conseillé d'utiliser un traitement symptomatique : antalgiques de palier 1 à 3 en fonction de la douleur, anti-diarrhéiques et antispasmodiques. Le pharmacien accompagnera sa délivrance de conseils hygiéno-diététiques : régime alimentaire adapté (riz, pâte) et réhydratation suffisante. (7)

I.2.2.6.1. Les anti-amibiens de contact

Afin d'éviter la contamination de l'entourage et le passage vers une forme invasive, les amœbicides de contact sont utilisés pour les porteurs de kystes ou de trophozoïtes non hématophages. Pour prendre en charge l'amibiase hépatique, cette catégorie de traitement sera débutée après avoir établi un diagnostic de certitude par examen parasitologique des selles.

Depuis le 30 avril 2021, l'association tiliquinol et tilbroquinol Intetrix® a été retirée du marché. C'était un médicament anti-amibien de contact, agissant localement dans la lumière du tube digestif. Cet amœbicide était actif sur les trophozoïtes d'*Entamoeba histolytica* non pathogènes et les formes kystiques, et uniquement indiqué dans l'amibiase intestinale de l'adulte, en utilisant en complément un anti-amibien tissulaire. Cependant, de nombreuses difficultés d'approvisionnement des substances actives depuis janvier 2019 entraînent la suspension de sa fabrication jusqu'à arrêter entièrement sa commercialisation en avril 2021. Après cette date, le peu de boîtes restantes étaient réservées aux personnes symptomatiques infectées par *E. histolytica histolytica* après confirmation par un examen parasitologique des selles.

Depuis, ce médicament a été remplacé par la paromomycine. Cet antibiotique est utilisé dans le traitement de l'amibiase, et particulièrement dans l'éradication du kyste. Il est indiqué à la posologie de 8 à 11 mg/kg par voie orale, à prendre 3 fois par jour pendant les repas pendant 7 jours. (30)(29)(31)

I.2.2.6.2. Les anti-amibiens tissulaires

Pour le traitement de l'amibiase hépatique, les anti-amibiens tissulaires sont indispensables. Ils correspondent à des antibiotiques de la famille des nitro-5-imidazolés. (29)

Le plus utilisé est le métronidazole, commercialisé sous le nom de Flagyl®. Ce médicament exerce une activité antiparasitaire sur *Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis* et *E. histolytica*. Il existe en comprimé, en suspension buvable et par voie injectable pour les formes sévères d'amibiase intestinale ou hépatique. Par voie orale et injectable, sa posologie usuelle est identique : 1,5 g par jour en trois prises chez l'adulte (500 mg trois fois par jour par voie IV) et de 30 mg/kg par jour en trois prises chez l'enfant, pendant sept jours consécutifs. Le pharmacien pourra avertir son patient de l'apparition d'une coloration brun-rougeâtre de ses urines pendant le traitement. Le métronidazole peut être utilisé avec précaution pendant la grossesse mais sera contre-indiqué pendant l'allaitement en raison de son passage dans le lait maternel. (29)

Il existe également des alternatives au métronidazole aussi issues de la famille des nitro-5-imidazolés : l'ordinazole Tibéral®, secnidazole Secnol® et le tinidazole Fasigyne®.

Pour le traitement de l'amibiase, l'ornidazole est utilisé *per os* ou par voie injectable si la voie orale est impossible. Son injection se fait dans ce cas par perfusion IV lente. Sa posologie usuelle est de 1 à 1,5 g par jour chez l'adulte et 30mg/kg par jour chez l'enfant. Ce traitement est fortement déconseillé en cas de grossesse et d'allaitement. (29)

Le secnidazole peut être utilisé également dans le traitement de l'amibiase intestinale et hépatique. Pour la forme extra-digestive, la posologie usuelle sera de 1,5 g par jour chez l'adulte et de 30 mg/kg par jour chez l'enfant, en une ou plusieurs prises pendant 5 jours. Ce médicament est à prendre au début du repas et sera également à éviter pendant la grossesse et l'allaitement. (29)

Le tinidazole s'administre par voie orale à une posologie usuelle de 1,5 g par jour en une seule prise, en dehors des repas, chez l'adulte pendant cinq jours. Ce traitement n'est pas utilisé chez l'enfant, déconseillé chez la femme enceinte et contre-indiqué pendant l'allaitement. (29)

Les effets indésirables que l'on peut retrouver sont communs à tous les antibiotiques de la famille des nitro-5-imidazolés. Nous pouvons retrouver les effets secondaires suivants : troubles digestifs (douleurs épigastriques, nausées, vomissements, diarrhées), glossite,

sécheresse de la bouche, stomatite, goût métallique dans la bouche, anorexie, bouffées congestives, prurit, œdème de Quinke... Il existe également un risque de vertiges, de confusion et d'hallucination, nécessitant une précaution dans la conduite de véhicule. En effet, à forte dose, ces médicaments peuvent provoquer des troubles neurologiques importants : obnubilation, incoordination des mouvements, convulsion, neuropathie périphérique... De plus, la consommation d'alcool, avec les dérivés du groupe des imidazoles, est fortement déconseillée en raison de l'effet antabuse induit (chaleur, rougeur, vomissement, tachycardie). (29)

I.2.2.6.3. Tableau récapitulatif des antiamibiens

L'ensemble des traitements utilisés pour la prise en charge de l'amibiase intestinale et hépatique sont référencés dans le tableau 3 ci-dessous. (29)

Tableau 3: Les antiamibiens systémiques (29)

Famille d'antiamibiens	Noms de spécialité DCI	Forme, dosage	Indications	Posologie dans l'amibiase
Antiamibiens tissulaires Nitro-5-imidazolés	Flagyl® Métronidazole	Cp pelliculés à 250 et à 500 mg Suspension buvable à 4%	Amœbose	Adulte : 1,5 g/jour en 3 prises Enfant : 30 à 40 mg/kg/jour en 3 prises
		Solution injectable pour perfusion	Amœbose formes sévères	
	Tiberall® Ornidazole	Cp enrobés à 500 mg	Amœbose	Adulte : 1 à 1,5 g/jour Enfant : 30 mg/kg/jour
		Solution injectable pour perfusion à 500 mg et à 1g	Amœbose formes sévères	
	Secnol® Secnidazole	Granulés en sachet-dose de 2g (boîte unitaire)	Amœbose intestinale aiguë symptomatique	Adulte : 2 g à prendre un seul jour Enfant : 30 mg/kg/jour à prendre 1 seul jour
			Amœbose intestinale aiguë asymptomatique (porteurs de kystes)	Adulte : 2 g/jour pendant 3 jours Enfant : 30 mg/kg/jour pendant 3 jours
			Amœbose hépatique	Adulte : 1,5 g/jour pendant 5 jours Enfant : 30 mg/kg/jour pendant 5 jours
Fasigyne® Tinidazole	Comprimés enrobés à 500mg	Amœbose de l'adulte	Adulte : 1,5 g/jour en 1 prise pendant 4 à 5 jours	

I.2.2.6.4. Surveillance du traitement

Afin de vérifier l'efficacité du traitement, un suivi précis est fondamental. Pour l'amibiase hépatique, la surveillance sera dans un premier temps clinique en contrôlant la régression de la douleur et de la fièvre en 3 jours. Pendant 3 à 4 mois, il sera intéressant de faire une surveillance échographique. Pour finir, la surveillance sérologique devra montrer une négativation entre 6 et 12 mois après la fin du traitement. Comme pour le diagnostic, l'examen parasitologique des selles ne sera pas nécessaire pour cette forme d'amibiase. (7)

I.3. Les fièvres induites par des parasites de type helminthe : la bilharziose

I.3.1. Généralités et données épidémiologiques

La bilharziose, aussi appelée schistosomose, est une infection parasitaire d'évolution chronique due à des helminthes trématodes. Elle correspond à la deuxième parasitose mondiale après le paludisme. Selon l'OMS, 206 millions de cas ont été recensés en 2016, retrouvés dans 78 pays et dont 90% des cas vivaient en Afrique subsaharienne. De plus, on dénombre 20 000 à 200 000 morts par an, à cause de la forme hépatosplénique de la bilharziose. En effet, il existe plusieurs formes de bilharziose, dépendant de l'organe touché et l'espèce de schistosome infectante. Cinq espèces sont pathogènes pour l'Homme et le contaminent par pénétration transcutanée : *Schistosoma haematobium*, *S. japonicum*, *S. mansoni*, *S. intercalatum* et *S. mekongi*.

Cette pathologie est une maladie rurale à répartition inhomogène en zone d'endémie. En France, elle correspond essentiellement à une pathologie d'importation. Cependant en 2014 il a été retrouvé un foyer de bilharziose urinaire en Corse du sud, par l'espèce parasitaire *S. haematobium*. C'était le premier cas de bilharziose autochtone en France métropolitaine. Les cas ne revenaient pas de voyage en zone d'endémie mais auraient été contaminés lors d'une baignade en 2013 à la rivière du Cavu, en Corse-du-sud. (32) Concernant la répartition mondiale, les voyageurs peuvent contracter majoritairement la pathologie en Afrique, mais il existe des cas moins fréquents à Madagascar, en Asie, et en Amérique latine en fonction du parasite (voir partie I.3.2). (4)

Parmi les deux manifestations cliniques induites par la bilharziose, nous retrouvons : la forme urogénitale responsable de plus de morbidité que de mortalité et la forme digestive hépatosplénique responsable d'une mortalité plus importante. Le voyageur au retour d'une zone d'endémie sera concerné majoritairement par des manifestations aiguës de primo-infection plutôt que des manifestations chroniques. La fièvre survient dans ce cas-là quelques semaines après le bain infestant. (4)

I.3.2. Parasitologie

Les schistosomes sont des helminthes de la classe des trématodes. Ce sont des vers plats non segmentés, gonochoriques, hémaphages, vivant au stade adulte chez l'Homme et les animaux et au stade larvaire chez un mollusque d'eau douce. En effet, nous retrouvons l'espèce humaine correspondant à l'hôte définitif et un genre mollusque, différent selon le parasite infectant, correspondant à l'hôte intermédiaire.(33) Le genre *Schistosoma*, responsable de la bilharziose, se divise en plusieurs groupes :

- *Schistosoma mansoni*, responsable de la forme intestinale et parfois hépatosplénique. C'est la forme la plus répandue dans le monde. Nous la retrouvons principalement en Afrique intertropicale, mais aussi sur la côte Est de Madagascar, en Amérique du sud et très rarement en Asie. Pour cette espèce, l'Homme n'est pas l'unique réservoir : des espèces animales peuvent également être contaminées comme les rongeurs. Les hôtes intermédiaires, intervenant lors du cycle évolutif des schistosomes, sont principalement des mollusques du genre *Biomphalaria*. (33)(34)
- *Schistosoma haematium* fait partie de l'espèce la plus fréquemment retrouvée, essentiellement en Afrique. Elle est responsable de la bilharziose urogénitale. Pour cette espèce, sa longévité est de plus de 10 ans. avec l'Homme comme seul réservoir. L'hôte intermédiaire peut être un parasite du genre *Bulinus* ou *Physopsis*. (34)
- *Schistosoma japonicum*, strictement asiatique, est l'espèce la plus pathogène. Cette forme est responsable de la bilharziose hépatosplénique. Le mollusque *Oncomelania* correspond à son hôte intermédiaire. (34)
- *Schistosoma mekongi* est similaire morphologiquement à *Schistosoma japonicum* et a une répartition également uniquement asiatique. Il est également très pathogène mais moins fréquent. L'hôte intermédiaire du cycle évolutif est le mollusque *Tricula aperta*. (34)
- *Schistosoma intercalatum* et *Schistosoma guineensis* sont des espèces voisines responsables de la bilharziose intestinale. Elles sont très similaires : morphologiquement, répartition géographique strictement africaine, et même hôte intermédiaire : le mollusque *Bulinus*. (34)

Concernant l'évolution du parasite infectant, le cycle évolutif de la bilharziose (cf. Figure 5) est commun aux différentes espèces de schistosomes et nécessite obligatoirement l'intervention d'un hôte intermédiaire : le mollusque d'eau douce. Comme vu ci-dessus, les hôtes intermédiaires sont différents en fonction des espèces. Les schistosomes sont des trématodes, des vers plats, à sexes séparés. Chez l'Homme, le schistosome va rejoindre le système porte où on différenciera le mâle et la femelle. Le mâle vit dans les plexus artérioveineux. Après accouplement, le schistosome femelle pond des œufs éliminés soit par les selles soit par les urines en fonction de l'espèce.

Une fois les œufs dans le milieu extérieur, des conditions de développement sont nécessaires : eau douce, oxygénée, éclairée, pH neutre et température entre 18° et 33°C. Si ces conditions sont remplies, l'œuf pourra libérer une forme larvaire appelée le miracidium. La durée de vie du miracidium est seulement de quelques heures, il nagera pour rechercher le mollusque, donc l'hôte intermédiaire, où il continuera son développement. L'évolution du miracidium dans le mollusque dure environ 1 mois.

Au sein de l'hôte intermédiaire, le miracidium pourra maturer en sporocystes primaires, puis après bourgeonnement, en sporocystes secondaires. Chaque sporocyste permet de libérer des cercaires correspondant à la forme larvaire infectante. Par polyembryonie, nous retrouverons des milliers de cercaires appelés furcocercaires par leur queue bifide, leur permettant d'être très mobiles en eau douce et donc de contaminer à leur tour l'Homme. Chez l'Homme, les cercaires perdent leur queue et deviennent des schistosomules, avant de rejoindre le système porte et de maturer en schistosome adulte. (34)(35)

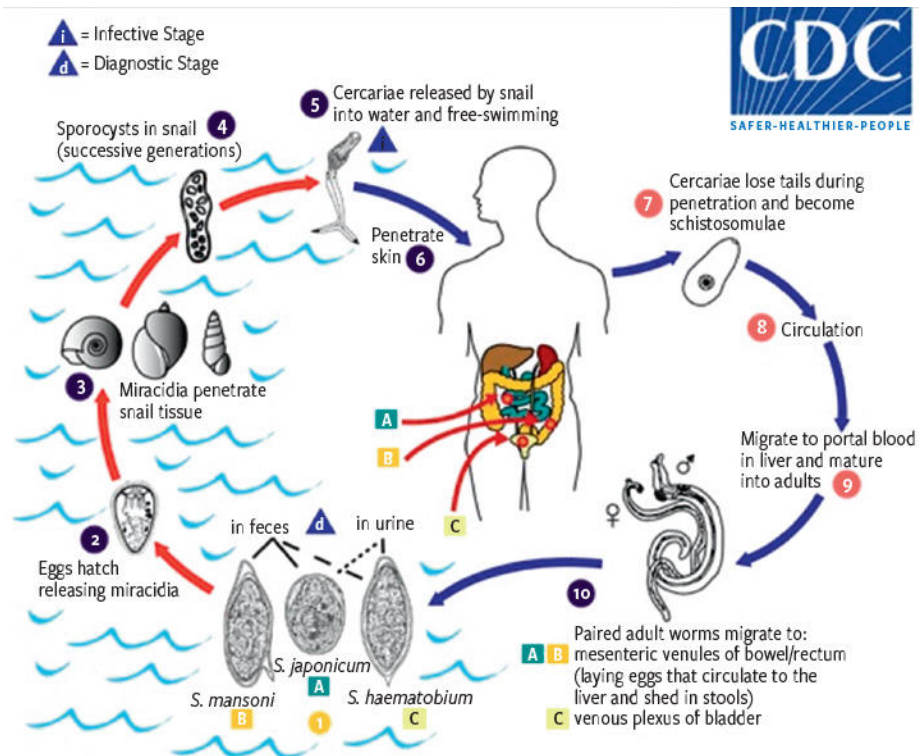


Figure 5: Le cycle de réplication du Schistosoma (35)

L'eau est le facteur principal dans la chaîne épidémiologique de la schistosomose, elle joue un rôle essentiel dans l'éclosion des œufs, dans le développement et la survie des hôtes intermédiaires, dans la propagation des cercaires infectants et donc dans la transmission à l'Homme. En effet, concernant la contamination à l'Homme, la transmission est transcutanée et se fait par contact avec l'eau douce, particulièrement aux heures chaudes de la journée. Pour les voyageurs, il est donc important de connaître les risques liés à la baignade en eau douce. Si l'une des personnes est infectée, le dépistage de la pathologie sera réalisé à l'ensemble des accompagnateurs qui auraient pu se baigner au même endroit pour vérifier qu'ils n'aient pas été infectés également.

I.3.3. Physiopathologie

Les symptômes de la bilharziose ne sont pas causés par le parasite en lui-même mais par la réaction immunitaire de l'hôte face à la contamination. De nombreuses infections peuvent être asymptomatiques. Une réaction d'hypersensibilité cutanée locale peut avoir lieu suite à une pénétration cutanée des cercaires et se manifeste sous formes de petites lésions maculopapuleuses qui démangent.

En effet, au sein du cycle, certains œufs ne sont pas éliminés dans les selles ou les urines mais restent bloqués dans les tissus, induisant une réaction inflammatoire autour d'eux. En fonction du tissu touché et du parasite infectant, la symptomatologie peut être différente mais débutera à cause de la présence d'œuf dans le corps. La physiopathologie agira au niveau urogénital et au niveau intestinal principalement mais certaines complications peuvent apparaître à cause de la rétention de ces œufs dans l'organisme. (6)

I.3.4. Les signes cliniques et complications

La symptomatologie de la bilharziose comprend plusieurs phases : une phase initiale d'infestation correspondant à l'introduction transcutanée des furcocercaires, une phase aiguë d'invasion ayant lieu plusieurs semaines après la baignade infectante, et correspondant à la réaction immunitaire de l'hôte, une phase d'état en fonction de la localisation des œufs, et enfin une phase chronique correspondant aux complications. La fièvre peut se manifester dans cette pathologie principalement lors de la phase aiguë d'infestation. (35)(34)

La phase initiale, aussi appelée phase de contamination, correspond à la dermatite cercarienne lorsqu'elle est symptomatique mais elle peut également passer inaperçue. Cette réaction d'hypersensibilité cutanée se manifeste par un érythème cutané allergique (prurit, taches rouges, démangeaisons) disparaissant en quelques jours. Elle est appelée « dermatite des nageurs » et survient généralement 15 à 30 minutes après l'infection. Les symptômes peuvent survenir lors de cette phase pour toutes les espèces de schistosomes mais particulièrement avec *Schistosoma japonicum* et *Schistosoma mekongi*. (34)

La phase toxémique d'invasion correspond à la maturation et la migration dans le sang du parasite. Elle peut être asymptomatique pour les personnes vivant en zone d'endémie mais reste plus importante pour les voyageurs. La ponte des œufs n'a pas encore commencé à ce stade. Elle va se traduire par des réactions allergiques systémiques avec une importante fièvre (fièvre des safaris ou fièvre de Katayama), un malaise général : asthénie, céphalées, sueurs, douleurs abdominales, anorexie avec des troubles allergiques communs (prurit, urticaire, myalgies et arthralgies pouvant même aller jusqu'au choc anaphylactique). Cette phase déclenche particulièrement des symptômes lorsque le patient est infecté par *S. mansoni* et *S. japonicum*. (34)(35)

La phase d'état commence lorsque la femelle pond ses œufs, et l'atteinte dépend donc de la localisation. Au niveau intestinal, la ponte des œufs commence 4 à 6 semaines après la contamination alors qu'il faut 3 mois pour une bilharziose urogénitale. La ponte peut donc aussi se faire au niveau vésical et provoque une hématurie comme symptôme majeur mais également une irritation vésicale, des douleurs mictionnelles et une pollakiurie. Des complications urogénitales peuvent apparaître : pyélonéphrite, cystite, fistule urétrale, lithiase vésicale, glomérulonéphrite, insuffisance rénale... *S. haematobium* est l'espèce parasitaire la plus concernée. Pour une ponte intestinale, la bilharziose se caractérise par des crises de diarrhées, des constipations, des ballonnements abdominaux post-prandiaux, des hémorroïdes, des stries sanglantes entourant les selles et une pathologie hépatosplénique sur le long terme, avec notamment l'apparition d'une hypertension portale. La schistosomose intestinale concerne *S. mansoni*, *intercalatum* et *guineensis*. Pour finir, la phase d'état de *S. japonicum* et *S. mekongi* est à considérer, avec une atteinte artérioveineuse. L'atteinte hépatosplénique est plus grave, mais nous pouvons également retrouver un ictère, des œdèmes et des hémorragies digestives par hypertension portale, ce qui rend la prise en charge urgente. (34)(33)(6)

La phase chronique correspond aux complications de la bilharziose lorsque les œufs ne s'évacuent pas et restent stockés dans les organes. Nous retrouvons autour de ces œufs la formation de granulomes, appelés bilharziomes, surtout au niveau hépatique. Peuvent également retrouver des complications spléniques, cardiaques et neurologiques. (6)

I.3.5. Le diagnostic à l'officine et à l'hôpital

À l'officine, le diagnostic reposera sur l'interrogatoire et l'orientation du patient pour sa prise en charge : zone d'endémie visitée par le voyageur, évocation d'une possible baignade en eau douce a été évoquée, signes cliniques évocateurs d'une bilharziose : fièvre de Katayama, hématurie, sang dans les selles...

Après avoir analysé le diagnostic épidémiologique et clinique, le diagnostic biologique est indispensable. Les méthodes de diagnostic utilisées pour une meilleure prise en charge dépendront du stade de développement. (34)

Concernant la phase d'invasion, le diagnostic clinique n'est pas suffisant, en raison des symptômes non spécifiques. Le diagnostic indirect est le seul envisageable car à ce stade la ponte des œufs n'a pas encore eu lieu, il n'est pas nécessaire de faire un examen parasitologique des selles par exemple. Pour le diagnostic indirect, une hyper éosinophilie élevée et la détection d'anticorps sériques par sérologie apparaissent 4 à 6 semaines ou 3 mois après la contamination en fonction de la ponte de l'œuf. (34)

Ensuite, concernant la phase d'invasion, c'est-à-dire environ 6 semaines après le bain infectant, l'émission des œufs a eu lieu et il est donc indispensable de les rechercher dans les selles, dans les urines et éventuellement de chercher à les reconnaître par biopsies pour les granulomes. La recherche des œufs dans les urines se fait grâce à une analyse d'urine sur 24 heures et permettra de retrouver spécifiquement *S. haematobium*. La recherche des œufs dans les selles permet de retrouver les 6 espèces de schistosomes et l'examen devra être répété au moins 3 fois pour une meilleure fiabilité. Grâce au diagnostic parasitologique des selles, la vitalité des œufs permettrait de définir le stade de la maladie : un œuf vivant traduirait une bilharziose évolutive, à prendre en charge rapidement. En cas d'échec des méthodes parasitologiques, des réactions immunologiques peuvent être envisagées comme l'immunofluorescence indirecte ou la méthode de western blot par exemple, pour permettre de distinguer les espèces mais n'indiquent pas le stade de la bilharziose. Lors de cette phase d'invasion, on peut faire une sérologie en parallèle de la détection des œufs, et une imagerie permettrait d'examiner l'extension des lésions si la bilharziose se complique. (34)

Pour la phase chronique et les complications de la bilharziose, l'examen parasitologique des selles n'est plus utile car la ponte des œufs est terminée. Pour un diagnostic parasitologique de certitude, il devra être réalisé plus tôt, pendant la phase aiguë d'invasion. (6)

I.3.6. Les traitements spécifiques

I.3.6.1. Traitements médicamenteux spécifiques

Pour traiter la bilharziose, un médicament antihelminthique est disponible à l'officine : le praziquantel, commercialisé sous le nom Biltricide®. Il est indiqué dans le traitement des infestations parasitaires par les trématodes dont les distomatoses et particulièrement ici les schistosomes.

Le praziquantel est efficace sur les schistosomes adultes et sa posologie usuelle dépend de la forme infectante. Pour les bilharzioses urogénitales et intestinales, sa posologie est de 40 mg/kg en prise unique ou 20 mg/kg en 2 doses le même jour. Pour les bilharzioses artérioveineuses, sa posologie est de 60 mg/kg en prise unique ou 2 doses de 30 mg/kg le même jour. Si la prise est unique, il est conseillé de prendre les comprimés de praziquantel le soir. Si la prise est en 2 doses dans la même journée, l'intervalle entre les 2 doses ne doit

pas dépasser 6 heures et doit être supérieur à 4 heures. Pour un enfant de moins de 6 ans, la posologie est similaire mais il est conseillé d'écraser les comprimés dans de la nourriture semi-solide ou dans un liquide pour cacher le goût amer et la taille importante du comprimé.

De nombreux effets indésirables peuvent être retrouvés : troubles digestifs, réactions allergiques, troubles cutanés, myalgies, fatigue, fièvre, malaise, arythmies mais aussi étourdissements, vertiges et somnolence, qui recommandent d'éviter la conduite de véhicules jusqu'à 24 heures après le traitement. Ce traitement peut être utilisé pendant la grossesse avec une surveillance particulière et aucune étude n'a montré des effets pharmacologiques chez le nourrisson pendant l'allaitement. (36)(34)

Ce traitement est le seul spécifique de la bilharziose mais ne doit pas être utilisé à tous les stades de la pathologie. Il est indiqué pendant la phase d'état, pour une schistosomose évolutive afin d'éviter les complications. Cependant en phase d'invasion, il ne doit en aucun cas être utilisé car il serait inactif sur les formes larvaires du schistosome et pourrait aggraver les symptômes. Si la symptomatologie est très importante en phase d'invasion, une corticothérapie peut être envisagée mais elle ne sera pas recommandée pour la phase d'état car elle augmenterait le métabolisme hépatique et diminuerait la concentration plasmatique du praziquantel. Cela augmenterait le risque d'échec du traitement. (34)

I.3.6.2. Surveillance du traitement

Concernant la surveillance de l'efficacité thérapeutique, une série de contrôle doit être mise en place à 2 mois, 6 mois et 1 an après le traitement. Les contrôles comprennent des examens parasitologiques des selles ou analyses des urines en fonction de l'espèce infectante, un bilan biologique avec une numération de la formule sanguine et une sérologie. L'objectif est de tester l'évolution et l'éclosion des œufs. La guérison peut être déclarée si la NFS revient normale entre 10 et 12 mois après le traitement, si l'examen parasitologique des selles est déjà négatif au troisième mois, et si la sérologie est négative également au douzième mois. (6)(34)

Au-delà de 3 mois, si les examens parasitologiques des selles ou des urines ne sont pas négatifs et que nous retrouvons une nouvelle augmentation de l'éosinophilie sanguine, le traitement est considéré comme un échec et nécessite une nouvelle cure de praziquantel. (34)

II. Les fièvres virales au retour de voyage

II.1. Mécanisme commun d'un virus et déclenchement de la fièvre

II.1.1. Généralités

Au retour de voyage, les pathologies induisant des fièvres peuvent également être virales. Les virus sont des micro-organismes infectieux de petite taille, mesurés en nanomètre. Ce sont des virus intracellulaires dépendant obligatoirement d'une cellule hôte pour vivre et se répliquer. Ils ne sont pas autonomes et se répliquent au sein de la cellule qu'ils infectent. Très simplement, les virus sont composés de matériel génétique, ADN ou ARN, et de protéines. (37)(38)

Concernant leur structure fondamentale, les virus possèdent obligatoirement :

- un acide nucléique compacté sous forme d'ADN (acide désoxyribonucléique) ou d'ARN (acide ribonucléique). Il est important de les distinguer car leur réplication sera différente et cela aidera pour la classification des virus. L'ADN est enroulé en simple ou double brin, pouvant être linéaire ou circulaire (c'est le cas pour les bactéries). L'ARN peut également être en simple ou double brin. Mais il existe un ARN positif qui se comporte comme un ARN messager et permet la traduction des protéines virales. Ensuite, il existe un ARN négatif qui aura besoin de se dupliquer pour devenir un ARN positif, éligible à la traduction en protéine.
- une capside antigénique, différente de la capsule chez la bactérie. Elle correspond à l'ensemble des protéines. C'est une coque très rigide et solide. Elle permet de protéger le génome et de s'attacher aux cellules lors du cycle de réplication virale. (37)(38)

Ensuite, facultativement, il est possible d'identifier une enveloppe sur les virus. Cette enveloppe est la dernière couche, la plus externe, qui entoure le virus après la phase de réplication. Elle confère, généralement, au virus une souplesse et une fragilité plus importante qu'un virus nu. L'hépatite B est une exception car le virus comprend une enveloppe mais est un virus très résistant. (37)

II.1.2. Mécanisme d'action des virus

II.1.2.1. Cycle de réplication

Afin de pouvoir agir sur notre organisme, le virus va suivre un cycle de réplication au sein d'une cellule entraînant l'infection. La multiplication virale se fera obligatoirement grâce à la cellule de l'hôte, ils ne peuvent pas se multiplier par eux-mêmes. C'est donc la cellule qui va fabriquer les nouveaux virus par réplication du génome viral. Ce cycle comprend plusieurs étapes : la pénétration du virus, l'attachement à une cellule, la décapsidation, la réplication, l'assemblage, la maturation et la libération. (37)

- L'attachement et la pénétration du virus

Pour commencer, le virus va rentrer en contact avec la cellule. Cet attachement se fait grâce aux récepteurs spécifiques situés sur la membrane d'une cellule. Si le virus est composé d'une enveloppe, la reconnaissance se fait grâce à des spicules situés sur l'enveloppe. Ensuite, la fusion de l'enveloppe virale et de la membrane de la cellule aura lieu, permettant le passage du virus dans le cytoplasme. Pour les virus non enveloppés, une invagination de la membrane cellulaire aura lieu suite aux signaux émis, permettant une endocytose puis l'entrée du virus dans le cytoplasme. C'est l'étape de pénétration. (37)(39)

- La décapsidation

Ensuite, le virus sera dégradé au sein du cytoplasme à l'exception du génome viral. C'est l'étape de décapsidation ou réaction de protéolyse dans le cytoplasme. La capsidite sera donc détruite par digestion enzymatique pour libérer l'acide nucléique, puis initier la phase de réplication. (37)(39)

- La réplication

La phase de réplication est la phase la plus importante. Elle permet la multiplication virale. Le génome viral étant seul au sein de la cellule, il sera transcrit, traduit et répliqué. Le génome du virus va remplacer en partie ou en totalité le génome de la cellule, qui à présent, produira de nombreux nouveaux virus. La cellule va donc répliquer les composants du virus, c'est-à-dire faire des copies du génome, des protéines de la capsidite et des glycoprotéines de l'enveloppe. La multiplication sera différente pour les virus à ADN et pour les virus à ARN. L'objectif est similaire : former un ARN messager permettant la traduction, la production de protéines virales et donc la formation de milliers de nouveaux virus. (37)(39)

- L'assemblage et la maturation

À la fin de la réplication, les structures fondamentales du virus vont s'assembler entre elles. Les génomes s'entourent de protéines par encapsidation, c'est-à-dire formation de la capsidite. Une fois le virus constitué, il va migrer vers la membrane. C'est l'étape de maturation. (37)(39)

- La libération

Ces nouveaux virus sont prêts à sortir de la cellule au niveau de la membrane cytoplasmique. Pour les virus enveloppés, ils seront libérés par bourgeonnement en s'entourant de la membrane de la cellule, ce qui permettra de former leur enveloppe. Pour les virus nus, la libération se fera simplement par lyse de la cellule. Les virus sont à présent libérés dans le corps et rejoindront des organes cibles. (37)(39)

II.1.2.2. Pouvoir pathogène

Après le cycle de réplication, les milliers de virus produits vont pouvoir se déplacer et infecter l'organisme. Leur pouvoir pathogène est dû à leur effet cytopathogène. Ils peuvent induire la destruction de la cellule ou l'inactivation de ses fonctions. (8)

La physiopathologie du virus va dépendre de :

- la porte d'entrée dans l'organisme : la peau (par exemple par piqûre d'arthropode dans le cas des arboviroses), le tractus respiratoire, les muqueuses digestives (c'est le cas de l'hépatite A étudiée dans cette thèse), le tractus génital, par le sang, la transplantation d'organes, ...
- l'organe cible : la peau, le système nerveux central (c'est le cas de la méningite bactérienne étudiée dans cette thèse), le foie (pour les hépatites), les tissus hématopoïétiques, ...

- l'excretion du virus se fait ensuite par la toux (grippe, Covid-19...), la peau, les selles (hépatite A), la salive, les urines, le sperme, le sang, le lait maternelle, ...
- les moyens de défense de l'organisme : la barrière cutanée, les cellules phagocytaires comme les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques capables de reconnaître des corps étrangers, la production d'interférons par la cellule infectée pour donner un signal aux autres cellules pour qu'elles se protègent et la réaction inflammatoire (fièvre). On retrouve également d'autres moyens de défense spécifiques : l'immunité adaptative avec le développement d'anticorps contre le virus et l'immunité cellulaire détruisant les cellules infectées par le virus grâce à des lymphocytes T et des cellules NK (Natural Killer). (37)

Après pénétration du virus dans l'organisme par les différentes porte d'entrée possible, le virus va se répliquer dans les cellules en petites quantités avant de rejoindre les ganglions lymphatiques. Ensuite, le passage dans le sang du virus s'appelle la virémie et permet au virus de circuler dans le corps entier jusqu'à l'organe cible qu'il va infecter. La multiplication virale est très importante et provoque la maladie. Le système immunitaire de l'hôte se défendra en provoquant une réaction inflammatoire responsable des symptômes et surtout de la fièvre. Puis, le virus sera excrété et pourra être transmis. (37)

II.1.3. Classification des virus

Les virus sont très nombreux et répartis dans le monde entier. Leur classification se fait grâce à leur génome : virus à ADN et virus à ARN, ayant une réplication différente, et grâce à leur composition : possédant ou non une enveloppe. Concernant les virus induisant des fièvres au retour de voyage, seuls les plus fréquents seront étudiés dans cette thèse et retrouvés dans la classification : les arbovirus (dengue, chikungunya, fièvre jaune et Zika principalement), le virus de l'hépatite A et le coronavirus. Ces virus ont tous un génome à ARN. (37)

II.1.3.1. Les virus à ADN

La classification des principaux virus à génome ADN est la suivante (Figure 6).

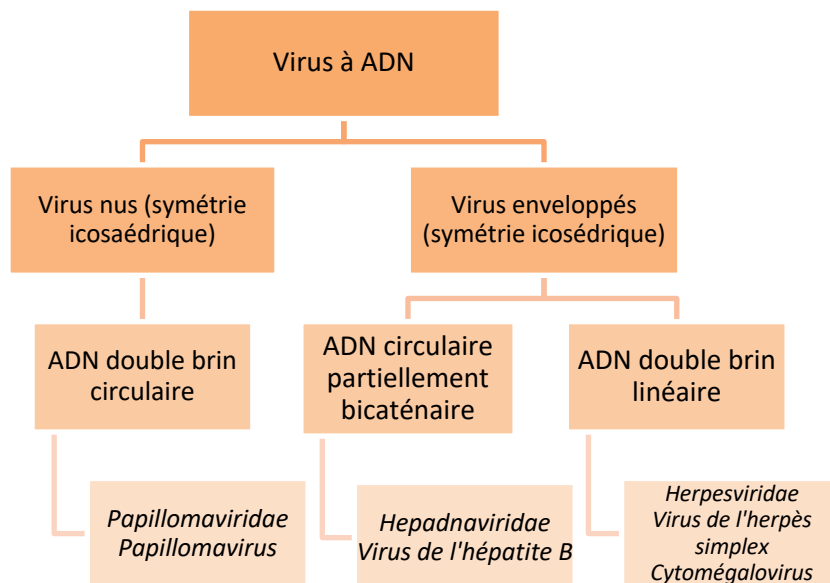


Figure 6: Classification des virus à ADN (40)

II.1.3.2. Les virus à ARN

La classification des principaux virus à génome ARN, dont ceux étudiés dans la fièvre au retour de voyage, est la suivante (Figure 7).

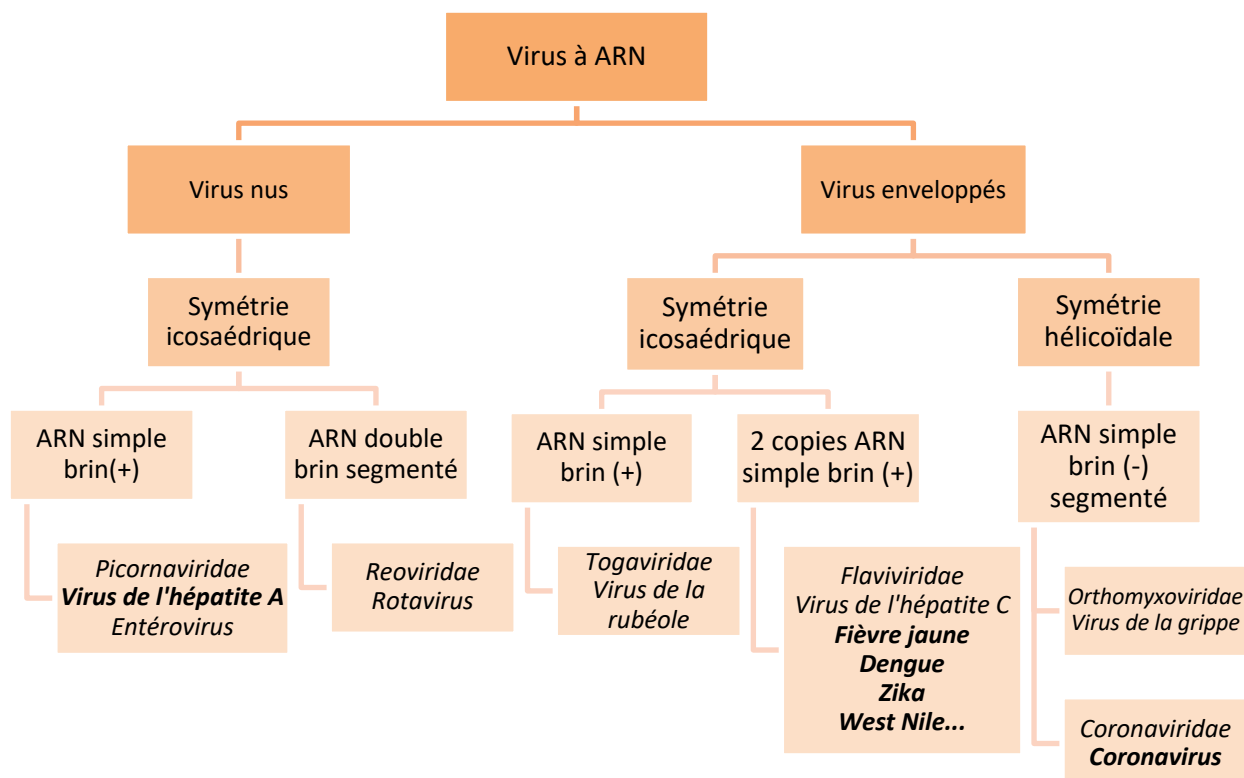


Figure 7: Classification des virus à ARN (40)

II.2. Les fièvres induites par des virus à ARN

II.2.1. Les arboviroses

II.2.1.1. Généralités

Les arbovirus, responsables de zoonoses, sont des virus vertébrés capables d'infecter des arthropodes hématophages. Ces derniers sont des insectes piqueurs principalement des moustiques ou des tiques. Le terme d'arbovirus vient de arthropod-borne-virus, qui signifie que le virus est porté par un arthropode. Les arboviroses sont des problèmes de santé majeur au retour de voyage. Elles font partie des maladies tropicales fébriles aiguës les plus fréquentes, avec le paludisme. La manifestation clinique chez l'Homme peut être très différente selon le virus ou la personne, cependant le syndrome aigu fébrile est en effet très présent. Il représente le symptôme principal chez les voyageurs de retour de pays endémiques. En effet, selon certaines études épidémiologiques, les arboviroses provoqueraient environ 15 % des fièvres importées entre 2007 et 2011. (41)

Beaucoup connaissent une répartition géographique large, pas uniquement tropicale, notamment la dengue, qui concerne de plus en plus de voyageurs. Leur répartition géographique s'est beaucoup étendue ces dernières années, à la suite de l'extension mondiale du vecteur : le plus souvent un moustique, arthropode hématophage, du genre *Aedes*. Il existe plus de 500 arbovirus et une centaine d'entre eux sont pathogènes pour l'Homme. Seront détaillées ici seulement les 4 principales arboviroses contractées chez l'Homme, et se manifestant notamment par une fièvre : la dengue, le chikungunya, la fièvre jaune et le zika.

Récemment, certaines de ces arboviroses se sont développées dans le monde entier, particulièrement la dengue et le chikungunya. En effet, depuis 2010, le vecteur responsable de ces virus, *Aedes albopictus*, est présent en Italie, en Espagne et dans certains départements français du sud de la France. Entre mai et novembre 2020, on compte 834 cas de dengue importés, dont la majorité revenant de Guadeloupe ou de Martinique, 6 cas importés de chikungunya et un du virus zika. (42) Depuis, des mesures de prévention sont donc appliquées pour les arboviroses afin d'empêcher une possible épidémie en Europe. Ces trois virus sont des maladies à déclaration obligatoire : une fiche de notification est à remplir et à envoyer à l'Agence Régionale de Santé (ARS) (cf. annexe 1, annexe 2 et annexe 3). (43)(44)

Selon leur morphologie, leur structure et leur fonction virale, ces arbovirus sont classés en plusieurs familles (cf. figure 8). Les principales sont :

- la famille des *Flaviviridae*, contenant le genre flavivirus, qui compte environ 70 espèces pathogènes pour l'Homme ou les animaux. Elle correspond à une famille de virus enveloppés à ARN. Cette famille comprend les principales espèces type : le virus de la dengue, le virus zika et la fièvre jaune, mais également la fièvre de West Nile, l'encéphalite japonaise, l'encéphalite à tiques...
- la famille des *Togaviridae* est une famille de virus enveloppés à ARN également, avec deux genres de virus : alphavirus et rubivirus. Le chikungunya est la principale pathologie contractée par l'alphavirus.

- la famille des *Bunyaviridae*, contenant le genre phlébovirus : ce virus est un virus à ARN simple brin transmis à l'Homme par des phlébotomes. On retrouve la fièvre de la vallée du Rift et le virus de Toscana par exemple. (45)(44)

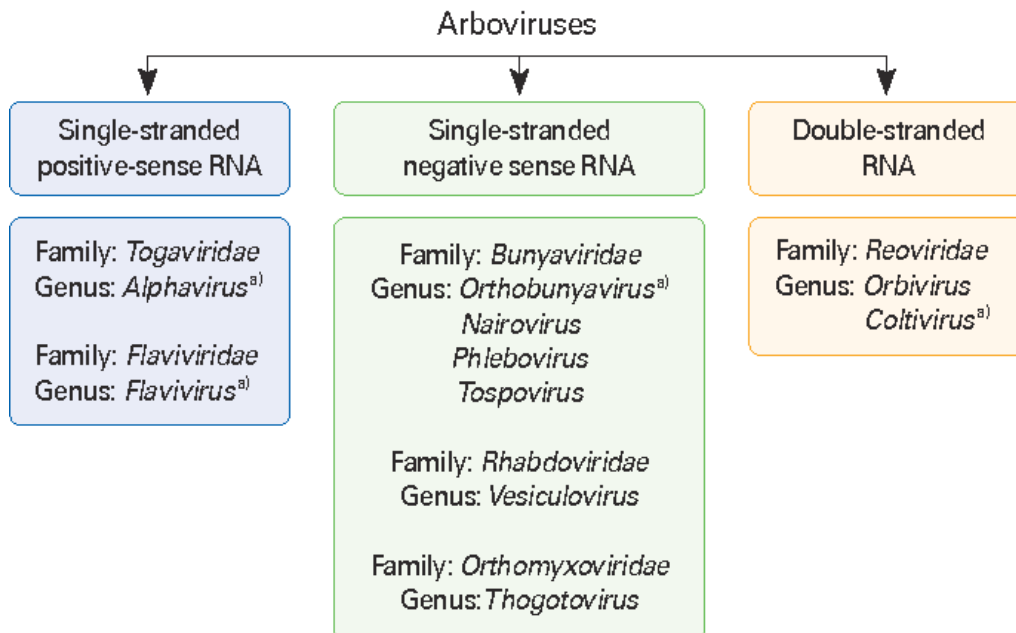


Figure 8 : La classification des arbovirus, comprenant six familles différentes (46)

A propos de la structure, elle est similaire pour les flavivirus et les alphavirus. Ce sont des virus à ARN monocaténaire de polarité positive, composés tout deux d'une enveloppe lipidique et d'une capsidie protéique. La particule virale est de forme sphérique, et de taille plus importante pour les alphavirus (70 nanomètres de diamètres) par rapport au flavivirus (50 nanomètres). (45)

Concernant spécifiquement la dengue, il existe plusieurs sérotypes et particulièrement 4 types de virus, nomenclaturés : DEN-1, DEN-2, DEN-3, et DEN-4. Ces sérotypes impliquent une immunité développée caractéristique. En effet, la primo-invasion (dengue primaire) d'une dengue DEN-1 par exemple, confère une protection complète homotypique à vie pour le patient. En revanche, cela ne veut pas dire qu'un patient ne peut pas être infecté dans un second temps (dengue secondaire) par un autre virus de la dengue, DEN-2 par exemple. Plus la personne contracte les sérotypes de la dengue, plus la pathologie sera grave, notamment avec l'apparition de la forme hémorragique de la dengue.(47)

II.2.1.2. Données épidémiologiques et répartition géographique

II.2.1.2.1. Le virus de la dengue

La dengue est une infection virale transmise par un moustique du genre *Aedes*, et est très largement répandue dans le monde. Ce virus évolue sur tous les continents, sur un mode endémo-épidémique, essentiellement dans les zones tropicales ou subtropicales. (12) Elle est bénigne le plus souvent mais des formes graves peuvent apparaître : une fièvre hémorragique virale. A l'heure actuelle, plus de 55% de la population sont exposées à ce virus. Même les régions tempérées et l'Europe ne sont plus épargnées par le risque d'épidémie à cause de la circulation du moustique. Le nombre de personnes exposées et de cas est en perpétuelle

augmentation. En effet, l'incidence de ce virus a été multipliée par 30 depuis 50 ans avec une estimation du nombre de cas entre 50 et 100 millions par an. Cet accroissement est dû à la prolifération rapide du vecteur, notamment à cause de la déforestation et de l'explosion démographique au sein des villes. De part cette augmentation et son développement mondial, la dengue est devenue une maladie à déclaration obligatoire en France en 2006. (4)

Concernant la répartition géographique, la dengue s'étend dans de nombreuses régions du monde (cf. Figure 9). Elle s'est longtemps limitée à l'Asie du Sud-Est, son foyer initial, puis s'est développée dans l'ensemble de l'hémisphère sud : aux Antilles, en Amérique latine, au Pacifique, en Afrique et même en Méditerranée orientale. Les nombreux cas d'importation menacent de provoquer des épidémies de dengue dans des zones tempérées comme l'Europe, où l'on retrouve de plus en plus des cas d'importation.(47)

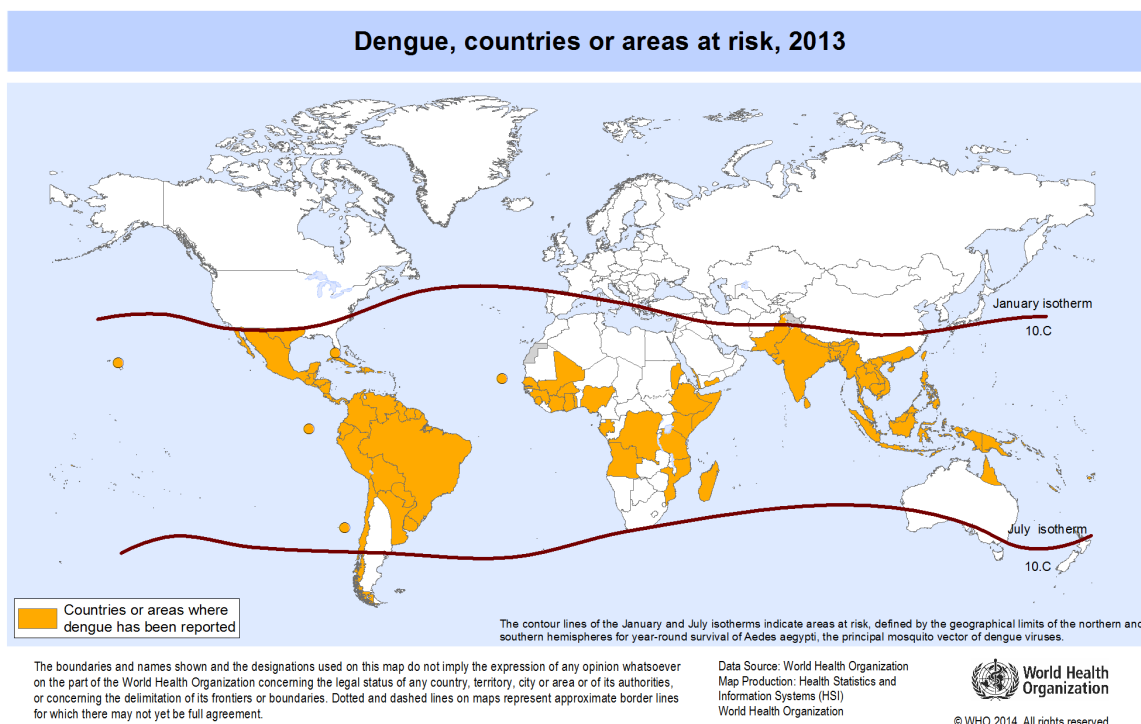


Figure 9 : Zones à risque du virus de la dengue dans le monde en 2013 (48)

En 2020, une augmentation importante de cas a été notée dans certains territoires français : en Guyane, en Guadeloupe, en Martinique et à Saint Martin. Les autorités sanitaires de ces régions ont donc déclaré une épidémie de dengue. En Guyane, L'OMS relève 487 cas confirmés entre janvier 2019 et février 2020 avec comme sérotypes prédominants : DEN-1 et DEN-2. En Guadeloupe, on retrouve, entre octobre 2019 et février 2020, 5 840 cas de dengue avec DEN-2 comme sérotype principal. En Martinique, 574 cas de dengue ont été révélés positifs entre juillet 2019 et février 2020 avec un maximum de cas retrouvés au sud et au centre de l'île, DEN-2 et DEN-3 étant les plus présents. Ces chiffres sont significatifs car il n'existait aucun cas confirmé en Martinique en 2018. À Saint Martin, entre janvier et février 2020, on a décompté 530 cas présumés de dengue dont un cas grave et un décès. De ce fait, cette évolution épidémiologique a impliqué la mise en place de mesures spécifiques de prévention du virus : programme de surveillance, d'alerte, de gestion et mise à disposition de tests de diagnostic rapide. (49)(50)

II.2.1.2.2. Le virus du Chikungunya

Retrouvée pour la première fois en Tanzanie, en 1952, cette pathologie est due à un alphavirus de la famille des *Togaviridae*. Tout comme la dengue, l'infection virale émergente par le chikungunya est contractée par une piqûre de moustique du genre *Aedes* et se retrouve principalement en zone intertropicale. Ce virus est réparti sur l'ensemble des cinq continents et particulièrement en Afrique de l'Est, en Afrique subsaharienne, en Asie du Sud-Est, dans l'océan Indien, en Amérique centrale dans les Caraïbes notamment, et en Amérique du Sud. (51) En 2005, une épidémie a été notifiée dans l'océan Indien touchant particulièrement la Réunion avec 38,5 % de la population touchée mais également l'île Maurice, les Seychelles et Mayotte, infectant plus de 300 000 personnes.

La maladie peut souvent passer inaperçue, en raison du nombre important de cas asymptomatiques. Sa manifestation clinique ressemble au virus de la dengue, comprenant un syndrome fébrile élevé et d'apparition brutale, des céphalées, une asthénie et des arthralgies pouvant être handicapantes, surtout au niveau des poignets, des chevilles et des phalanges. Cette dernière forme clinique explique le choix de l'appellation de la maladie d'origine africaine : « chikungunya » signifiant « celui qui marche courbé » (cf. partie II.2.1.4.3). L'évolution est en général favorable en quelques jours seulement, sans gravité et sans cas de décès. Cependant il existe des cas marqués par des arthralgies persistantes et plus graves, retrouvés chez des sujets fragilisés. Au vu de la ressemblance symptomatologique du Chikungunya avec les autres arboviroses, il est difficile de diagnostiquer ce virus, et donc de savoir exactement le nombre de personnes ayant contracté la maladie dans le monde. (4)(52)(51)(53)

Depuis peu, la contamination est possible en France. En effet, on compte 51 départements français rassemblant des conditions satisfaisantes au développement d'une épidémie au virus chikungunya : présence du vecteur, température et humidité favorables à la maturation des œufs, retour de voyageurs de zones d'endémie où le virus circule. L'infection à ce virus est de plus en plus plausible en Europe du fait de la recolonisation par le vecteur *Aedes albopictus* dans tout le bassin méditerranéen. En effet, en 2007, une épidémie de chikungunya s'est déclenchée au Nord-Est de l'Italie, comptant 217 cas confirmés. De plus, entre août et septembre 2017, 17 cas autochtones ont été identifiés en France, dans le Var. Le foyer initial était un cas importé du Cameroun. Cet épisode de contamination n'était pas le seul en France, la transmission est de plus en plus présente. Le chikungunya est donc une maladie à déclaration obligatoire depuis juillet 2006. Cette déclaration permet un dispositif de surveillance épidémiologique toute l'année. (52)

II.2.1.2.3. Le virus zika

Comme la dengue, le virus zika appartient à la famille des *Flaviviridae* du genre flavivirus, et est transmis le plus souvent par un moustique : *Aedes aegypti* ou *Aedes albopictus*. Une contamination par voie sexuelle est aussi possible. Il a été retrouvé pour la première fois en 1947 chez un singe en Ouganda, en Afrique de l'Est, et s'est développé pour engendrer sa première épidémie dans les îles pacifiques en 2007. Après un début d'épidémie au Brésil en décembre 2015, des premiers cas de contaminations par le virus zika ont été retrouvés en France : en Guyane et en Martinique. À présent, il circule dans de nombreuses régions du monde : Amérique latine notamment au Brésil, départements français d'Amérique, Afrique intertropicale, Asie du Sud-Est et Océanie.

La maladie, contractée par ce virus est le plus souvent asymptomatique, pour 80 % des formes, ou se traduit alors par un syndrome grippal avec un épisode fébrile modéré et transitoire, une conjonctivite caractéristique, et des éruptions cutanées. Les formes graves ne sont que très rare mais peuvent exister et se manifester par des myélopathies, un syndrome de Guillain-Barré, des atteintes neurologiques chez les nouveau-nés... (4)(54)

Concernant les personnes à risques, ce sont les femmes enceintes qui sont les plus susceptibles de contracter des formes graves de la maladie. En effet, selon l'OMS, il est déconseillé aux femmes enceintes de se rendre dans certaines zones de contamination au virus zika, en raison de risque de microcéphalie ou d'autres malformations chez les nouveau-nés de mères infectées. De ce fait, les mesures de protection doivent être renforcées pour les femmes enceintes, ou les femmes ayant un désir de grossesse : mesure de prévention antivectorielle et éviter tout rapport sexuel non protégé. (55)(56)

II.2.1.2.4. La fièvre jaune

Le virus de la fièvre jaune, aussi appelé « virus amaril », appartient, comme la dengue et le virus zika, à la famille des *Flaviviridae* et au genre flavivirus. Il a une répartition géographique moins importante que les autres arboviroses étudiées. Il est retrouvé uniquement en Afrique intertropicale et en zone amazonienne et péri-amazonienne. En effet, la maladie est considérée comme endémique en Afrique, en Amérique du Sud et en Amérique Centrale, ces régions ayant des mesures de prévention vaccinale faibles. L'Afrique reste le pays le plus impacté, comprenant 95 % des cas évalués dans le monde. Le nombre d'infections au virus de la fièvre jaune est estimé à 200 000 cas chaque année dont 30 000 décès. (4)(57)

Tout comme les autres arboviroses, la fièvre jaune est considérée comme une fièvre au retour de voyage en zone d'endémie, c'est une maladie d'importation. En effet, des voyageurs, n'ayant pas été vaccinés peuvent contracter la maladie en revenant d'un pays exposé. La vaccination est indispensable pour les personnes voyageant dans une zone endémique, certains pays imposent de ce fait la vaccination pour pouvoir entrer sur le territoire. Au niveau national, cette vaccination est obligatoire pour la population vivant en Guyane, ainsi que pour tous les voyageurs s'y rendant. (12)

II.2.1.3. La transmission et la physiopathologie des arboviroses

II.2.1.3.1. Les vecteurs

Un vecteur correspond à un insecte, et plus particulièrement un arthropode hématophage, capable de transmettre un agent infectieux tels que les arbovirus d'un sujet hôte à un autre. Les arboviroses sont toutes des maladies vectorielles, nécessitant donc un vecteur hématophage pour transmettre la pathologie entre vertébrés. Les arthropodes impliqués dans la contamination par les arbovirus peuvent être les moustiques du genre *Aedes*, les *Culex* et les *Phlébotomes*. Spécifiquement, le moustique du genre *Aedes*, où seule la femelle est hématophage, peut être porteur du virus de la dengue, du chikungunya, du zika et de la fièvre jaune. (58)

Concernant sa classification, le genre *Aedes* appartient à l'embranchement des Arthropodes, au sous embranchement des Antennates, à la classe des insectes, à la sous classe des Ptérygotes, à l'ordre des Diptères, au sous ordre des Nématocères, à la famille des *Culicidae* et à la sous famille des *Culicinae*. (59) Il comprend deux espèces : *Aedes albopictus* et *Aedes*

aegypti. Cette classification permet de décrire la morphologie du moustique. La différenciation des deux espèces se fait essentiellement sur la couleur foncée et l'effet moucheté sur la peau d'*Aedes albopictus*. Ces deux espèces de moustiques mûrissent le plus souvent en zone urbaine et migrent très peu tout au long de leur vie.

Aedes Aegypti est le vecteur principal des arboviroses et spécifiquement pour le virus de la dengue, le virus de la fièvre jaune et le virus zika. Ce moustique pique seulement la journée et son expansion est limitée du fait de sa préférence pour les températures tropicales. Il est plus retrouvé en milieu rural qu'en milieu urbain. En effet, c'est une espèce peu anthropophile, c'est-à-dire qu'elle aime moins les endroits fréquentés par l'Homme. Au niveau national, ce moustique est réparti aux Antilles, en Guyane et à Mayotte. (41)(60)(58)

Aedes albopictus, originaire d'Asie, et vecteur principal du chikungunya, est plus connu sous le nom de moustique tigre en France. Il correspond au moustique le plus invasif et est également retrouvé dans les autres arboviroses. Il s'est davantage répandu dans le monde en raison de sa grande adaptation et sa tolérance pour les températures négatives, en plus des pays chauds et des zones tempérées. Il se réparti donc plus en Amérique du Nord et en Europe qu'*Aedes aegypti*. Effectivement, ce moustique est plus anthropophile et a une préférence pour les zones urbaines. (41)(47)(58)

Le cycle de développement, durant environ 10 à 15 jours, des moustiques *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* est très similaire. Il comprend quatre stades de développement : l'œuf, la larve, la nymphe et la phase adulte. Lors de la ponte, les femelles *Aedes* déposent leurs œufs à la surface de l'eau où ils éclore après 1 ou 2 jours, lorsqu'ils seront entièrement recouverts d'eau. À ce stade, les larves naissent, se développent en milieu aquatique et mûrissent en 4 stades distincts, se réalisant entre 8 et 12 jours, avant de se transformer en nymphe. La nymphe, aussi appelée puppe, est toujours un organisme aquatique. Cette phase du cycle correspond à une métamorphose morphologique et physiologique pour le moustique et elle amène, en 2 à 3 jours au stade adulte. L'adulte, également appelé imago, correspond à la phase finale et donc à l'apparition de l'insecte *Aedes*. Les moustiques mâles ne sont pas hématophages, ils ne pourront pas contracter le virus et le transmettre. Seules les femelles ont besoin de sang pour la maturation de leurs œufs, et pourront donc infecter un Homme ou un animal. (61)

II.2.1.3.2. La transmission

La transmission des arboviroses se fait donc principalement de façon vectorielle par ce moustique du genre *Aedes*. Ce moustique pique la journée, et essentiellement en début de soirée et au lever du soleil. Cette transmission biologique, c'est-à-dire où l'agent infectieux mature au sein du vecteur, implique trois composants indispensables : le virus, le vecteur et le vertébré (l'Homme). Les moustiques vont à la fois prendre la place de vecteur mais aussi de réservoir, car ils ont la capacité de transmettre le virus à leurs œufs qui seront donc également infectés. Le virus est présent dans la salive de l'arthropode hématophage femelle et sera inoculé à l'Homme lors de son repas sanguin. Les arbovirus sont le plus souvent retrouvés dans des réservoirs comme les oiseaux pour être ensuite transmis à l'Homme à cause du moustique vecteur. Il peut exister aussi, plus rarement, une transmission transplacentaire, périnatale, sexuelle pour le virus zika et une transmission par transfusion sanguine ou greffe d'organes. De ce fait, le don d'organe et le don de sang est à exclure temporairement au retour de voyage en zone d'endémie. (45)(62)

Pour la dengue, le virus est transmis principalement par un moustique femelle de l'espèce *Aedes aegypti*, le vecteur *Aedes albopictus* a une transmission secondaire pour cette arbovirose. (47) Pour le virus zika, la transmission se fait également par les deux espèces d'*Aedes* et par voie sexuelle. De ce fait, la recommandation de l'OMS pour les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer implique d'éviter tout rapport non protégé durant six mois minimum après un retour de leur partenaire depuis une zone épidémique. (63) Pour la fièvre jaune, le virus amaril est également transmis de façon vectorielle par plusieurs espèces de moustiques : principalement des moustiques du genre *Aedes* mais également *Hemagogus* et *Sabethes* en Amérique latine. Ce virus peut toucher principalement l'Homme et le singe. (62) Concernant le chikungunya, le virus est transmis à l'Homme par des moustiques femelles du genre *Aedes* : *Aedes aegypti* et essentiellement *Aedes albopictus*. Ont été notifiés également quelques rares cas de transmission par transfusion sanguine, par greffe ou encore par transmission de la mère à l'enfant. (54) L'émergence de ses arboviroses est d'autant plus forte en présence de facteurs favorables au développement de cette infection virale : un voyageur en phase de virémie, un vecteur actif présent dans la zone d'endémie et une population non immune. (58)

II.2.1.3.3. Le cycle de transmission

Concernant la physiopathologie de l'arthropode, elle est similaire pour les arbovirus infectant les moustiques *Aedes*. L'arthropode hématophage jouera le rôle de vecteur mais également de réservoir car une fois qu'il est infecté par l'arbovirus, il le restera tout au long de sa vie. De plus, le virus se transmet aux œufs de la femelle *Aedes*, qui seront à leur tour infectés.

Le moustique femelle se contamine lors d'une piqûre à un hôte en phase de virémie, cela peut être un Homme ou un animal. Le virus commence sa phase extrinsèque dans le moustique et va se multiplier pendant une période d'incubation extrinsèque de 8 à 10 jours. Il va subir une multiplication au sein du tube digestif avant d'être stocké dans les glandes salivaires. Le moustique devient ainsi contaminant, pour pouvoir infecter un nouveau vertébré lors de son repas sanguin. Cette phase du cycle chez le moustique *Aedes* dure environ 5 à 7 jours.

Ensuite, chez l'Homme non infecté, le virus est inoculé par la salive du moustique. L'Homme devient infecté et source de contamination pour le moustique durant toute sa phase de virémie, commençant 1 à 2 jours avant l'apparition des premières expressions cliniques et pouvant durer jusqu'à 7 jours après pour le virus de la dengue. Sa période d'incubation est donc courte, comprise entre 2 et 7 jours. Chez les humains infectés, la virémie laisse apparaître au même moment les premiers symptômes et principalement les épisodes fébriles. (45)(47)

Le virus de la fièvre jaune a une période d'incubation de 3 à 6 jours et comprend trois cycles de transmission : le cycle sylvatique, le cycle intermédiaire ou rural et le cycle urbain (cf. Figure 10). La fièvre jaune sylvatique, ou de « jungle » comprend un réservoir naturel (les primates non humains, les singes le plus souvent) et un vecteur : le moustique, proliférant essentiellement dans les zones forestières. Le virus peut être transmis des singes aux humains par les moustiques. Pour les humains se rendant dans la jungle, le risque est possible en toute saison. De plus, en Afrique, il existe un cycle intermédiaire, la fièvre jaune de brousse, ou savane, retrouvée particulièrement à la fin de la saison des pluies. Dans ce cycle, le virus peut être transmis du primate à l'Homme ou de l'Homme à l'Homme par l'intermédiaire du moustique. Pour finir, le cycle urbain est un cycle épidémique impliquant une transmission uniquement entre les humains et les moustiques urbains, donc principalement *Aedes aegypti*.

Ce virus est généralement importé en zone urbaine par un humain étant en phase de virémie et infecté préalablement dans la jungle ou la savane. (64)

Concernant le virus zika, l'incubation est de 3 à 12 jours généralement avec deux cycles de transmission du virus. Il existe tout d'abord le cycle sylvatique impliquant un réservoir animal, un vecteur du genre *Aedes africanus* par exemple et des primates non humains, l'Homme ne représentant ici qu'un hôte accidentel. Ensuite, le deuxième cycle correspond au cycle urbain, ou cycle épidémique, comprenant la contamination de l'Homme, impliquant donc les espèces *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* responsables de la pathologie. (65)

Concernant le chikungunya, le cycle de transmission est semblable à celui des autres arboviroses et peut aussi mettre en jeu des primates, considérés comme un réservoir pour le virus. Il pourra également y avoir un cycle sylvatique et un cycle urbain. Suite à l'infection du virus, le temps d'incubation est généralement compris entre 2 et 10 jours.(51)

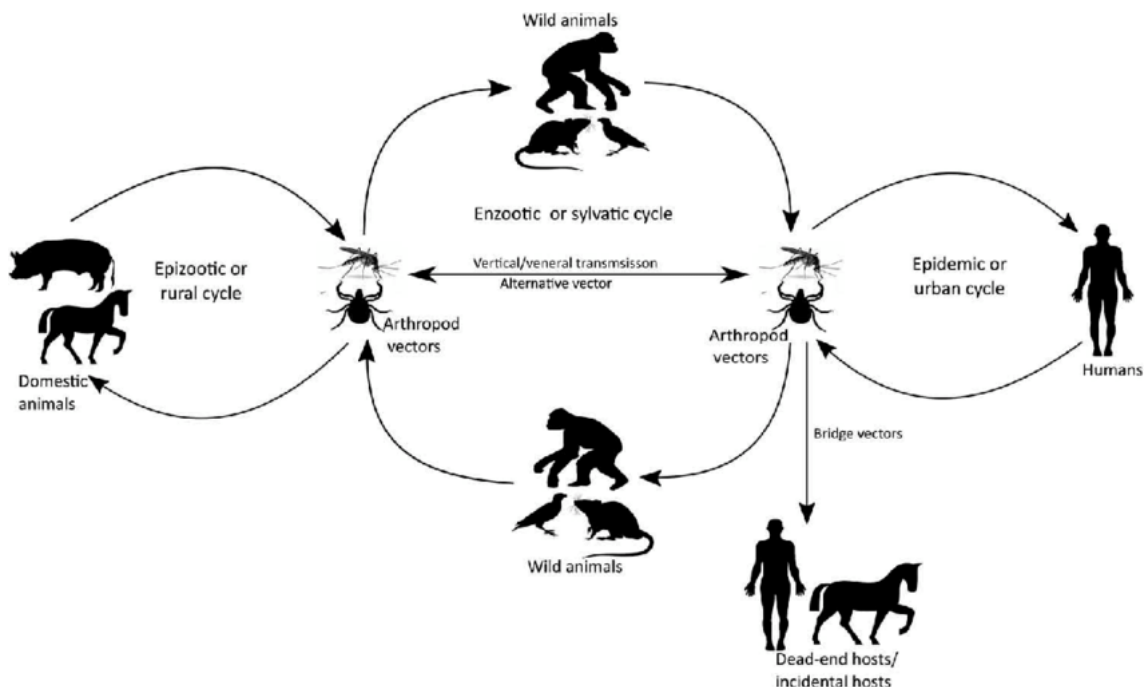


Figure 10 : Les différents cycles de transmission des arbovirus : les virus pouvant circuler à travers un cycle sylvatique, un cycle urbain et un cycle rural (66)

II.2.1.4. Les principales arboviroses selon les signes cliniques

Les manifestations cliniques des arboviroses sont très similaires et de bon pronostic en général. Les arbovirus provoquent le plus souvent des pathologies bénignes et d'évolution favorable. Les symptômes sont non spécifiques, compliquent le diagnostic et nécessitent par la suite un diagnostic biologique indispensable pour confirmer le virus infectant.

La période d'incubation entre la piqûre de l'arthropode hématophage et le début des signes cliniques est courte, et non caractéristique pour les arboviroses. Cependant, l'incubation courte est un signe évocateur d'une infection arbovirale par rapport à d'autres étiologies de fièvre au retour d'une zone d'endémie. Pour la dengue, elle est comprise entre 2 et 8 jours. Pour le virus du chikungunya, le temps d'incubation est de 4 à 7 jours, 3 à 12 jours pour le virus zika et 3 à 6 jours pour le virus amaril de la fièvre jaune.

Suite à cette période, l'invasion des arbovirus commence généralement par un syndrome grippal persistant non caractéristique pendant 2 à 5 jours et appelé syndrome « dengue-like ». Il est souvent accompagné par une fièvre élevée, des courbatures, une altération de l'état général, des arthralgies, des myalgies, des troubles digestifs, des douleurs rétro-orbitaires associées à des céphalées et des manifestations cutanées : rash et exanthème maculo-papuleux. Il existe également des syndromes articulaires, des syndromes neurologiques et des syndromes hémorragiques. Pour toutes les arboviroses, l'existence de formes asymptomatiques est plausible, avec de nombreux cas pour le virus de la dengue et le virus zika. En effet, 50 à 80 % des patients atteints de dengue sont asymptomatiques et plus de 50 % également pour le zika. En revanche pour le chikungunya et la fièvre jaune les patients symptomatiques sont plus nombreux. (45)(4)(44)(63)(67)

II.2.1.4.1. La fièvre des arbovirus

La fièvre correspond au premier signe évocateur des arboviroses. En effet, l'un des arbovirus le plus connu, le virus de la dengue, est la deuxième étiologie de fièvre au retour de voyage en zone tropicale après le paludisme. L'apparition de fièvre n'est pas spécifique et ne permet pas d'orienter au diagnostic différentiel des arboviroses. Cette hyperthermie se détermine par une température supérieure à 38,5°C, d'apparition souvent brutale et de courte durée. Pour le virus zika, la fièvre peut être absente ou plus modérée que pour les autres arboviroses étudiées. Elle disparaît le plus souvent en 2 à 4 jours avec les autres signes cliniques du syndrome grippal. En effet, cette fièvre est souvent accompagnée au même moment d'autres symptômes : des troubles digestifs, des courbatures, des céphalées et des douleurs rétro-orbitaires (douleurs derrière les yeux). Cependant, dans certains cas elles peuvent se réinstaller lors d'évolution vers une phase plus toxique, comme pour la fièvre jaune par exemple.

Au retour de voyage en zone d'endémie, une fièvre se manifestant pendant le voyage ou très rapidement après le retour est un indice évocateur d'arbovirose, ayant une incubation courte.(44)(4)(41)

II.2.1.4.2. Les manifestations cutanées

Au retour de voyage, une fièvre élevée accompagnée de signes cutanés peut orienter le diagnostic vers un arbovirus, cela correspond à un signe caractéristique. Cependant, ce n'est pas un signe spécifique pour différencier les arboviroses entre elles. Les quatre arbovirus étudiés peuvent provoquer des manifestations cutanées à l'exception de la fièvre jaune qui n'en induit que très rarement. Les symptômes retrouvés sont des éruptions cutanées et particulièrement des exanthèmes maculo-papuleux inconstants : des petites taches rouges pouvant être diffuses sur tout le corps, parfois prurigineuses, commençant la plupart du temps par le visage et le thorax. L'évolution de cette expression clinique est majoritairement favorable, sans signe de gravité. (45)(44)(41)

II.2.1.4.3. Les arthralgies

Les arthralgies, ainsi que les arthromyalgies peuvent être présentes quelle que soit l'arbovirose. Mais, elles sont surtout présentes et spécifiques pour le virus du chikungunya. En effet, lors d'une infection à cet arbovirus, sont souvent retrouvées des douleurs articulaires intenses et invalidantes par gonflement articulaire, de façon plus fréquente que pour la dengue. C'est pourquoi la maladie s'appelle chikungunya : « la maladie de l'homme courbé » à cause de ces arthralgies spécifiques au niveau des extrémités des membres. Ces problèmes au

niveau des articulations pourront induire des rhumatismes chroniques résistants pendant des mois après le retour de voyage. De ce fait, les personnes âgées seront plus à risque de développer une forme grave et durable du chikungunya. Mais le plus souvent, la guérison est rapide, sans séquelle et les formes graves restent exceptionnelles.(4)(44)(45)(67)

II.2.1.4.4. Les autres signes cliniques caractéristiques

D'autres manifestations cliniques peuvent apparaître et être plus spécifiques de chaque arbovirose. À propos du virus zika, une conjonctivite caractéristique peut apparaître, qui est se déclare très rarement dans les manifestations cliniques des autres arbovirus, à part quelques fois lors d'une infection au virus de la dengue. C'est donc le signe le plus distinctif pour effectuer un diagnostic différentiel des arboviroses. Cette hyperhémie conjonctivale se caractérise par une rougeur de l'œil, souvent accompagnée de douleurs et évoluant favorablement en quelques jours seulement. (63)(44)(4)

Concernant la dengue, elle est souvent suspectée avec l'apparition d'au moins deux des signes suivants, associés à une hyperthermie élevée : céphalée, douleur rétro-orbitaire, douleurs musculaire et articulaire, nausées, vomissements et éruptions cutanées. Par la suite, il existe plusieurs signes d'alertes permettant d'orienter plus rapidement le diagnostic d'une forme sévère : des douleurs abdominales, des vomissements persistants, des saignements muqueux, une léthargie accompagnée d'anxiété et une hépatomégalie avec le volume du foie dépassant deux centimètres. Ces symptômes apparaissent généralement 3 à 7 jours après l'apparition de la maladie. Les symptômes communs de la dengue peuvent donc être accompagnés de ces signes d'alerte, et induisent un risque plus important de contracter une forme grave. (68)

II.2.1.4.5. L'évolution clinique et les formes graves des arbovirus

Concernant la dengue, de forme principalement bénigne, l'évolution clinique est en général favorable avec disparition des symptômes en seulement une semaine. Cependant, on peut retrouver un syndrome d'asthénie résiduelle post-dengue pendant des semaines à des mois après la virémie. Il existe également des périodes de rémission des épisodes fébriles, avec des éruptions cutanées et des myalgies. 4 à 5 jours après un début de dengue classique, des formes graves pouvant même être létales, peuvent survenir. Elles sont caractérisées par : des hémorragies sévères et profuses, et des états de choc par fuite capillaire (accumulation liquidienne avec des détresses respiratoires) : cela correspond à la dengue hémorragique. Ces formes graves et fatales apparaissent plus fréquemment lors d'une seconde infection au virus de la dengue. Une infection à un deuxième sérotype de la dengue nécessite une prise en charge avec une hospitalisation d'urgence. Il existe également d'autres formes graves, mais moins contractées : des manifestations hépatiques et encéphaliques. (44)(4)(68)

Concernant le virus zika, les manifestations cliniques peuvent, dans certains cas, s'aggraver et provoquer des complications neurologiques chez l'adulte. En effet des cas de microcéphalie et de syndrome de Guillain-barré, c'est-à-dire une atteinte des nerfs périphériques, ont été déclarés. Les formes graves peuvent également être congénitales. Effectivement, la transmission de la mère à l'enfant est responsable de complications fœtales très fréquentes, elle concerne environ 7 % des nouveaux-nés vivants ayant eu une mère infectée pendant la grossesse. Ces complications se manifestent par des anomalies au niveau du développement cérébral intra-utérin et des microcéphalies chez le nouveau-né. Si la mère a été infectée pendant sa grossesse, il existe des risques de séquelles chez l'enfant pendant des années,

nécessitant une surveillance jusqu'à l'âge de 6 ans. Les séquelles peuvent être cognitives, motrices et sensorielles. Il sera donc déconseillé pour les femmes enceintes de partir en zone d'endémie, peu importe le terme de la grossesse, ou d'appliquer une prévention particulière notamment en évitant une transmission sexuelle. (44)(63)(69)

Concernant le chikungunya, la forme grave correspond plutôt à un développement chronique des arthralgies et est observée dans 30 à 40 % des cas. En effet, les douleurs articulaires peuvent devenir récidivantes, invalidantes et persistantes, se caractérisant le plus souvent par une inflammation des tendons (ténosynovites) ou des œdèmes. Ce virus est à surveiller particulièrement s'il est contracté chez les personnes âgées, étant plus à risque de développer un rhumatisme chronique. (44)(50)

Concernant le virus amaril de la fièvre jaune, il se manifeste cliniquement par deux phases : une phase « rouge » dite congestive. Elle présente une forte fièvre pendant quelques jours. Ensuite, la deuxième phase est plus grave et peut être nommée phase « jaune ». Cette dernière se manifeste par un ictère (jaunissement de la peau, du blanc des yeux et des urines plus foncées), d'où le nom donné au virus. Cette phase jaune se manifeste aussi par la réinstallation des épisodes fébriles, un syndrome hémorragique (saignements au niveau de l'estomac, de la bouche, du nez et des yeux le plus souvent) et une hépatonéphrite grave. La première phase peut entraîner des guérisons sans séquelle mais la phase plus toxique peut être létale en zone d'endémie et chez les voyageurs non vaccinés. En effet, le décès peut être rapide, environ 7 à 10 jours, après avoir contracté cette forme induisant des convulsions, un coma hépatique et une insuffisance rénale aigue. (62)(44)(57)(4)

Les formes graves sont caractéristiques de chaque arbovirus mais leur symptomatologie bénigne étant peu spécifique, il est important d'établir un diagnostic biologique de confirmation.

II.2.1.5. Diagnostic des arboviroses à l'hôpital et à l'officine

Comme pour toute fièvre au retour de voyage en zone tropicale, le diagnostic commencera par un interrogatoire détaillé afin d'orienter vers la meilleure prise en charge. Le pharmacien guidera obligatoirement le patient aux urgences s'il souffre d'hyperthermie, au retour d'une zone d'endémie à arbovirus, pour éliminer le plus rapidement possible une étiologie palustre. Une fois cette hypothèse évincée, les arboviroses et en particulier la dengue, sont suspectées. En raison des nombreux arbovirus existants, il est important de préciser lors du diagnostic les manifestations cliniques, le début des symptômes, le lieu présumé de l'infection, les possibles antécédents d'arboviroses, comme pour suspecter par exemple une éventuelle infection à un deuxième sérotype de la dengue, et l'existence ou non d'une vaccination, qui pourrait notamment évincer la contamination au virus de la fièvre jaune. (44)

Lors de la phase de virémie, pendant les 2 ou 3 premiers jours de la maladie, l'isolement de l'arbovirus sera plus facile à partir du sang ou du liquide cérébro-spinal. Dans la plupart des cas, le diagnostic sera confirmé par des sérologies spécifiques ou par biologie moléculaire (RT-PCR) qui permet la détection du virus dans le sang, le sperme, le liquide cérébro-spinal ou les urines. (38)

Les méthodes diagnostiques hospitalières étant similaires entre les arbovirus, nous étudierons ici principalement le diagnostic de la dengue, du chikungunya et du virus zika.

II.2.1.5.1. Le diagnostic de la dengue

À l'hôpital, l'identification de la date précise du début des signes cliniques permet de mieux orienter le diagnostic en effectuant les examens nécessaires. En effet, il existe des techniques de diagnostic précoce, se déroulant au moment des symptômes, c'est-à-dire de la virémie, dans les cinq premiers jours de la maladie : examen virologique dans le sang ou détection du génome viral au sein de l'ADN par amplification génique par RT-PCR.

Ensuite, plus tardivement, au minimum cinq jours après le début de la maladie, les anticorps spécifiques peuvent être distingués par sérologie et peuvent persister jusqu'à 3 mois. Les IgM (Immunoglobuline M) apparaissent avant les IgG (Immunoglobuline G) lors de la sérologie si l'infection correspond à une dengue primaire (cf. Figure 11), ou en même temps et en plus faible quantité s'il s'avère que le patient est infecté pour la deuxième fois (cf. Figure 12). Le risque d'évolution vers une dengue hémorragique sera donc plus élevé, s'expliquant par un excès d'IgG par rapport au peu d'IgM présents. Ces IgG persistent ensuite toute la vie, permettant une immunité définitive à ce sérotype spécifique de la dengue, mais n'empêche pas l'infection à un autre sérotype qui pourrait être plus violent, avec un risque plus important de développer une dengue hémorragique. (70)(71)

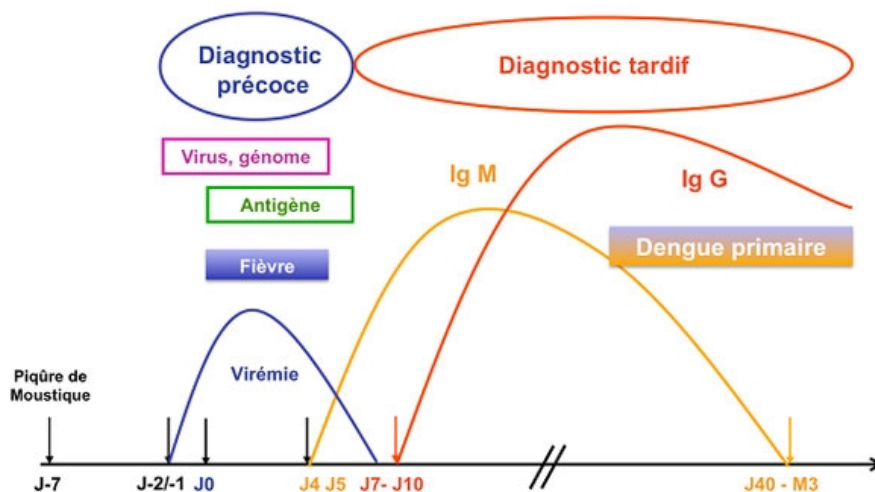


Figure 11: Cinétique du virus et des anticorps de type IgM IgG au cours d'une infection par le virus de la dengue : cas d'une dengue primaire.

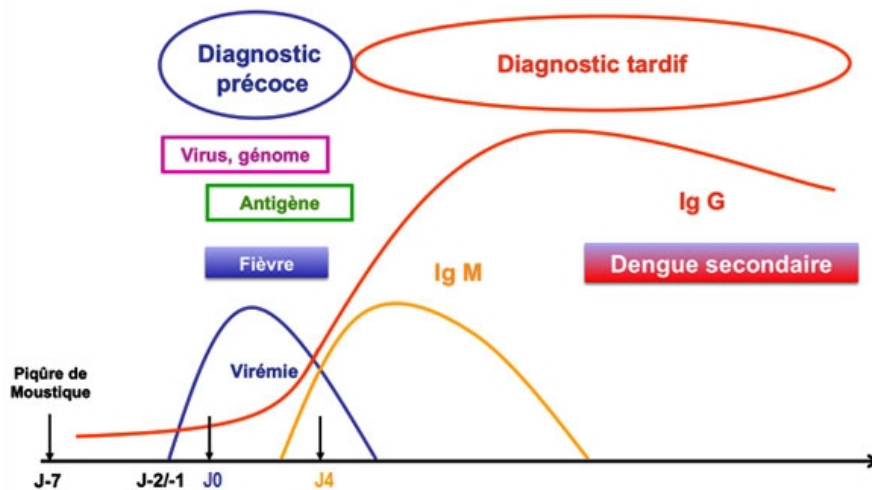


Figure 12: Cinétique du virus et des anticorps de type IgM et IgG au cours d'une infection par le virus de la dengue : cas d'une infection secondaire. (70)

II.2.1.5.2. Le diagnostic du chikungunya

Le diagnostic du chikungunya est similaire à celui de la dengue. Au vu des manifestations cliniques et de leur date d'apparition, soit des analyses biologiques (diagnostic précoce) devront être réalisés à l'hôpital pour rechercher le virus ou son génome par RT-PCR, soit des sérologies recherchant des anticorps spécifiques (diagnostic tardif). L'interprétation des résultats est identique au diagnostic du virus de la dengue. (53)

II.2.1.5.3. Le diagnostic du virus Zika

Comme pour les autres arboviroses, le virus Zika se diagnostique à l'aide de l'interrogatoire au patient renseignant sur les signes cliniques, la date de leur apparition et la destination du voyage. L'analyse de la répartition géographique et des symptômes similaires à d'autres arbovirus ou même à d'autres pathologies fébriles au retour de voyage seront donc indispensables. Le diagnostic sera confirmé par les mêmes analyses biologiques (RT-PCR) dans le sang ou dans les urines, ou par sérologie. La stratégie diagnostique dépendra comme pour les autres arbovirus du moment du prélèvement. (72)

Comme nous venons de le voir, le diagnostic des arbovirus est très similaire, étant donné les manifestations cliniques des virus, les méthodes diagnostiques et les zones d'infestation possibles.

II.2.2. Hépatite A

II.2.2.1. Généralités

Les hépatites virales sont des infections, le plus souvent aiguës, transmises par un virus constitué d'un génome viral à ARN. Ce sont des pathologies systémiques touchant principalement le foie, avec des symptomatologies aiguës, mais pouvant s'aggraver, en fibroses voire en cirroses. Chez l'Homme, il existe cinq virus pouvant être responsables d'une hépatite virale : virus de l'hépatite A (VHA), virus de l'hépatite B (VHB), virus de l'hépatite C (VHC), virus de l'hépatite Delta (VHD) étant systématiquement associée à l'hépatite B et virus de l'hépatite E (VHE). (73)

Sera abordée dans cette thèse uniquement l'hépatite A qui est responsable d'épisodes fébriles au retour de voyage en zone d'endémie. Comme les autres hépatites, le VHA est un virus à ARN, il appartient à la famille des *Picornaviridae*, du genre hepatovirus dont il est le seul membre. C'est un virus ubiquitaire, sans enveloppe, qui est donc très résistant en milieu extérieur, ce qui explique la contagiosité très importante de l'hépatite A dans les pays aux faibles conditions d'hygiène. Comme les principaux arbovirus étudiés, l'hépatite A est une maladie à déclaration obligatoire depuis 2005, une fiche d'information est à envoyer à l'ARS (cf. Annexe 4).

À la différence de l'hépatite B ou C par exemple, le virus de l'hépatite A est une maladie infectieuse aigüe qui ne devient jamais chronique, il peut provoquer des hépatites fulminantes aiguës. (cf. partie II.2.2.4) (74)(75)(76)

II.2.2.2. Données épidémiologiques et répartition géographique

Le virus de l'hépatite A peut engendrer des épidémies et des endémies mondiales, il est important de le prévenir et de le traiter le plus rapidement possible pour éviter sa contagion virulente. Dans les pays sous-développés, où les conditions d'hygiène sont insuffisantes, les enfants sont souvent contaminés dès leur plus jeune âge, souvent de façon asymptomatique, et acquièrent une immunité naturelle et définitive. De ce fait dans ces pays, très peu d'adultes contractent le virus. Au contraire, dans des pays plus industrialisés comme la France, peu d'enfants ou d'adultes ont été exposés au virus qui est moins présent grâce aux meilleures conditions d'hygiène. En effet, moins de 20 % de la population française a développé des anticorps au virus de l'hépatite A. La majorité des cas recensés en France correspond à des voyageurs ayant contracté le virus au retour d'un séjour dans un pays aux conditions de vie plus précaires, d'où l'importance de la vaccination préventive contre l'hépatite A pour voyager dans certains pays (cf. Partie IV.1.1.3). Chaque année, environ 1 100 à 1 300 cas sont recensés en France métropolitaine, ce qui correspond à un taux d'incidence de 2/100 000. (75)

Concernant l'immunité, en effet, le virus de l'hépatite A permet de développer une immunité naturelle et définitive mais il existe aussi une immunité humorale grâce à la vaccination. L'immunité vaccinale permet d'être protégée temporairement si une seule injection est réalisée. Cependant, un rappel entre 6 à 12 mois après la première injection permet une protection durable contre ce virus. (77)

Le virus de l'hépatite A correspond à l'hépatite virale la plus répandue dans le monde. Majoritairement, les personnes présentant une hépatite A en guérissent sans séquelle et développent une immunité. Mais il existe quelques cas, peu fréquents, pouvant contracter une hépatite fulminante mortelle. En effet, en 2016, l'OMS aurait estimé à 7 134 les décès induits par l'hépatite A. (78)

Concernant la répartition géographique du virus, le taux d'infection est variable selon les conditions sanitaires des pays. Dans les pays développés, comme la France, les taux d'infection sont bas. La pathologie peut se déclarer chez des voyageurs principalement mais aussi chez les homosexuels masculins, ou chez des consommateurs de drogues injectables par exemple. Dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires, les conditions d'hygiène sont souvent insuffisantes et les infections alimentaires très récurrentes. Parmi ces zones de haute endémicité, on retrouve l'Afrique, le Moyen-Orient, l'Asie et l'Amérique latine (cf. Figure 13). (78)

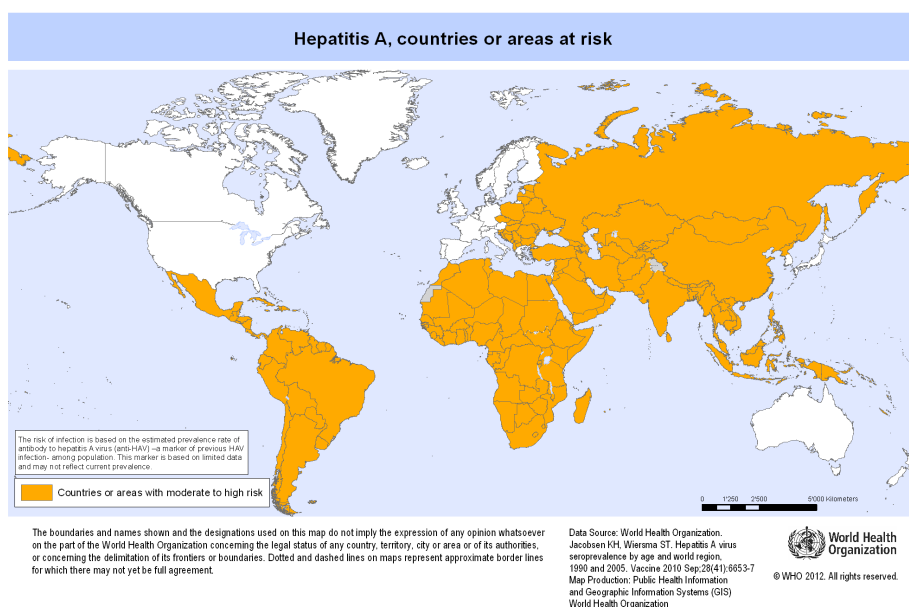


Figure 13 : Zone à risque d'infection par le virus de l'hépatite A dans le monde (79)

II.2.2.3. Transmission de l'hépatite A et physiopathologie

Le virus de l'hépatite A est strictement humain et ubiquitaire, il peut être présent dans le monde entier. Il se transmet majoritairement par transmission oro-fécale à cause d'un manque d'hygiène, d'un manque d'eau potable, d'une possible cohabitation avec une personne infectée, d'un assainissement insuffisant... L'infection alimentaire et l'infection de personne à personne par manu portage sont les causes le plus souvent recensées du fait de la résistance du VHA dans le milieu extérieur. Dans certains pays, les conditions d'hygiène étant insuffisantes, le virus se développe et persiste dans les selles, il se dissémine dans l'eau et l'alimentation. Les voyageurs se rendant dans des zones de forte endémicité se contaminent le plus souvent de cette façon. De plus, il existe d'autres modes de contamination, plus rares : la transmission parentérale et la transmission sexuelle particulièrement chez les homosexuels. (75)(78)

La période d'incubation du virus de l'hépatite A est de 14 à 28 jours, pouvant aller dans certains cas jusqu'à 45 jours. Lorsqu'une personne non immunisée ingère, par l'alimentation ou par des eaux souillées, quelque chose ayant été infecté par les selles d'une personne contaminée par l'hépatite A, le virus commence à se développer dans l'organisme. Le VHA infecte principalement le foie par des lésions inflammatoires et altère les cellules du foie, les hépatocytes. Ces altérations sont temporaires et guérissent sans traitement spécifique. L'hépatite A étant une pathologie immunisante avec un seul sérotype, on ne peut pas contracter ce virus plusieurs fois. (80)(75)

Avant d'atteindre le foie, le virus va passer par l'estomac et par les villosités intestinales grâce à sa résistance en milieu acide. À partir de là, une première réplication virale au sein des cellules intestinales peut avoir lieu puis le virus atteindra le foie en passant par la circulation sanguine. La réplication virale sera plus importante une fois cet organe cible infecté et le virus sera ensuite excrété dans la bile et sera éliminé par les selles. Pendant les quatre premières semaines, le virus ne déclenche pas de manifestations cliniques, c'est la phase

asymptomatique, c'est pourquoi le temps d'incubation de la pathologie est relativement long. Ensuite, les manifestations cliniques apparaissent lors de la phase pré-ictérique, durant 1 à 3 semaines, et lors de la phase ictérique, pouvant durer au maximum quelques mois. (81)(75)

II.2.2.4. Les signes cliniques

L'hépatite A aiguë est fréquemment asymptomatique pour les enfants et symptomatique pour les adultes. 80 % des enfants infectés de moins de 3 ans n'ont aucune manifestation clinique, et plus de 60 % des enfants de moins de 5 ans développent une forme asymptomatique. (75)

Après une période d'incubation asymptomatique d'environ 30 jours, on distinguera plusieurs formes de manifestations cliniques de la maladie :

- la phase pré-ictérique de la pathologie, qui se traduit généralement par un syndrome pseudo grippal avec fièvre, fatigue intense, céphalées, anorexie, nausées, perte de poids, urticaire, hépatalgie, myalgies et arthralgies,
- ensuite, la phase ictérique, qui correspond à la dégradation des hépatocytes par le virus. Elle est moins intense que la phase pré-ictérique. Elle se traduit par un ictère cutanéomuqueux, des urines foncées, des selles décolorées et une atténuation de la fièvre, commençant à l'installation de l'ictère, jusqu'à sa disparition complète. L'évolution de la pathologie est généralement favorable : après disparition de la fièvre, les urines s'éclaircissent à nouveau, les selles se recolorent, l'ictère diminue et l'appétit revient. La fatigue peut persister plus longtemps mais s'atténue en quelques semaines. (78)(75)

La sévérité de la maladie est plus importante en fonction de l'âge du patient mais il n'existe pas de passage à la chronicité pour ce genre d'hépatites. Il existe de rares cas de formes sévères fulminantes pouvant conduire au décès, et justifiant donc une transplantation hépatique ; c'est le cas notamment de patients atteints d'hépatopathie chronique où les fonctions hépatiques pourraient être gravement altérées par le virus de l'hépatite A. (75)(78)

Il peut exister une forme clinique avec des rechutes, c'est-à-dire une réactivation virale après la guérison initiale. Ce n'est pas le développement d'une manifestation chronique mais une nouvelle forme aiguë, qui guérira spontanément par la suite. (75)(78)

II.2.2.5. Diagnostic de l'hépatite A

Au retour de voyage, l'hépatite A ne sera pas forcément la première pathologie évoquée lors de la prise en charge. D'autres fièvres, comme le paludisme, seront à rechercher en premier et en urgence. Ensuite, pour guider le diagnostic, un interrogatoire complet et précis sera instauré : lieu visité, alimentation consommée, date du séjour, du retour et d'apparition des signes cliniques. Si le voyage s'est déroulé dans une zone de haute endémicité à l'hépatite A, dans un pays où les conditions d'hygiène sont précaires, le diagnostic sera le suivant :

- le diagnostic clinique : en fonction des manifestations cliniques, l'orientation du diagnostic peut être plus simple. En effet, une fièvre au retour de voyage sera accompagnée ici d'un ictère caractéristique d'une hépatite. Pour confirmer cela, un examen clinique peut être réalisé mais n'est pas suffisant. Il peut être normal en dehors d'une discrète hépatomégalie, et rarement une splénomégalie. De ce fait, des examens biologiques seront indispensables au diagnostic. (75)

- le diagnostic biologique : au niveau biologique, les transaminases, majoritairement les ALAT (Alanine aminotransférase), augmentent énormément lors de la phase symptomatique, elles sont 20 à 40 fois plus élevées que la normale. On retrouve également, sur le prélèvement sanguin, une augmentation de la bilirubine. De plus, le taux de prothrombine doit être obligatoirement mesuré car une valeur inférieure à 50 % représenterait la forme fulminante de l'hépatite A, la forme la plus sévère. Il est également possible de rechercher le virus dans les selles, le sérum ou la salive par PCR, dès la phase d'incubation, le plus souvent asymptomatique car cette période d'incubation conduit à la virémie et au passage du virus dans le sang et dans les selles. Le plus important et l'élément déterminant à la recherche diagnostic de l'hépatite A repose sur la sérologie montrant la présence d'anticorps spécifiques. Une personne infectée au VHA développe des anticorps anti-VHA de type IgM. Ce type d'immunoglobuline est présent dès les premiers signes cliniques et diminue ensuite. En revanche, les anti-VHA de type IgG apparaissent peu de temps après les IgM mais persistent pendant de longues années et permettent de déclarer une immunité durable au virus de l'hépatite A. Leur présence dans le sérum indique une immunité définitive suite à une hépatite A aigue ou une vaccination complète. La présence d'IgM et d'IgG marque donc la contamination à une hépatite virale aigue et la seule présence d'IgG marque la guérison mais également l'immunité au virus (cf. Figure 14). (75)

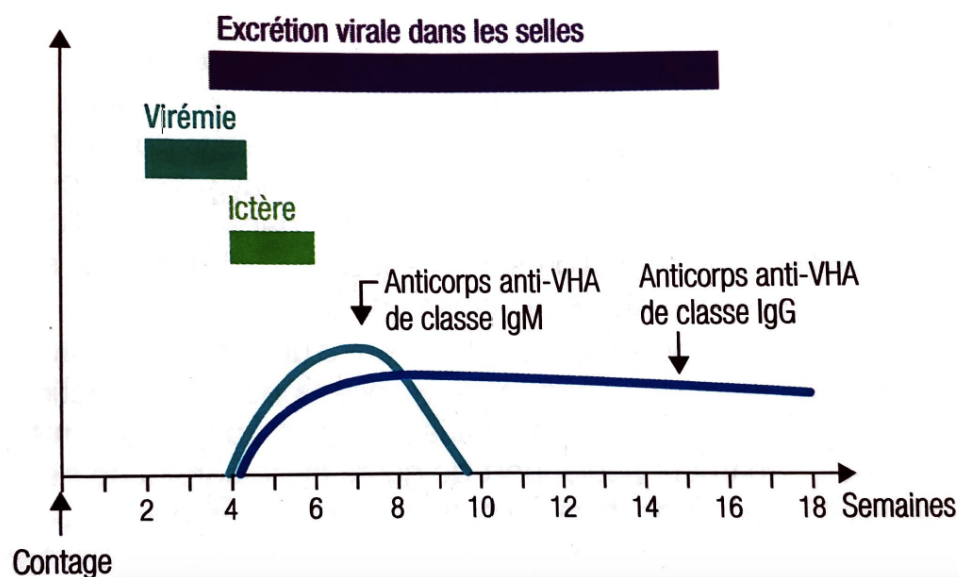


Figure 14: Évolution de l'hépatite virale A (75)

II.2.3. Les fièvres hémorragiques virales

Les fièvres hémorragiques virales (FHV) proviennent de nombreux types de virus différents. Elles regroupent plusieurs pathologies virales pouvant être graves et très contagieuses, comprenant des épisodes fébriles ainsi que des syndromes hémorragiques caractéristiques. La plupart sont des arboviroses mais nous les détaillerons seulement de manière succincte en raison de leur faible fréquence au retour de voyage. Au sein de ce groupe, tous les virus sont des virus à ARN. Ils appartiennent à de nombreuses familles : *Flaviviridae*, *Bunyaviridae*, *Arenaviridae*, et *Filoviridae*. On peut distinguer les fièvres hémorragiques virales transmises par des arthropodes comme des moustiques ou des tiques par exemple : le virus amaril et le virus de la dengue déjà étudiés en partie II.2.1, et

également le Nairovirus responsable de la fièvre hémorragique de Crimée Congo et le Phlébovirus responsable de la fièvre de la vallée du Rift. En dehors des FHV transmises par arthropodes, on retrouve les FHV à réservoir animal où l'on étudiera principalement la fièvre Ebola, correspondant à une pathologie fébrile plus fréquente au retour de voyage, même s'il existe de nombreuses fièvres hémorragiques virales (cf. tableau 4), permettant la classification de ces fièvres. (82)(83)

Concernant la répartition géographique, les FHV les plus répandues et les plus graves se retrouvent sur le territoire africain mais certains sont cosmopolites (cf. Tableau 4).

Tableau 4: Classification des fièvres hémorragiques virales (82)

FHV dues à des arbovirus					
Famille	Virus	Maladie	Distribution	Transmission	Réservoir
<i>Flaviviridae</i>	Virus Amaril	Fièvre jaune	Afrique, Amazonie	Moustiques (<i>Aedes</i>)	Primates
	Dengue 1 à 4	Dengue	Afrique, Asie, Pacifique, Amérique tropicale		Hommes
	Omsk	FHV d'Omsk	Sibérie	Tiques	Rongeurs
	Kyasanur	FHV de la forêt de Kyasanur	Inde		Rongeurs, singes, oiseaux
<i>Bunyaviridae</i>	Nairovirus : Crimée-Congo	FHV de Crimée Congo	Afrique, Asie, Russie, Europe, Moyen-Orient		
	Phlébovirus : Rift	FHV de la vallée du Rift	Afrique	Moustiques	Bétail
FHV à réservoir animal					
<i>Bunyaviridae</i>	Hantavirus				
	Hantaan	FHV avec syndrome rénal	Asie, Balkans	Transmission aérienne	Rongeurs
	Seoul		Asie		
	Puumala	Néphrite épidermique	Europe		
	Sin nombre	HPS : Hantavirus pulmonary syndrom	Amérique du Nord		
	Andes		Amérique du Sud		
<i>Arenaviridae</i>	Lassa	Fièvre de Lassa	Afrique centrale et de l'Ouest		
	Junin	FHV d'Argentine	Argentine		
	Machupo	FHV de Bolivie	Bolivie		
	Guanarito	FHV du Venezuela	Venezuela		
<i>Filoviridae</i>	Ebola	Maladie à virus Ebola	Afrique centrale, australe et de l'Ouest	Par contact	Chauve-souris, d'autres réservoirs animaux sont suspectés (primates, rongeurs)
	Marburg	Maladie à virus de Marburg			

Actuellement, les fièvres hémorragiques virales ne font pas partie des maladies tropicales les plus fréquentes. Le virus Ebola est le plus connu. Il appartient à la famille des *Filoviridae* et c'est l'un des virus les plus graves avec un taux de létalité variable pouvant aller entre 40 et 90 %. Ce virus a été identifié en 1976 au Zaïre (Congo) lors d'une épidémie mondiale très importante. En 2013, une épidémie majeure d'Ebola a débuté en Guinée avant de s'étendre au Libéria et à la Sierra Leone en 2014. Cette flambée épidémique s'est terminée seulement en septembre 2016, recensant 28 616 cas dont 11 310 décès selon l'OMS, soit un taux de létalité de 40 %. C'était la première fois que le virus circulait de manière si contagieuse et si étendue chez l'Homme. Ce virus mortel est responsable de fortes fièvres et d'hémorragies conséquentes chez l'Homme. Ce virus peut infester un hôte naturel : la chauve-souris, qui contaminerait d'autres animaux, comme le singe, et ensuite l'Homme. Concernant sa transmission, le virus Ebola contamine donc à l'aide de réservoir animal, directement par les animaux infestés ou par leurs produits biologiques. Ensuite la transmission interhumaine est possible et se fait facilement, par contact direct, à partir de la salive, du sang, du sperme, de la sueur ou des selles de la personne infectée. Spécifiquement pour le virus d'Ebola, il peut être détecté dans le sperme jusqu'à 2 ans après le déclenchement de la pathologie, avec un risque de transmission sexuelle. Il n'existe pas de contamination interhumaine par voie aérienne directe pour ce virus. (82)

Après une période d'incubation, variant généralement entre 2 et 21 jours, les symptômes apparaissent et ne sont pas spécifiques au début. Au cours de cette phase silencieuse et asymptomatique, la transmission ne semble pas se faire. Elle apparaît au cours de la deuxième semaine, lors de la phase avancée de la maladie car la charge virale devient plus importante dans les liquides biologiques. La fièvre apparaît de manière brutale et élevée et s'accompagne d'un syndrome poly-algique, d'une asthénie majeure, d'éruption cutanée et de signes digestifs. Au retour de voyage en zone d'endémie (surtout Afrique pour Ebola), une fièvre peut donc se déclencher généralement une semaine après la contamination, ce qui peut aider au diagnostic. (4)

Le diagnostic est similaire pour les autres FHV et repose sur l'interrogatoire au retour de voyage : séjour en zone d'endémie, l'exposition aux facteurs de risques, la période d'incubation et les manifestations cliniques. Ensuite, pour affirmer avec certitude la pathologie concernée, la technique par PCR, ou récemment par test rapide antigénique, sera réalisée sur les liquides biologiques. (4)(82)

II.2.4. Covid-19

II.2.4.1. Généralités, données épidémiologiques et actualités

L'infection Covid-19 (Coronavirus disease 2019) est due au virus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Cette infection correspond à une pneumonie virale déclarée par la Commission sanitaire municipale au bureau de l'OMS de Chine en décembre 2019. Le SARS-Cov-2 est un nouveau coronavirus caractérisant l'émergence de la pathologie au niveau mondial. En effet, le Covid-19 s'est d'abord développé surtout en Asie du Sud-Est et était considéré en France comme une maladie au retour de voyage, mais le virus s'est rapidement étendu sur l'ensemble des continents, devenant ainsi une pandémie. (84)(85)

Cette pandémie évolue tous les jours, c'est pourquoi le site de Santé publique France dresse un tableau de bord quotidien pour suivre la progression de l'infection Covid-19. Au 29 janvier 2022, la France compte 332 398 nouveaux cas.

La France et le monde entier se mobilisent tous les jours pour lutter contre cette pandémie. Cette lutte a notamment engendré des restrictions concernant les voyages à l'étranger pendant des mois. La reprise de ces voyages a été progressive et comporte encore des risques de mise en quarantaine en cas de positivité au virus ou des risques de propagation de nouvelles souches variantes du SARS-CoV-2, parfois plus virulentes et plus transmissibles. Certains pays peuvent exiger un test de dépistage ou une vaccination complète avant d'entrer sur le territoire (cf. partie IV.1.1.5). (86)(87)

Cette maladie infectieuse est une pneumonie causée par un virus appelé SARS-CoV-2 de la famille des coronavirus. C'est un virus enveloppé à ARN avec un génome protégé par une coque protéique et une membrane bicouche lipidique, lui conférant une certaine fragilité. De ce fait il pourra facilement être éliminé grâce à l'utilisation de savon ou de détergents. (88)

II.2.4.2. Modes de transmission

Plusieurs voies de contamination coexistent. À l'apparition de ce nouveau coronavirus, la majorité des cas décrits aurait fréquenté un marché d'animaux vivants, ce qui laisse supposer que la maladie se transmettrait par les animaux. Mais au fur et à mesure de l'évolution de la pandémie, la transmission est devenue plus rapide et interhumaine. La transmission par voie respiratoire directe est la plus fréquente. La contamination se fait par la salive, les sécrétions respiratoires ou les gouttelettes de sécrétions. Elles peuvent être expulsées par la bouche ou le nez lorsque les personnes éternuent, parlent ou toussent par exemple. De ce fait des gestes barrières de prévention seront indispensables : se tenir à une distance d'au moins un mètre des autres personnes, porter un masque, se laver les mains régulièrement, ... (cf. partie IV.1.5). La contamination passerait par un contact rapproché, de moins d'1 mètre, au moins 15 minutes.

Ensuite, le contact avec un objet infecté est un autre mode de transmission répandu. Des gouttelettes infectieuses peuvent être laissées sur des surfaces ou des objets, par des personnes porteuses du virus. Une autre personne pourra alors être infectée après contact avec ces surfaces en se touchant les yeux, le nez ou la bouche sans lavage de mains avant. Il existe également, selon l'OMS, la transmission par aérosols où le virus resterait contagieux pendant 2 à 3 heures dans l'air. Par conséquent, des petites gouttelettes, appelées aérosols peuvent rester en suspension dans l'air et pourront être inhalées par d'autres personnes si ces dernières ne portent pas de protections individuelles adaptées. Par exemple, le test antigénique, étant un test de dépistage de la Covid-19 réalisé en officine, est capable de générer des aérosols. De ce fait, il est important que toutes les personnes de la pharmacie qui réaliseront cet acte prennent des mesures de protections spécifiques (masque FFP2, blouse jetable, gants à usage unique) et désinfectent le lieu régulièrement. La voie de transmission majoritaire reste la transmission par voie respiratoire directe.

Le risque de transmission à une autre personne dépendra de la période d'incubation et de l'apparition des symptômes. En effet, durant le temps d'incubation, le risque de contamination du SARS-CoV-2 est élevé car la charge virale, c'est-à-dire la quantité de virus présente dans le nasopharynx et les crachats, est élevée. Au moment de l'apparition des symptômes, pendant la phase aiguë, la charge virale est augmentée, avec des valeurs plus importantes dans le nez que dans la gorge. Le virus deviendrait contagieux 2 à 3 jours avant l'apparition des symptômes et le resterait jusqu'à 8 jours après le début des symptômes. Lors de cette infection, il est également possible de retrouver des patients asymptomatiques. Le risque de

transmission sera identique avec la même charge virale que des patients symptomatiques, ce qui explique le potentiel élevé de pandémie pour le virus de la Covid-19. (85)

II.2.4.3. Les signes cliniques

Concernant la symptomatologie, elle débute après une période d'incubation de 2 à 14 jours après l'exposition au virus. La plupart du temps, des cas ont été recensés apparaissant 4 à 5 jours après l'exposition. Majoritairement, l'installation des signes cliniques se fait progressivement sur plusieurs jours, ce qui le différencie de la grippe qui apparaît brutalement. Les premières manifestations cliniques sont souvent peu spécifiques : douleurs musculaires, fatigue et maux de tête. Souvent, la fièvre n'apparaît que secondairement, 2 à 3 jours après, accompagnée de signes respiratoires. Selon les patients, d'autres symptômes peuvent apparaître : maux de gorge, myalgies, nausées, anorexie, diarrhées, perte brutale de l'odorat et du goût. Chez 30 à 60 % des sujets infectés, la Covid-19 peut être asymptomatique ou pauci symptomatique, c'est-à-dire entrainer que très peu de manifestations cliniques. C'est notamment le cas chez de nombreux jeunes enfants.

La durée moyenne de la phase aiguë est de 25 jours. Une absence de symptômes au bout de 8 jours après l'apparition des premiers signes et ce pendant plus de 48 heures permet de déclarer la guérison. Le schéma explicatif de l'exposition au virus jusqu'à la guérison est résumé ci-dessous dans la figure 15. (85)

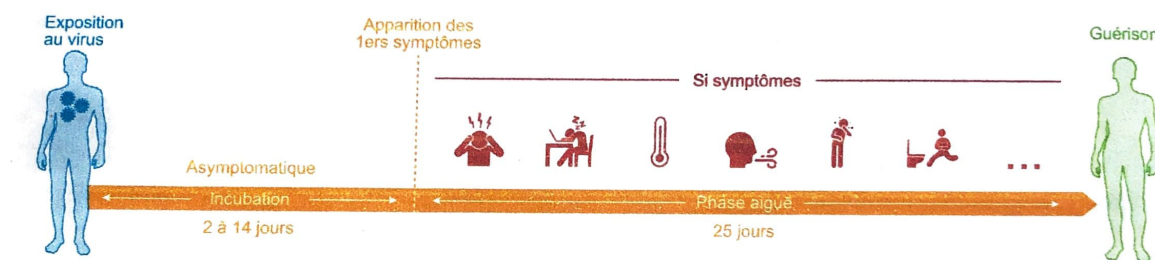


Figure 15: Symptomatologie de la Covid-19 (85)

Majoritairement, la Covid-19 se guérit spontanément au bout de quelques jours. Cependant des formes plus graves peuvent être observées chez des personnes à risques notamment chez les personnes âgées et les sujets immunodéprimés. Souvent la gravité de ces manifestations cliniques nécessite une hospitalisation et parfois une admission dans les services de réanimation. Les complications peuvent être :

- des complications pulmonaires : pneumonie virale, pneumonie bactérienne, surinfection,... Les personnes ayant une pathologie chronique respiratoire, tels qu'une broncho pneumathie obstructive, asthme sévère ou mucoviscidose par exemple, sont plus susceptibles de décompenser lors d'une infection à la Covid
- des complications au niveau du cerveau, tels que des cas d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été rapportés, mais sont très rares
- des complications cardiaques : syndrome coronarien aigu, arythmies, insuffisance cardiaque, myopathies,...
- des complications rénales : développement d'une insuffisance rénale chronique en présence d'antécédents d'atteinte rénale chez la personne infectée. (85)

II.2.4.4. Le diagnostic et le dépistage en pharmacie

L'examen clinique n'est pas spécifique et ne permet pas de diagnostiquer avec certitude une infection à la Covid-19. Cependant, dans le contexte épidémiologique actuel, cette pathologie est à évoquer devant des symptômes pseudo-grippaux, qu'il y ait eu un voyage ou non. Un diagnostic biologique permet d'identifier la présence du virus et de confirmer la maladie. Plusieurs types de tests virologiques sont disponibles en France : les tests RT-PCR et les tests antigéniques.

Le test RT-PCR, réalisé à partir de prélèvement nasopharyngé, est le test de référence pendant la phase aiguë de la pathologie. Il est exécuté à l'aide d'un écouvillon, allant dans le nez jusqu'au nasopharynx. C'est un test d'amplification du génome qui permet de déterminer avec certitude si le patient est infecté par le virus SARS-CoV-2. La plupart du temps il est réalisé en laboratoire, en centre spécialisé ou dans les hôpitaux.

Le dépistage de la maladie est devenu un enjeu de santé publique fondamental. Les pharmaciens sont de véritables acteurs dans la pandémie, en proposant des tests rapides antigéniques qui permettent d'orienter le diagnostic. Ces tests ont été autorisés dans les officines en octobre 2020. Comme pour les tests RT-PCR, ils sont réalisés par prélèvements nasopharyngés mais le résultat est obtenu en 15 minutes. En effet, le mode d'action est différent. Contrairement au test RT-PCR qui nécessite du matériel génétique du virus, les tests antigéniques recherchent un antigène, la protéine de surface Spike présente pour le virus SARS-CoV-2. Ces tests rapides permettent aux pharmaciens d'avoir un rôle d'acteur de proximité dans la crise sanitaire et de désengorger les laboratoires et hôpitaux.

Que ce soit dans des centres spécialisés ou en pharmacie, les prélèvements doivent être réalisés dans des espaces de confidentialité aérés et régulièrement désinfectés. Les gestes barrières (cf. partie IV.1.5) doivent être respectés par le pharmacien et le patient. Concernant l'interprétation des résultats, l'apparition d'une bande témoin indique que le test a correctement été réalisé. En cas d'apparition d'une deuxième bande colorée dans la zone indiquée, l'infection est confirmée par la détection de l'antigène. Que le résultat soit négatif ou positif, depuis le 16 novembre 2020, le pharmacien devra déclarer via la plateforme SI-DEP le contenu des résultats. Le pharmacien sera le professionnel de santé de proximité qui conseillera au mieux son patient en cas de résultat positif. Il lui rappellera les obligations d'un isolement strict, il lui conseillera d'appeler son médecin et de déclarer ses cas-contacts afin d'éviter la propagation de la maladie.

De plus, depuis le 15 mars 2021, des autotests antigéniques ont reçu l'avis favorable de l'HAS pour être mis sur le marché dans les officines. Ces tests sont réalisés en totale autonomie par le patient, du prélèvement jusqu'à l'interprétation des résultats. Dans la pratique, l'autotest est similaire et regroupe les mêmes étapes qu'un test antigénique, cependant, ce n'est pas un prélèvement nasopharyngé mais un prélèvement nasal. En cas de positivité du test, le pharmacien devra bien préciser au patient de réaliser un test antigénique ou un test RT-PCR pour confirmer le diagnostic. En cas de négativité, le test pourra être effectué à nouveau quelques jours après et les gestes barrières devront être maintenus. La fiabilité des autotests est moins importante que pour un test RT-PCR ou un test antigénique.

Il existe également des tests sérologiques permettant de détecter la présence d'anticorps spécifiques (IgG, IgM) spécifiques à la Covid-19. Cette méthode permet de confirmer que la personne a été infectée par le virus mais le moment le plus efficace pour la réaliser est autour

du quatorzième jour après le début des symptômes donc ce n'est pas un élément diagnostic rapide. (85)(88)(89)

II.3. Traitements des virus

II.3.1. Les traitements communs symptomatiques

Les traitements des maladies virales sont souvent symptomatiques et donc non caractéristiques d'un type de virus. Ils ont pour but d'atténuer les symptômes principaux : la fièvre, la toux, la détresse respiratoire, ... Dans cette thèse, les plus importants sont les antipyrétiques dans la prise en charge de la fièvre.

Les arboviroses n'ont pas de traitements spécifiques. La prise d'antipyrétiques et antalgiques, en particulier le paracétamol, sera recommandée. Une réhydratation orale ou intraveineuse pourra également être associée. La prise en charge de ces maladies se basera principalement sur la prévention (cf. partie IV.1) : lutte antivectorielle, protection contre les piqûres de moustiques et vaccination quand cela est possible. (44)

Pour l'hépatite A, il n'existe pas non plus de traitements spécifiques, la guérison peut prendre plusieurs semaines. Cependant, l'automédication est déconseillée : il ne faut pas administrer de paracétamol en cas d'hépatite du fait de son hépatotoxicité. Le pharmacien joue donc un rôle primordial dans la dispensation et le conseil pour cette pathologie. La préservation du confort du malade et l'équilibre nutritionnel permettent de soulager le patient jusqu'à sa guérison. En l'absence de traitements spécifiques, la prévention est donc essentielle. Elle consiste notamment à respecter des mesures d'hygiène pour éviter la transmission oro-fécale. Le vaccin peut également être conseillé avant tout voyage en zone d'endémie (cf. partie IV.1) (78)

Pour le Covid, il n'existe pas de traitement spécifique contre la maladie, mais seulement contre les symptômes. Des antipyrétiques seront donc prescrits. En France, en cas de douleurs ou de fièvres, les patients infectés par la Covid-19 seront traités de préférence par le paracétamol plutôt que par des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Récemment, une nouvelle perspective thérapeutique avec l'antiviral Paxlovid® pourrait empêcher que le virus se multiplie et que la maladie s'aggrave. Ce traitement concerne seulement une partie de la population. (85)(90)

II.3.1.1. Les antipyrétiques

La fièvre est l'un des symptômes les plus récurrents lors d'une maladie infectieuse. Elle résulte de la réaction inflammatoire de l'organisme face à un corps étranger. Elle peut être un symptôme lors d'une infection par un parasite, un virus ou une bactérie et pourra être diminuée grâce aux différents antipyrétiques. Ces derniers ne sont pas prescrits systématiquement car la fièvre est une réaction inflammatoire de défense face à un agent infectieux. En effet, elle permettrait à l'organisme d'être plus résistant. Les antipyrétiques sont donc délivrés en cas de fièvre élevée, mal tolérée ou si le patient est à risque. (91) Au moment de la dispensation, le pharmacien pourra associer certains conseils aux patients fébriles:

- retrait des épaisseurs superflues de vêtements (sans laisser un enfant nu),
- lutter contre la déshydratation,
- température ambiante ne dépassant pas 19-20°C,
- utilisation de ventilateurs en cas de forte chaleur,
- paracétamol en première intention en cas de fièvre,

- chez l'enfant de moins de trois ans, toute fièvre restant supérieure à 40°C malgré les antipyrétiques usuels aura besoin d'une hospitalisation le plus vite possible. De plus, chez l'enfant, seul le paracétamol et l'aspirine peuvent être utilisés, (92)
- chez les femmes enceintes, le traitement antipyrétique reposera essentiellement sur la prise de paracétamol qui expose à très peu de risque. Au contraire, des effets dangereux ont été mis en évidence avec la prise d'Aspirine ou d'AINS pendant les quatre derniers mois de la grossesse. (93)

Parmi les antipyrétiques, le plus connu et le plus utilisé est le paracétamol mais il existe aussi des AINS dont l'ibuprofène et le kétoprofène, et l'aspirine en dernière intention à cause du risque de syndrome de Reye, fréquent dans les viroses. (92)

II.3.1.1.1. Le paracétamol

Le paracétamol est un médicament antalgique de palier 1, utilisé dans le traitement de la douleur d'intensité faible à modérée. C'est également un analgésique et un antipyrétique de choix, mieux toléré que l'aspirine et les anti-inflammatoires au niveau digestif notamment. Il sera utilisé en première intention chez l'enfant en fonction de son poids, la femme enceinte ou allaitante et dans les suspicions d'infections virales. On le préférera dans le traitement symptomatique des fièvres des infections à arbovirus, virus de l'hépatite A et la Covid, pouvant être responsables de fièvres au retour de voyage.

Le mécanisme d'action est peu connu mais son absorption est digestive, son métabolisme est hépatique (ce qui lui permettrait de devenir un métabolite actif) et son élimination est urinaire. (92)

Les effets indésirables sont très rares mais il existe un risque d'hépatotoxique à des doses supra thérapeutiques ou si le patient a des antécédents d'atteinte hépatique. Il est donc important pour le pharmacien de connaître la posologie usuelle et la posologie maximale du paracétamol (cf. Tableau 5) pour conseiller au mieux son patient, évitant le risque de mésusage. De nombreux médicaments, notamment pour soigner les symptômes du rhume, contiennent du paracétamol en association. De ce fait il est très important de faire attention à l'automédication afin d'éviter tout risque de surdosage. Depuis le 15 janvier 2020, le paracétamol n'est plus en libre accès en pharmacie pour renforcer le conseil auprès des patients. Il peut toujours être délivré sans ordonnance mais se trouve derrière le comptoir afin de passer obligatoirement par un pharmacien pour sa délivrance. (92)(93)(94)

Tableau 5: Posologies usuelle et maximale du paracétamol (92)

	Posologie usuelle	Posologie maximale
Adulte	500mg à 1 g par prise 3 g par jour Espacer de 4 à 6 heures entre les prises	1 g par prise 4 g par jour Espacer de 4 à 6 heures entre les prises
Enfant	10 mg/kg/prises en 4 prises Espacer de 4 à 6 heures entre les prises	15 mg/kg/prise en 4 prises soit 60 mg/kg/jour Espacer de 4 à 6 heures entre les prises
Insuffisance rénale sévère et personnes âgées	3 g par jour Espacer de 6 à 8 heures entre les prises	

II.3.1.1.2. L'ibuprofène et autres AINS

Les AINS ont également des propriétés antipyrétique et antalgique, antiagrégante plaquettaire et anti-inflammatoire. Ils font partie des médicaments les plus consommés pour diminuer la fièvre après le paracétamol. Ils ont cependant plus d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses et ne sont pas privilégiés en première intention pour la douleur ou la fièvre. Leurs propriétés sont dues à leur action inhibitrice de la synthèse des prostaglandines, ce qui permet à faible dose d'utiliser cette molécule en cardiologie avec l'effet antiagrégant plaquettaire, et à forte dose d'utiliser l'effet anti-inflammatoire. L'absorption est digestive, le métabolisme hépatique et l'élimination rénale.

À l'officine, leur délivrance doit toujours s'accompagner de conseils adaptés à chacun. À cause des effets indésirables, les AINS seront conseillés à l'officine pour une durée de traitement la plus courte possible et à la dose minimale efficace. Comme le paracétamol, l'ibuprofène n'est plus en vente libre à l'officine mais derrière le comptoir depuis le 15 janvier 2020. Cela permet au pharmacien de le délivrer en se renseignant sur les antécédents et les traitements chroniques du patient, et en mentionnant les conseils de prise, la posologie, les contre-indications, et les effets indésirables potentiels.

Concernant les différentes molécules, il existe principalement l'ibuprofène, le kétoprofène et le naproxène. L'ibuprofène est le seul à pouvoir être délivré sans ordonnance. La posologie usuelle de ce dernier est de 200 à 400 mg par prise, pouvant aller jusqu'à trois fois par jour en espaçant les prises de minimum six heures.

Concernant les effets indésirables, une toxicité digestive est fréquemment retrouvée avec des douleurs et des brûlures intestinales. De ce fait, le pharmacien conseillera sa prise au cours d'un repas. La prescription d'AINS est souvent associée à un inhibiteur de la pompe à protons, jouant le rôle de protecteur gastrique en augmentant le pH gastrique et diminuant notamment les risques d'ulcération. Des effets secondaires rénaux existent également et sont dus à l'élimination urinaire de ces médicaments. Ils impliquent une adaptation de la posologie. Des

effets secondaires dits allergiques peuvent aussi être identifiés : prurit, éruptions cutanées, œdème de Quincke... En raison de leur effet antiagrégant plaquettaire, un risque cardio-vasculaire est à prendre en compte. De ce fait, la prise d'anticoagulant oraux AVK (antivitamines K) est déconseillée pour éviter la majoration du risque hémorragique.

Concernant les précautions à prendre, les patients insuffisants rénaux devront éviter la prise d'AINS ou être suivis biologiquement pendant toute la durée du traitement. L'utilisation d'AINS est également contre-indiquée en cas d'ulcère duodéal en évolution. Contrairement au paracétamol, les AINS sont à éviter à partir du troisième mois de grossesse et sont à interdire à partir du sixième mois, ainsi que pendant l'allaitement. La prise d'AINS exposerait le fœtus à des risques d'hypertension artérielle pulmonaire, une insuffisance rénale et peut être mortelle. Pour les enfants, le paracétamol est toujours utilisé en première intention. Les AINS sont contre indiqués pour les enfants de moins de 15 ans, à l'exception de l'ibuprofène qui peut être utilisé, en traitement de courte durée, à la posologie de 30 mg/kg/prise à répartir en quatre prises par jour maximum, espacées de six à huit heures. (95)(94)

II.3.1.1.3. L'aspirine

L'acide acétylsalicylique, appelé communément l'aspirine, est classé également dans les AINS mais sera utilisé seulement en dernière intention dans la prise en charge de la fièvre. En cas de viroses, la prise d'aspirine peut provoquer un syndrome de Reye, surtout pour les enfants de moins de seize ans. Comme les AINS, l'acide acétylsalicylique peut être utilisé à forte dose dans la lutte contre la fièvre et la douleur, et à plus faible dose dans la prévention des maladies cardio-vasculaires. La posologie maximale de l'aspirine *per os* est d'1 gramme par prise sans dépasser 4 grammes par jour pour l'adulte et 80mg/kg/jour pour l'enfant de 0 à 30 mois puis 100 mg/kg/jour de 30 mois à 15 ans, en quatre prises avec un intervalle de six heures. Les effets indésirables et les contre-indications sont similaires à ceux des AINS (cf. partie II.3.1.1.2). (92) (94)

Pour une fièvre au retour de voyage, les AINS et l'aspirine ne sont pas recommandées car en cas de dengue avérée, l'utilisation de ces médicaments pourrait favoriser les hémorragies. (41)

II.3.1.2. Traitement des autres symptômes

Principalement, le traitement repose sur la réhydratation et l'utilisation d'antipyrétiques pour soulager le patient en diminuant la fièvre. En cas de complication, l'hospitalisation sera nécessaire pour traiter des troubles électrolytiques notamment, afin de prendre en charge la majorité des fonctions biologiques.

II.3.2. Les traitements spécifiques

Pour les infections virales de fièvres au retour de voyage, les traitements spécifiques sont minimes. La plupart du temps un traitement symptomatique peut être suffisant jusqu'à la guérison complète, permettant également d'anticiper les complications, ou une hospitalisation pour les cas graves.

Dans le cas de la fièvre hémorragique de Lassa, un traitement spécifique est utilisé en ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) : la ribavirine. C'est un antiviral principalement utilisé dans le traitement de l'hépatite C, de l'hépatite E et dans certaines infections dues à un virus respiratoire syncytial mais elle s'est révélée efficace par voie intraveineuse dans la fièvre de Lassa et de manière controversée dans le traitement de la fièvre Crimée-Congo. (44)

Concernant la Covid-19, un antiviral Paxlovid® du laboratoire Pfizer composé de ritonavir et de PF-07321332 a été autorisé sur le marché par la Haute Autorité de Santé pour les personnes les plus vulnérables ayant contracté la maladie. Il a obtenu l'AMM précocément le 28 janvier 2022 avec une autorisation de prescription à partir du 3 février 2022, en étant le premier pays de l'union européenne à mettre ce médicament à disposition. Il est utilisé dans le traitement curatif du virus de la Covid-19 mais seulement selon les critères suivants :

- âge > 18 ans
- test antigénique ou RT-PCR positif au virus SARS-CoV2
- patient n'ayant pas besoin d'oxygénothérapie
- patient à risque élevé d'évoluer vers une forme grave de la Covid-19
- pas de contre-indication au traitement

La posologie du traitement est de 2 comprimés de 150 mg de nirmetralvir (PF-07321332) et 1 comprimé de 100 mg de ritonavir, à prendre en même temps, pendant 5 jours. Un protocole d'utilisation a été mis en place pour aider les professionnels de santé, notamment les pharmaciens, dans la dispensation de cette nouveauté thérapeutique (cf. annexe 7). La délivrance en officine se fait avec présentation d'une ordonnance spécifique munie d'un code barre, confirmant l'éligibilité du patient au traitement. (96)(90)

III. Les fièvres bactériennes

III.1. Mécanisme commun d'une bactérie et déclenchement d'une fièvre

III.1.1. Généralités

Les bactéries s'identifient comme des organismes unicellulaires et on en compte des milliers différents. Elles ont une taille plus importante que les virus, on les mesure en micromètre, à la différence des virus que l'on mesure en nanomètre. Certaines sont bénéfiques pour l'Homme et résident dans notre organisme afin de protéger nos microbiotes. Néanmoins, il existe un plus faible nombre de bactéries pouvant être pathogènes pour l'Homme, soit en fabriquant des toxines, soit en envahissant certains organes ou tissus. Les bactéries sont moins fréquemment retrouvées dans les diagnostics de fièvres au retour de voyage que les virus et les parasites, mais certaines sont fréquentes et importantes. Nous détaillerons dans cette thèse les quatre infections bactériennes les plus fréquemment identifiées lors d'un retour de voyage avec épisodes de fièvres : la fièvre typhoïde, la méningite bactérienne, la rickettsiose et la leptospirose. (97)

Une bactérie est plus petite qu'un virus et on distingue plusieurs formes qui aideront à la classification : des bactéries sphériques appelées cocci, des bactéries cylindriques, en forme de bâtonnets, appelées bacille, et des bactéries spiralées plus rares, ce sont les spirochètes. Concernant leur composition, il existe deux parties distinctes. La partie interne comprend l'ADN bactérien, le cytoplasme et la membrane qui sont trois éléments obligatoires à une bactérie. La partie externe comprend obligatoirement une paroi mais peut facultativement comprendre une capsule, des poils ou pilis, et des flagelles. Chaque bactérie sera donc différente, et cela conditionne son comportement et les pathologies associées.

Dans la partie interne, l'ADN bactérien comprend un chromosome bicaténaire, circulaire, surenroulé et cet ADN code pour 3 000 à 6 000 molécules. Le cytoplasme comprend, quant à lui, le ribosome, les polysaccharides, les lipides et les polyphosphates. Il correspond au lieu où est synthétisé tout ce dont la bactérie a besoin pour vivre, se nourrir et se multiplier, rendant la majorité des bactéries autonomes. La membrane est une double couche de phospholipides jouant notamment un rôle de barrière osmotique évitant l'éclatement et donc la mort de la bactérie.

Dans la partie externe, la paroi joue un rôle essentiel. En effet, les bactéries sont classées selon leur forme mais également en fonction de leur coloration lors des observations microscopiques. C'est au niveau de la paroi cellulaire que cette distinction peut se faire. Les bactéries gram positif se coloreront en violet grâce à un colorant le violet de gentiane, à la différence des bactéries gram négatif qui apparaîtront roses et décolorées : la perte de la coloration se fait par l'alcool. La paroi permet d'augmenter la pression, de protéger des agressions, d'ancrer les flagelles sur elle-même, d'équilibrer la synthèse et la lyse des bactéries et correspond au siège de l'action de nombreux antibiotiques. Au niveau de la paroi, on retrouve parfois des endotoxines responsables des pathologies chez l'Homme. La toxicité chez l'Homme se traduit par une réaction inflammatoire de défense, entraînant la plupart du temps une fièvre. Ensuite, les flagelles sont des éléments permettant le mouvement, ils sont absents chez les bactéries bacilles. Les pilis sont des poils uniquement retrouvés chez les bactéries gram négatif. Il peut également y avoir la présence de spores. Ce sont des formes de résistance aux agents physiques (froid, chaud...), aux agents chimiques (antiseptiques) et aux antibiotiques.

III.1.2. Différence entre virus et bactéries

Les virus et les bactéries sont des agents infectieux différents par rapport à leur morphologie, leurs mécanismes d'action, leur croissance et leurs traitements notamment. Les principales différences essentielles à la compréhension de ces deux agents infectieux sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6 : Différences entre virus et bactérie (37)

	Bactérie	Virus
Taille	Micromètre	Nanomètre
Matériel génétique	ARN et ADN	ARN ou ADN
Ribosome	Présent	Absent
Reproduction	Scissiparité (asexuée par division simple de l'organisme)	Réplication dépendant des cellules
Parasitisme intracellulaire	Facultatif	Obligatoire
Croissance	Grossit	Structure définitive
Culture	Milieu synthétique	Milieu cellulaire
Sensibilité aux antibiotiques	Oui	Non

III.1.3. Mécanisme d'action et déclenchement de la fièvre par une bactérie

En bactériologie, le pouvoir pathogène des bactéries sur l'Homme dépend de nombreux facteurs et nécessite la connaissance de ces mécanismes d'infestation. Il existe deux types de bactéries responsables de pathologies chez l'Homme : les bactéries pathogènes, responsable d'une infection spécifique, et les bactéries opportunistes, habituellement saines mais qui peuvent devenir pathogènes chez les patients immunodéprimés par exemple. Pour induire la pathologie, la bactérie devra s'implanter sur des tissus et se multiplier dans l'organisme.

Les bactéries peuvent pénétrer dans l'organisme par plusieurs portes d'entrée : les muqueuses digestives (aliments, eaux souillées), les muqueuses génitales (relations sexuelles), les muqueuses respiratoires (projection de gouttelettes contenant des bactéries) et par des lésions cutanées. Pour éviter leur fixation, les tissus établiront un mécanisme de défense grâce au mucus et aux cils vibratiles notamment, mais les bactéries sécrètent des adhésines permettant leur adhérence grâce à un récepteur spécifique sur la cellule de l'hôte. Ces adhésines peuvent agir simplement si elles se situent sur la membrane externe de la bactérie (c'est le cas des bactéries gram positif) ou si la bactérie est munie de pilis.

Ensuite, l'invasion se fait par des mécanismes différents selon la bactérie infectante. La multiplication bactérienne extra ou intra-cellulaire reste le principal mécanisme du pouvoir

pathogène d'une bactérie. Par exemple pour les bactéries salmonelles que l'on étudiera dans la fièvre typhoïde ou les *Rickettsia* responsables de la fièvre boutonneuse, l'invasion nécessite une étape de multiplication à l'intérieur des cellules épithéliales provoquant ensuite l'inflammation. Cependant, dans certains cas le pouvoir pathogène dépend de la présence d'une toxine (endotoxine ou exotoxine), ou bien d'une multiplication extracellulaire de la bactérie comme pour la méningite à *Neisseria meningitidis*. (98)

Lorsqu'une bactérie agit et infecte l'Homme, il va tenter de lutter par différents moyens de défense : les barrières anatomiques, les réactions inflammatoires et certains éléments du système immunitaire. Lorsque la bactérie a traversé les différentes couches de la peau, la défense de l'organisme reposera sur une réaction locale et systémique. C'est à ce niveau que le corps déclenchera la fièvre. Le système immunitaire est différent pour chacun et permet à l'Homme de lutter grâce à l'immunité innée et l'immunité adaptative, développée en fonction des infections déjà contractées tout au long de la vie. En fonction de la bactérie, l'immunité mise en jeu lors du mécanisme de défense n'est pas la même. Pour une bactérie à multiplication extracellulaire, le corps se défendra grâce à la phagocytose et aux anticorps développés. Pour une bactérie à multiplication intra-cellulaire, les défenses se font grâce à des macrophages interagissant avec des lymphocytes.

III.1.4. Classification

Au retour de voyage nous retrouverons différentes fièvres bactériennes. Nous les classerons selon la forme de la bactérie et sa coloration. Il existe :

- les bactéries bacille comme *Salmonella*, étudiée pour la fièvre typhoïde, et *Rickettsia* étudiée pour la Rickettsiose,
- les bactéries cocci comme *Neisseria meningitidis*, étudiée pour la méningite bactérienne,
- les bactéries spiralées, qui ne sont pas ou très faiblement colorées au gram et qui regroupent les spirochètes responsables de la leptospirose. (97)

III.1.4.1. Bactérie bacille

La classification des différentes bactéries bacilles est regroupée dans la figure 16 ci-dessous, classée selon la coloration des bactéries mais également selon leur besoin en oxygène pour vivre et se multiplier : elles sont dites aérobies ou anaérobies.

Les bactéries *Salmonella typhi* ou *paratyphi* responsables de la fièvre typhoïde ou paratyphoïde sont bien retrouvées parmi les bactéries bacilles à gram négatif. Cependant, les rickettsies responsables de la rickettsiose et donc de la fièvre boutonneuse sont difficiles à classer. Cette bactérie a longtemps été considérée comme une espèce de bacille aérobie. Sa structure est similaire aux bacilles à gram négatif mais elle ne réagit pas à la coloration gram. Elle sera donc à présent classée dans les autres bactéries (cf. partie III.1.3.3) comme bactéries intracellulaires obligatoires. (99)(97) Dans cette thèse, seule la fièvre typhoïde sera étudiée en raison de sa fréquence.

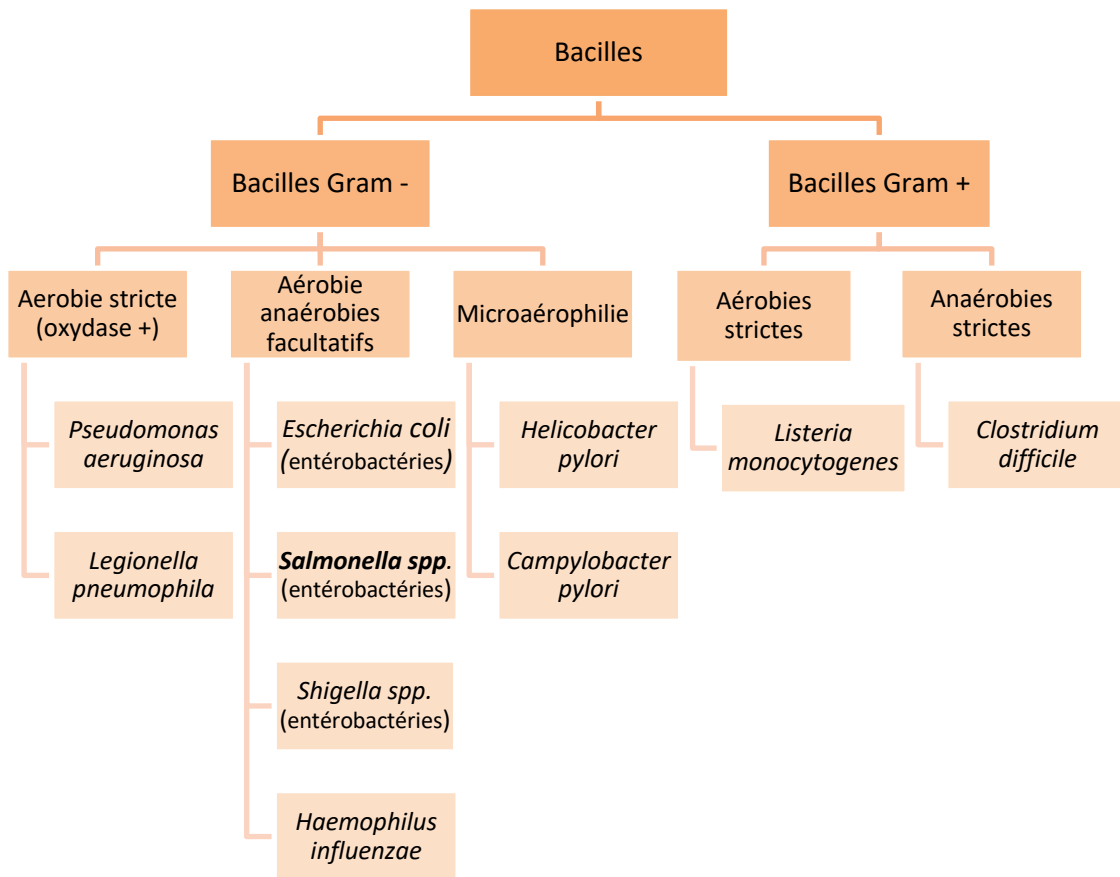


Figure 16 : Classification des bactéries bacilles (40)

III.1.4.2. Bactérie cocci

La classification des bactéries sphériques dites cocci fonctionne de la même manière, elles sont également classées selon la coloration gram. Cependant, elles sont pratiquement toutes dépendantes de l'oxygène pour vivre et se multiplier, cela n'aidera donc pas dans leur classification. On pourra les diviser selon leur morphologie : en amas, diplocoques (groupés en paires) et chaînettes pour les cocci à gram positif et diplocoques pour les cocci à gram négatif, comme c'est le cas de *Neisseria meningitidis* responsable d'une fièvre au retour de voyage, la méningite bactérienne. (100)

Dans la classification ci-dessous (Figure 17) sont organisées les principales bactéries de type cocci.

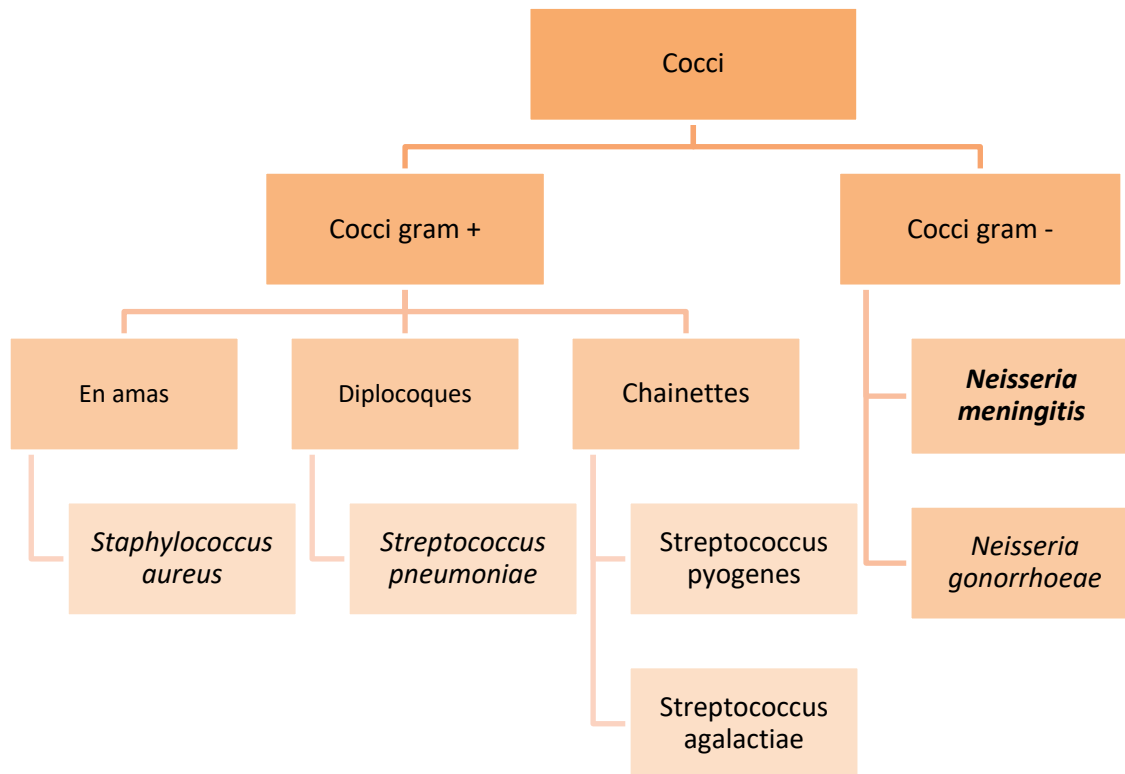


Figure 17 : Classification des bactéries Cocci (40)

III.1.4.3. Autres bactéries

Concernant les autres bactéries, il n'est pas possible de les classer de la même façon car elles ne sont pas, ou faiblement colorées au Gram. On distingue les bactéries intracellulaires obligatoires comme l'espèce *Rickettsia* étudiée pour la Rickettsiose, des bactéries spiralées comme les spirochètes (*Leptospira* notamment pour la Leptospirose) et les bactéries bacilles acido-alcoolo résistantes à la coloration de Ziehl-Nielsen (les mycobactéries). Dans la classification ci-dessous (Figure 18), on retrouve les principales bactéries n'appartenant pas à la classification des bacilles et des cocci. (40)

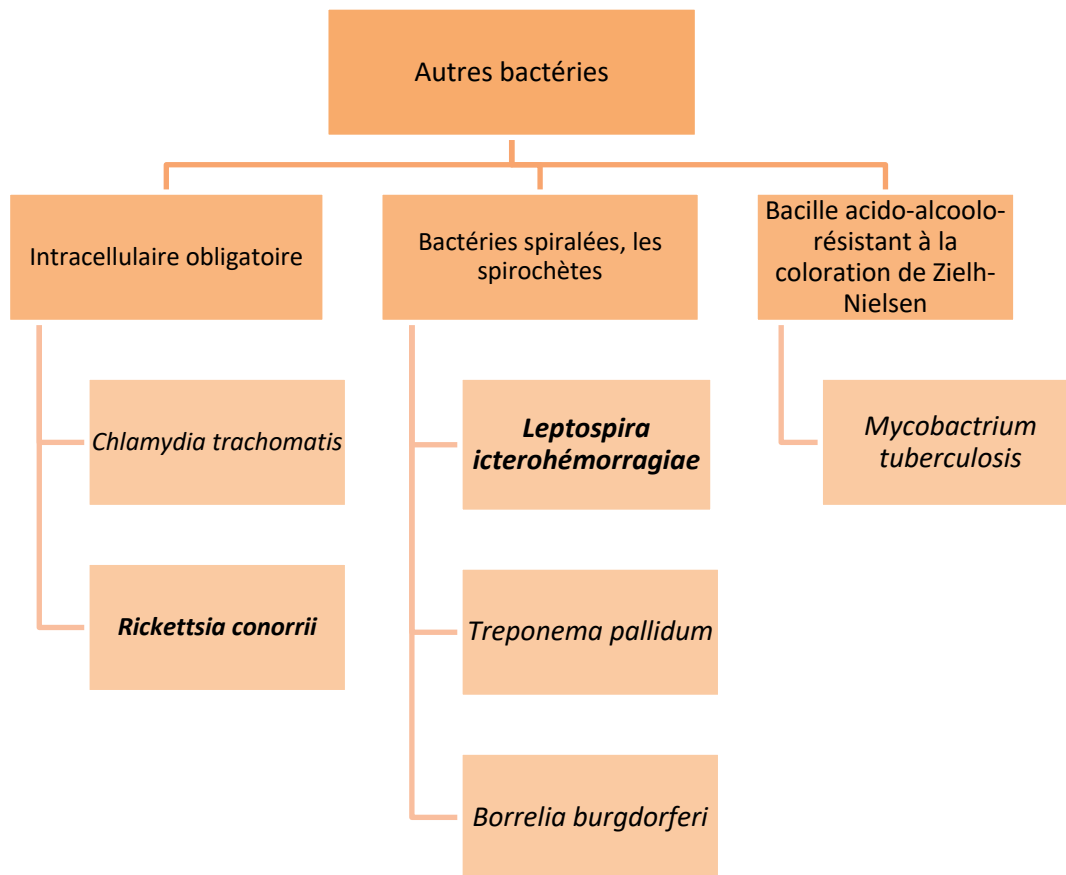


Figure 18 : Classification des autres bactéries (40)

III.2. Les fièvres au retour de voyage induites par des bactéries bacille

III.2.1. La fièvre typhoïde : *Salmonella typhi*

III.2.1.1. Généralités, épidémiologie et transmission

Parmi les fièvres bactériennes au retour de voyage, la fièvre typhoïde est l'une des plus suspectées selon les conditions de séjour. Cette infection, potentiellement létale, est due à des bactéries à bacille gram négatif : les salmonelles. Elles appartiennent au genre *Salmonella enterica*, de la famille des *Enterobacteriaceae* et comprennent plusieurs sérotypes : *Salmonella typhi*, *S. paratyphi A*, *S. paratyphi B* et *Salmonella paratyphi C*. Ces dernières sont strictement humaines et pathogènes pour l'Homme, à l'exception du sérotype *paratyphi B* qui peut également avoir un réservoir animal. Elles sont excrétées et retrouvées dans les selles de sujets infectés symptomatiques ou asymptomatiques. Il est possible de retrouver la bactérie des mois après l'infection : les sujets sont alors considérés comme porteurs chroniques. (4)(101)(102)

En France, 89 % des cas de fièvres typhoïdes et paratyphoïdes sont des cas d'importation : le risque se retrouve, en effet, essentiellement chez les voyageurs au retour de zones précaires. Cela est retrouvé principalement en Afrique subsaharienne, en Inde et en Asie du Sud-Est. Elle peut être endémique à Mayotte et en Guyane. En 2017, Santé Publique France recense 139 cas dont 80 % sont des infections à la fièvre typhoïde, 10 % à la fièvre paratyphoïde A, 9 % à la fièvre typhoïde B et seulement un cas de fièvre paratyphoïde C. En

2020, seulement 39 cas ont été recensés. En effet, en raison de la pandémie de Covid-19, la réduction des voyages fut significative, et le nombre de cas importés de fièvres au retour de voyage fortement diminué. Dans les pays en développement avec des conditions d'hygiène plus faibles, l'infection est fréquente. On compte 26,9 millions de cas dans le monde en 2010, avec un taux de mortalité dépendant de la prise en charge. La fièvre typhoïde peut être mortelle dans 10 à 25 % des cas si le traitement antibiotique n'est pas efficace ou inexistant, alors que le taux peut être inférieur à 1 % si la prise en charge est appropriée, c'est le cas en France. La fièvre typhoïde ou paratyphoïde est de ce fait devenue une maladie à déclaration obligatoire depuis 1903, le certificat d'information doit être envoyé à l'ARS (cf. Annexe 5). (101)(102)

Concernant la transmission, la population s'infecte principalement par contamination directe par le péril fécal dans des pays à faible niveau d'hygiène. Elle peut se faire par les mains sales, le contact avec des selles infectées, le linge, l'alimentation et l'eau souillées. Cette transmission est possible tant que la bactérie persiste dans les selles, c'est-à-dire généralement dès la première semaine de l'infection, jusqu'à la guérison complète. De plus, la contamination est augmentée à cause des résistances aux antibiotiques. La propagation est donc plus importante dans les pays en développement en raison de l'urbanisation et des changements climatiques. L'amélioration de la qualité de vie, de l'hygiène, et de la consommation d'aliments et d'eaux seront la meilleure prévention. La réalisation de l'antibiogramme est indispensable pour une prise en charge adéquate (cf. partie III.2.1.4). (103)(101)(102)

III.2.1.2. Physiopathologie et signes cliniques

Une fois la bactérie *Salmonella* ingérée par transmission féco-orale, elle va atteindre le système gastro-intestinal, où elle va se multiplier dans la paroi de l'intestin ainsi que dans les ganglions mésentériques qui drainent le tube digestif. Cette phase correspond à une période d'incubation asymptomatique qui dure environ dix à quinze jours. À partir de là, une phase d'invasion va se mettre en place avec dissémination des germes, dans le sang principalement, vers tous les organes créant une septicémie. La fièvre se déclenche alors pendant cette période d'invasion. En parallèle, d'autres germes non disséminés seront détruits dans les ganglions, libérant des endotoxines responsables de certains signes cliniques et de complications de la fièvre typhoïde (cf. Figure 19). (40)(104)

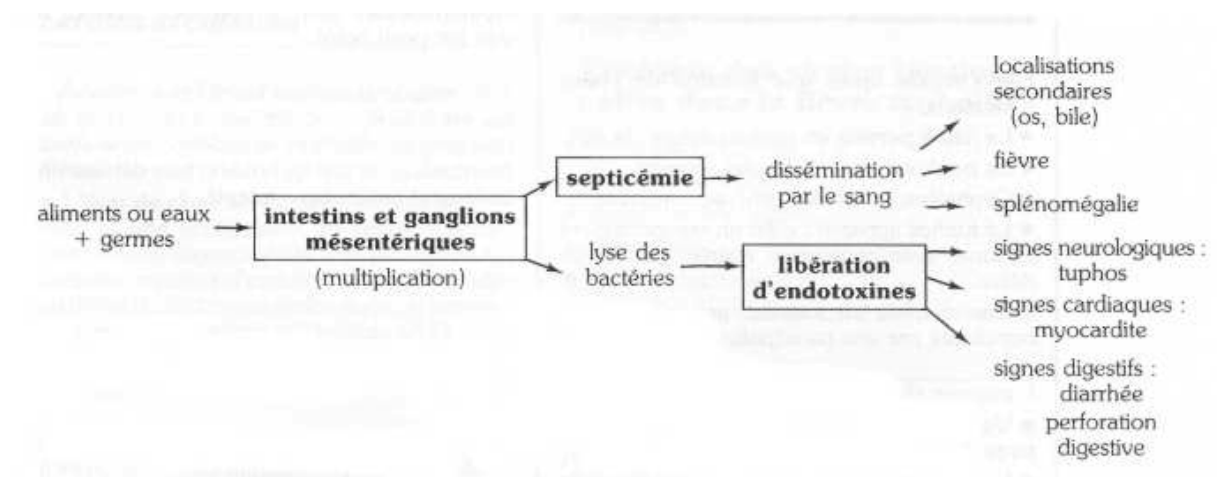


Figure 19: Physiopathologie de la fièvre typhoïde (104)

Lors de la phase d'invasion, les premiers signes cliniques retrouvés sont donc la fièvre, une splénomégalie mais également des céphalées, des troubles du sommeil et de la fatigue. La fièvre apparaît progressivement avec une température corporelle pouvant aller jusqu'à 40°C. Malgré l'augmentation de température, le pouls lui, ne s'accélère pas, c'est le pouls dissocié aidant au diagnostic clinique et à la surveillance du traitement (cf. partie III.2.1.4.3). Le tableau clinique de la phase d'invasion est trompeur et peut faire penser en premier lieu au paludisme. Les examens diagnostiques seront donc indispensables pour une bonne prise en charge. (40)(101)(104)

Lors de la phase d'état, correspondant à la libération d'endotoxines, la fièvre est toujours présente en plateau à 40°C et elle s'accompagne de troubles digestifs : diarrhées dit en « jus de melon » pouvant rapidement se transformer en épisodes de constipation chez l'adulte, douleurs abdominales et vomissements. Des signes neurologiques peuvent également apparaître, appelés tufos : conscience altérée, délires, somnolence, prostration, obnubilation et abattement extrême. Des signes cutanés existent aussi et sont caractéristiques. Ce sont des taches roses lenticulaires, pouvant être aperçues au niveau du thorax et de la racine des membres. (40)(101)

Ces différentes manifestations cliniques correspondent aux formes non compliquées de la fièvre typhoïde. Cependant des formes compliquées peuvent apparaître si le patient n'a pas été traité ou du moins pas avec l'antibiothérapie la plus efficace. Le traitement sera choisi en fonction de la forme contractée. Après deux semaines d'évolution de la maladie, la libération d'endotoxines et à la phase d'état, peuvent engendrer les complications suivantes :

- digestives : hémorragies par anémie progressive, perforations digestives pouvant entraîner des péritonites graves
 - cardiovasculaires : myocardite typhique avec troubles du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque suivie d'un choc cardiogénique
 - neurologiques : encephalites rares
 - hépato-vésiculaires : hépatite, abcès hépatique, cholécystite, lithiase vésiculaire...
- (40)(104)(101)

III.2.1.3. Le diagnostic

À l'officine, le diagnostic repose essentiellement sur les signes cliniques qui ne sont pas caractéristiques, la période d'incubation, la prophylaxie utilisée, le lieu du voyage et les conditions de séjour. Le pharmacien devra orienter son patient vers l'hôpital pour réaliser les examens nécessaires.

Concernant les signes cliniques, une diarrhée fugace peut apparaître selon la forme, il ne faudra pas la confondre avec une « turista » qui peut fréquemment être retrouvée chez les voyageurs.

Concernant les signes biologiques, la NFS peut montrer une leuconéutropénie et parfois une thrombopénie, qui peuvent aider à l'orientation du diagnostic. L'hyperleucocytose est rare, elle peut être présente chez les enfants ou en cas de perforations digestives.

Le diagnostic de certitude repose sur les hémocultures : la bactérie est isolée à partir du sang. Les cultures sont retrouvées positives principalement la première semaine et avant le début du traitement antibiotique. Les coprocultures, à partir des selles, peuvent être pratiquées mais

les cultures se positivent de façon inconstante et plus tardivement. Les examens sérologiques sont très peu utilisés, sa sensibilité et sa spécificité étant très faibles. (101)

III.2.1.4. Les traitements

La fièvre typhoïde ou paratyphoïde se traite grâce à une antibiothérapie spécifique et adaptée, à base de molécule *in vitro* agissant sur les salmonelles. En fonction du profil de résistance de la bactérie, un traitement probabiliste est commencé avant les résultats de l'antibiogramme.

Le traitement de première intention correspond aux fluoroquinolones : ofloxacine ou ciprofloxacine principalement. Cependant, une diminution de la sensibilité à cet antibiotique est de plus en plus retrouvée, notamment en Inde et en Asie du Sud-Est. De ce fait, le traitement de seconde intention repose sur la ceftriaxone et l'azithromycine. Le choix de l'antibiothérapie reposera sur l'antibiogramme précisant la CMI (concentration minimale inhibitrice). La CMI correspond à la concentration la plus faible d'antibiotique capable d'inhiber la croissance de la bactérie. Elle est déterminée lors de l'antibiogramme, et permet le meilleur schéma thérapeutique en fonction des résistances de l'antibiotique à la bactérie en jeu. Dans le tableau 7 ci-dessous, on retrouvera le schéma thérapeutique utilisé à la suite du diagnostic de certitude et à l'antibiogramme. (101)(4)

Tableau 7: Traitement des fièvres typhoïdes selon la sévérité et la sensibilité à la ciprofloxacine (101)

	Antibiotique	Posologie	Durée
Antibiothérapie initiale avant réception de l'antibiogramme			
Forme non compliquée : azithromycine		10 mg/kg/jour	Jusqu'à réception de l'antibiogramme
Forme compliquée : ceftriaxone		75 mg/kg/jour (<4g)	
Fièvre typhoïde non compliquée			
Sensible aux quinolones → CMI ciprofloxacine < 0,125 mg/l	Ofloxacine, ciprofloxacine	200 mg/jour 500 mg/jour	5 à 7 jours
Résistante aux quinolones → CMI > 0,125 mg/l	Azithromycine	10 mg/kg/jour	7 jours
Fièvre typhoïde compliquée			
Sensible aux quinolones	Ofloxacine, ciprofloxacine	200 mg/jour 500 mg/jour	10 à 14 jours
Résistante aux quinolones	Ceftriaxone	75 mg/kg/jour	10 à 14 jours

III.2.1.4.1. Traitement de première intention : les fluoroquinolones

Les fluoroquinolones correspondent à une classe d'antibiotiques bactéricides ayant un spectre très large : les entérobactéries (*Salmonella typhi* par exemple), *Legionella*, *Coxiella burnetii*, *Rickettsiae*, prophylaxie à *Neisseria meningitidis*... On retrouve une bonne biodisponibilité des fluoroquinolones, permettant de privilégier la voie orale pour cette classe d'antibiotiques. Il existe plusieurs molécules mais la ciprofloxacine et l'ofloxacine sont principalement le traitement de choix lors d'une infection à *Salmonella typhi* ou *Salmonella*

paratyphi. Cette classe d'antibiotique n'est pas toujours sensible à l'antibiogramme. En effet, on suspecte une résistance à l'acide nalidixique à l'antibiogramme. Cela impliquerait un retard dans la diminution de la fièvre et un risque d'échec du traitement si l'antibiogramme n'est pas réalisé ou respecté. Pour cette raison, avant les résultats de l'antibiogramme, un traitement par azithromycine ou ceftriaxone sera mis en place (cf. Tableau 6). (92)(101)(105)

Chez les enfants, les fluoroquinolones peuvent être utilisées mais sur un traitement de courte durée afin d'éviter tout risque d'altération des cartilages de conjugaison.

À l'officine, le pharmacien accompagnera sa délivrance de quelques conseils, utiles au traitement du patient :

- en raison du risque de rupture du tendon d'Achille, il est important de faire attention, d'arrêter le traitement et de consulter son médecin si une tendinopathie achilléenne apparaît notamment chez les personnes âgées de plus de 65 ans ayant un risque plus important,
- il est essentiel également de faire attention aux traitements du patient, car le risque de rhabdomyolyse, possible avec la ciprofloxacine, serait majoré si le patient est sous statines,
- il faut être prudent avec les possibles interactions médicamenteuses. La ciprofloxacine est contre-indiquée avec l'agomélatine en raison de l'inhibition du CYP 1A2 de la ciprofloxacine, déconseillée avec la théophylline et le ropinirole. Il est également conseillé de faire attention avec les antivitamines K et la caféine. De plus, avec les pansements gastriques il sera important d'espacer la prise de deux heures avec l'antibiotique,
- l'antibiotique sera à prendre au cours du repas en raison du risque de trouble digestifs,
- il est conseillé de ne pas consommer de produits laitiers pendant la prise des comprimés car cela diminuerait l'effet du médicament,
- en raison de la phototoxicité, l'exposition au soleil sera déconseillée pendant le traitement à base de fluoroquinolones, (92)
- le traitement peut nécessiter une adaptation chez les insuffisants hépatiques pour la ciprofloxacine à cause du risque de toxicité hépatique, une adaptation chez les sujets âgés à cause du risque de confusion, et chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère.

Les principales caractéristiques de la ciprofloxacine et ofloxacine sont renseignées dans le tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8: Caractéristiques des fluoroquinolones indiquées dans le traitement de la fièvre typhoïde(92)(105)

	Indication	Posologie usuelle	Effets indésirables	Contre - indication	Spécialités
Ciprofloxacine	Fièvre typhoïde et paratyphoïde, Légionellose, autres infections à bacille Gram négatif...	500 à 1500 mg/jour chez l'adulte en 2 prises par jour	Arthromyalgies, tendinopathies, phototoxicité, nausées, diarrhées, vomissements, douleurs digestives, toxicité hépatique, cardiaque et neuro - psychique...	<u>CI</u> : antécédent de tendinopathie ou d'allergie aux quinolones, enfant < 8 ans, allaitement, <u>Déconseillé</u> : exposition au soleil et aux rayons UV (ultraviolet), grossesse	CIFLOX®
		250 à 500 mg/jour en 1 prise unique			UNIFLOX®
Ofloxacine		400 mg/jour chez l'adulte en 2 prises quotidiennes			OFLOCET®

III.2.1.4.2. Traitement de seconde intention : ceftriaxone, azithromycine

Selon la sensibilité à l'antibiogramme, la ceftriaxone et l'azithromycine pourront être utilisées dans le traitement de la fièvre typhoïde. En Asie, en raison du grand nombre de résistance aux fluoroquinolones, la ceftriaxone est même considérée comme le traitement de première intention. Ce médicament sera utilisé en traitement probabiliste avant la réception de l'antibiogramme (cf. Tableau 7) mais sur des souches bactériennes sensibles aux fluoroquinolones, l'efficacité de la ceftriaxone sera inférieure à celle de la ciprofloxacine par exemple. Si la souche est résistante aux quinolones, le traitement par ceftriaxone sera poursuivi pendant dix à quatorze jours. Il existe un risque de rechute de l'ordre de 10 % avec cet antibiotique. L'azithromycine peut également être utilisée pour les formes non compliquées de la fièvre typhoïde lorsque l'antibiogramme montre une sensibilité diminuée à la ciprofloxacine. (101)

La ceftriaxone (ROCEPHINE®) appartient aux betalactamines et plus précisément à la classe des céphalosporines de troisième génération. Elles ont habituellement un effet bactéricide. Elles sont principalement utilisées par voie injectable pour le traitement de la fièvre typhoïde ou paratyphoïde : 1 seule perfusion IV par jour ou deux perfusions espacées de douze heures à la posologie de 3 à 4 g par jour chez l'adulte et 50 à 100 mg/kg/jour chez l'enfant. Les effets indésirables sont rares avec des réactions allergiques : érythème maculo-papuleux, œdème de Quincke, urticaires... L'utilisation est déconseillée chez les femmes enceintes et allaitantes en raison du passage transplacentaire et dans le lait maternel. (92)(106)

L'azithromycine (ZITHROMAX® par voie orale) appartient à la classe antibiotique des macrolides. Ils sont généralement bactériostatiques et les bactéries à gram négatif, comme *Salmonella typhi*, sont souvent résistantes naturellement aux macrolides, à l'exception de l'azithromycine. Dans les fièvres typhoïdes à forme non compliquée, la posologie usuelle de cette molécule est de 10 mg/kg/jour, à prendre pendant sept jours. Pour cette molécule, les

effets indésirables fréquemment retrouvés sont des troubles digestifs avec des nausées, vomissements, gastralgies et diarrhées et une augmentation de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme signifiant une arythmie cardiaque. Lors de la délivrance, le pharmacien fera attention aux risques d'interactions médicamenteuses car les macrolides sont des inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4. (107)(92)

III.2.1.4.3. La surveillance du traitement

Le traitement doit s'accompagner d'une surveillance clinique et biologique importante pour une bonne prise en charge. Pour vérifier l'apyrexie suite au traitement antibiotique, le suivi de la température doit être effectué, ainsi que la pression artérielle et le pouls. En effet, une accélération du pouls indique un risque de complication de la fièvre typhoïde, notamment des complications myocardiques pouvant aller jusqu'à l'insuffisance cardiaque ou un choc cardiaque. Biologiquement, un contrôle de l'hémogramme doit être réalisé et après le traitement, deux coprocultures à deux jours d'intervalle seront réalisées pour affirmer l'absence de la bactérie. (101)

Si l'antibiotique est efficace sur la bactérie, la fièvre est supposée diminuer en deux à sept jours et l'évolution est favorable dans la majorité des cas. Chez des sujets fragiles comme les personnes âgées ou les personnes immunodéprimées, il existe un risque de létalité mais qui reste très rare. À la suite de la guérison du patient, un portage intestinal de la bactérie peut subsister, il est important de le vérifier à l'aide des deux coprocultures. Ce portage peut induire la survenue de lithiase au niveau de la vésicule biliaire ou de schistosomose en zone endémique. (101)

III.3. Les fièvres au retour de voyage induite par des bactéries cocci

III.3.1. Méningite bactérienne à *Neisseria meningitidis*

III.3.1.1. Généralités, épidémiologie et transmissions

La méningite est une infection endémique qui peut être virale ou bactérienne. Les voyageurs ne sont qu'exceptionnellement concernés par la méningite. Il existe plusieurs bactéries responsables de méningite infectieuse selon l'âge du patient : *S. agalactiae*, *N. meningitidis*, *L. monocytogenes*, *Haemophilus influenzae*, ... (cf. annexe 6) Cependant, au retour de voyage, la méningite bactérienne à méningocoque, *N. meningitidis* sera celle que l'on peut contracter et celle qui sera étudiée dans cette thèse. Selon l'OMS, on compte environ 500 000 cas par an. (108) Ces bactéries constituent les principales causes de méningite aiguë, avec un fort potentiel épidémique. La pathologie est sporadique, mais il existe des sérotypes qu'il est plus fréquent de contracter lors d'un voyage en zone d'endémie.

Neisseria meningitidis est une bactérie cocci gram négatif aérobie. Elle ne survit pas dans le milieu extérieur et est exclusivement retrouvée chez l'Homme. Son réservoir est donc obligatoirement humain, elle se développe dans le pharynx. Il existe une grande variété de méningocoque : 12 sérogroupes divisés en sérotypes, séro-soustypes et séquence-type engendrant un risque d'invasion et d'épidémie conséquent. Seuls les sérogroupes A, B, C, W, X et Y peuvent provoquer des infections invasives à méningocoques, souvent par poussées épidémiques.

Les infections à *Neisseria meningitidis* sont inégalement réparties dans le monde. Le risque pour les voyageurs est généralement faible. Les méningocoques à sérotypes A, B ou C peuvent être contractés en pays industrialisés. Les pays où l'incidence est la plus forte sont les pays d'Afrique de la ceinture subsaharienne, appelée « ceinture de la méningite » allant de l'Éthiopie jusqu'au Sénégal. L'incidence moyenne est comprise entre 20 et 30 cas pour 100 000 habitants avec majoritairement des poussées épidémiques à méningocoque A, surtout pendant la saison sèche (entre décembre et juin) et à méningocoque W-135, causant de véritables poussées épidémiques en Arabie Saoudite et en Afrique subsaharienne. Le sérotype A disparaît progressivement depuis l'utilisation du vaccin conjugué en 2010. Le sérotype W serait en augmentation depuis 2015. Il existe également le sérotype B, moins fréquent mais on retrouve des cas sporadiques en Europe et en Amérique, et le sérotype C en Amérique, en Europe, en Asie et en Afrique subsaharienne. (108)(109)

Il existe un risque pour les voyageurs restant en contact étroit avec la population locale. En France, l'incidence est recensée entre 1 et 2 cas pour 100 000 habitants chaque année. En 2017, on comptait 546 cas. (110)(109)

Les principales causes d'infection à *N. meningitidis* sont :

- l'âge du patient, les méningites sont fréquentes chez le nourrisson en raison du développement moins important du système immunitaire. Ensuite, une recrudescence est notable chez l'adolescent et le jeune adulte.
- le statut immunitaire du patient
- les infections respiratoires concomitantes comme la grippe, la Covid-19, et autres infections respiratoires ou ORL
- l'exposition dans les pays à risques
- la voie d'entrée (111)(109)

Concernant la transmission, le méningocoque contamine l'Homme par transmission directe interhumaine, l'Homme étant le seul réservoir. En effet, la bactérie se transmet par la projection de sécrétions nasales, pouvant provenir de porteurs asymptomatiques ou de malades. Le portage sain de *N. meningitidis* est très fréquent, il concerne environ 5 à 10 % de la population touchée. Le risque de transmission est également diminué en fonction de l'exposition à la transmission interhumaine. Il sera donc conseillé de respecter une distance d'un mètre avec une personne malade ou dans les zones à risque, pour éviter les projections de gouttelettes.

Successivement, une personne peut être atteinte de plusieurs souches différentes du méningocoque et elle développera des anticorps spécifiques, lui permettant une protection durable et croisée avec des souches proches. Le risque de portage peut être augmenté selon différents facteurs : précarité, tabagisme, mode de vie. Cela explique le fait que le risque soit de moins de 1 % pour les nourrissons et supérieur à 10 % pour les jeunes adultes. Le principal risque de développer une infection à méningocoque est de ne pas avoir développé antérieurement une immunité naturelle ou vaccinale à la souche infectante. Il est important de noter que le risque de contracter la maladie dans son pays d'origine ou à l'étranger est sensiblement le même. Les infections à méningocoque sont à évoquer même en l'absence de voyage en zone d'endémie. (109)(4)

La méningite bactérienne est une maladie grave et mortelle. Sans traitement antibiotique adapté et efficace, le pronostic de la pathologie est très mauvais. À ce jour, la létalité serait aux alentours de 10 à 20 % dans le monde. Le risque est plus élevé si un purpura est développé dans les formes cliniques. Les complications et le décès peuvent survenir très

rapidement, rendant indispensable la prise en charge urgente par antibiothérapie. Les infections à méningocoque seront déclarées à l'ARS afin de mettre en place, le plus tôt possible, des mesures de prévention pour l'entourage. (109)

III.3.1.2. Physiopathologie et signes cliniques

Après pénétration du méningocoque à *N. meningitis* dans l'organisme, son habitat naturel est le rhinopharynx de l'Homme. Après une infection, les bactéries peuvent rejoindre le sang, se multiplier, et traverser la barrière hémato-méningée. À ce niveau, la bactérie infecte le liquide céphalo-rachidien, se multiplie également et peut induire un œdème et une inflammation méningée. Le risque de développer une méningite survient dans les dix premiers jours suivant l'infection. À ce stade, soit la personne contracte la maladie, soit elle développe une immunité face à la souche infectante. (108)

Au retour de voyage, l'incubation est de trois à cinq jours mais peut aller jusqu'à dix jours dans certains cas. La plupart du temps, les manifestations cliniques se résument à un syndrome non spécifique les trois à cinq premiers jours : fièvre, malaises, vomissements, irritabilité, ... Plus typiquement, on retrouvera évidemment la fièvre et le syndrome méningé. La fièvre pourra être accompagnée de tachycardie, céphalées, photophobie, troubles de la conscience, raideur au niveau de la nuque et douleur dans le dos. Les symptômes apparaissent de manière brutale et franche. Le syndrome méningé évocateur conduira à la ponction lombaire. La complication la plus fréquente, retrouvée chez l'adulte, est la surdité due aux atteintes neurologiques de la méningite cérébro-spinale.

Chez le nourrisson, on retrouve : fièvre ou hypothermie, agitation, somnolence, hypotonie, à l'inverse des raideurs de la nuque chez l'adulte, fixité du regard, convulsions, ... Dans certains cas, la méningite bactérienne néonatale ne comprendra pas de fièvre, de céphalées ou de rigidité de la nuque. (4)(109)(108)

Parfois, la méningite peut devenir une infection systémique pouvant provoquer des éruptions cutanées et un purpura caractéristique. Cette forme correspond à la méningococcémie aigue, également accompagnée d'une fièvre. Le purpura peut être localisé ou extensif, ce dernier correspond au *purpura fulminans*, une forme grave qui nécessite un traitement d'urgence. (109)

III.3.1.3. Diagnostic de la méningite à *Neisseria meningitis*

Concernant le diagnostic, l'examen clinique permet d'abord d'orienter vers une méningite classique ou une méningococcémie. Sera suspectée une méningite bactérienne si les symptômes suivants apparaissent : fièvre, modification de l'état mental et raideur de la nuque. En fonction de l'âge, l'examen clinique convient de noter que les symptômes ne sont pas forcément significatifs. Cependant, ce n'est pas un diagnostic de certitude. Les examens sont à faire en urgence pour pouvoir commencer un traitement antibiotique rapidement.

La ponction lombaire, c'est à dire le prélèvement de LCR, est la méthode diagnostic de référence. Elle permet de confirmer le diagnostic en faisant une analyse complémentaire des bactéries dans le sang. Lors de la ponction lombaire, si le liquide est trouble comme de « l'eau de riz », la ponction lombaire suffira au diagnostic de la méningite. Cependant, si le liquide est clair, la méningite est possible mais sans certitude.

L'identification du germe par examen direct permet de reconnaître la bactérie *N. meningitis* comme une bactérie diplocoque gram négatif. La confirmation se fait également par la mise

en culture de la bactérie à partir du sang ou du liquide céphalo-rachidien. Cette méthode se fait par PCR ou par test de diagnostic rapide pour identifier les sérogroupes A,C, W135 et Y. (112)(108)

III.3.1.4. Les traitements

La méningite sera traitée le plus rapidement possible par antibiothérapie. Dans cette thèse, seul le traitement de l'infection à *N. meningitis* sera étudié. En cas d'altération de l'état général et de suspicion de méningite grâce aux signes cliniques caractéristiques, les antibiotiques et les corticoïdes pourront être administrés, même avant la réalisation de la ponction lombaire.

Généralement, la ponction lombaire et la mise en culture sont réalisées avant la mise en place de l'antibiothérapie car les antibiotiques peuvent compliquer la culture des bactéries à partir du LCR. Mais l'état du patient peut nécessiter de commencer un traitement en probabiliste. Ce dernier s'effectue à l'hôpital par voie intraveineuse et dure entre quatre et sept jours.

Afin d'être le plus efficace, les antibiotiques utilisés seront bactéricides. Pour *N. meningitis*, la classe des céphalosporines de troisième génération, comme la ceftriaxone, est utilisée. La ceftriaxone est considérée comme le traitement de choix, mais la pénicilline G peut être utilisée selon l'antibiogramme. Pour un enfant, les doses habituelles de ceftriaxone par voie intraveineuse sont de 50 mg/kg toutes les 12 heures et 2 g toutes les 12 heures pour un adulte. La céfotaxime est une autre céphalosporine de troisième génération et peut être utilisée à la dose de 200 mg/kg/jour répartis en 4 perfusions. La pénicilline G, et particulièrement l'amoxicilline, peut être administrée à la dose de 200 mg/kg/jour répartis en 4 à 6 perfusions.

La surveillance du traitement antibiotique est primordiale pour éviter les résistances, notamment pendant les périodes d'endémie. La prévention est indispensable pour éviter la contamination et les poussées épidémiques, elle sera étudiée partie IV.1 notamment grâce à la vaccination et l'antibioprophylaxie. (112)(108)(4)

III.4. Les autres fièvres bactériennes au retour de voyage

III.4.1. La Rickettsiose

III.4.1.1. Généralités, épidémiologie et transmission

La rickettsiose est une infection bactérienne causée par des bactéries intracellulaires, les rickettsies, appartenant aux zoonoses induisant une fièvre au retour de voyage. En effet, lors d'un retour de séjour en zone d'endémie, cette pathologie pourra être évoquée, après avoir exclu le paludisme notamment, en fonction du délai d'apparition des signes cliniques et du lieu visité. Pour toute fièvre apparaissant dans les quatorze jours après un voyage, ou sur le pourtour méditerranéen, en période estivale, une rickettsiose devra être suspectée et une antibiothérapie empirique sera mise en place le plus rapidement possible, et avant le diagnostic de certitude pour éviter une évolution grave. (113)(4)

Il peut exister des rickettsioses endémiques en France, surtout sur le pourtour méditerranéen mais elles sont plus souvent diagnostiquées chez les voyageurs de retour en France. Elles se transmettent par des arthropodes pouvant être des tiques, des poux de corps, des puces et des aoûtats selon le genre infectant. (114)

Les rickettsioses peuvent se manifester de différentes manières selon le genre de la bactérie infectante. Il existe le genre *Rickettsia* et le genre *Orientia* que nous détaillerons dans cette

thèse mais il existe également le genre *Ehrlichia* et *Anaplasma* qui sont moins fréquentes. Au sein des genres *Rickettsia* et *Orientia*, on distinguera différents groupes, différentes espèces et différentes pathologies comme résumé dans le tableau ci-dessous. (cf. Tableau 9). (114)

Tableau 9 : Classification des Rickettsioses(4)

Genre	Groupe	Espèce
Rickettsia	Groupe boutonneux	<i>Rickettsia conorii</i> <i>Rickettsia rickettsii</i> <i>Rickettsia africae</i> <i>Rickettsia slovaca</i> <i>Rickettsia raoultii</i>
	Groupe typhus	<i>Rickettsia prowazekii</i> <i>Rickettsia typhi</i>
Orientia	Orientia	<i>Orientia tsutsugamushi</i>

III.4.1.1.1. Le genre *Rickettsia*

Les rickettsioses induites par le genre *Rickettsia* peuvent être subdivisées en deux groupes : le groupe boutonneux et le groupe typhus.

- Les rickettsioses du groupe boutonneux

Le groupe boutonneux est responsable de fièvres transmises par des tiques, appelées *Rickettsia spotted fever*. Ce groupe comprend une vingtaine d'espèces dont quatorze sont pathogènes pour l'Homme. Parmi ces dernières, les plus fréquentes sont : *R. conorii*, *R. rickettsii*, *R. africae* et *R. slovaca* (cf. Tableau 9). Concernant la répartition géographique, elle dépend de l'espèce, du vecteur, de la saison et du cycle de développement de la tique infectante. Les principaux vecteurs sont des tiques pouvant rester attachées plusieurs jours, et peuvent infecter l'Homme après plus de vingt heures lors de leur repas sanguin. Le risque de transmission de la bactérie accroît avec la durée d'attachement de la tique. La piqûre est généralement indolore. (114)(4)(113)

Après la contamination de l'Homme, lors du repas sanguin, les bactéries rickettsies rejoignent les cellules endothéliales des vaisseaux, s'y multiplient lors de la phase fébrile de la pathologie et provoquent une vascularite. Si le traitement n'est pas mis en place rapidement, la vascularite peut s'étendre vers de multiples viscères : cerveau, cœur, poumon ou rein par exemple. Cette évolution grave peut être mortelle. (114)(4)

Parmi les fièvres boutonneuses, il existe la fièvre boutonneuse méditerranéenne due à l'espèce *R. conorii*. Elle peut être endémique dans le sud de la France et se retrouve principalement sur le pourtour méditerranéen, en Afrique centrale et en Afrique du Sud. Cette rickettsie se transmet par une tique brune du chien. Elle doit son nom au fait que son hôte préférentiel est le chien.

Ensuite, il existe la fièvre pourpre boutonneuse des montagnes rocheuses causée par l'espèce *R. rickettsii*. Elle est essentiellement retrouvée au sud des États-Unis, en Amérique centrale et en Amérique du Sud. Elle peut être retrouvée en France mais il s'agira seulement de cas d'importation de la rickettsiose.

Puis, TIBOLA, *tick-borne lymphadentis*, est une autre forme de rickettsiose du groupe boutonneux, retrouvée le plus souvent au niveau du cuir chevelu. Infectant principalement l'Europe, elle peut être causée par *R. slovaca* ou plus rarement *R. raoultii*.

Enfin, on distingue la fièvre boutonneuse africaine due à l'espèce *R. africae*, retrouvée en Afrique subsaharienne, à la Réunion ou dans les Antilles et est transmise par des tiques du genre *Amblyomma*. (4)

- Les rickettsioses du groupe typhus

Parmi le groupe typhus, on distingue deux espèces : *R. prowazekii* et *R. typhi* (cf. Tableau 9). (114)

Rickettsia prowazekii correspond à l'espèce de rickettsie responsable du typhus épidémique, *epidemic louse-borne typhus*. Il est transmis par des poux de corps *Pediculus humanus humanus*, spécifiquement humains, qui se multiplient et vivent dans les vêtements épais et sales. De ce fait, l'arthropode se développe préférentiellement dans les régions froides avec des conditions d'hygiène précaires. C'est un typhus historique, retrouvé souvent chez les militaires pendant les temps de guerre mais aussi lors de catastrophes naturelles ou dans les prisons. Le pou s'infecte lors d'un repas sanguin sur un malade contaminé par la bactérie et le transmet ensuite à l'Homme par contact ou par ses déjections sur des lésions de grattage. Concernant sa répartition géographique, le typhus à poux peut se contracter en Afrique, en Amérique centrale et Amérique du sud mais reste uniquement une maladie d'importation lors de retour de voyage en France. (4)(114)

Ensuite, *R. typhi* correspond à l'espèce responsable du typhus murin, *Murine typhus*. La transmission de la bactérie se fait également par un arthropode : les puces de rat. La contamination s'obtient par leurs déjections qui pénètrent la peau à l'endroit d'une lésion de grattage. La bactérie se multiplie ensuite dans les cellules endothéliales des vaisseaux, comme pour les autres espèces de rickettsie, induisant la réaction inflammatoire et donc la fièvre. Concernant la répartition, elle est mondiale et endémique sur l'ensemble des continents mais pas dans tous les pays. La pathologie est surtout contractée dans les pays où les conditions d'hygiène sont précaires, où les rats sont plus présents. De plus, le typhus murin a des manifestations non spécifiques et le contact avec des puces ou des rats peut passer inaperçu, il est donc indispensable d'y penser le plus rapidement possible devant une fièvre au retour de voyage. (114)

III.4.1.1.2. Le genre *Orientia*

Les rickettsioses du genre *Orientia* sont responsables essentiellement d'une zoonose rurale : le typhus des broussailles, appelé également *scrub typhus*. Cette maladie se répartit principalement dans l'Asie du Pacifique entre le sud de l'Asie, l'Indonésie et l'Australie. Chaque année, un million de cas est recensé dans le monde, dont quelques rares cas d'importation, et on compte environ un milliard de personnes exposées au quotidien. Le typhus des broussailles se transmet par des aoûtats, des larves d'acariens du genre *Leptotrombidium*. Habituellement parasites des rongeurs, les aoûtats prolifèrent dans une végétation broussailleuse et humide, rendant les activités agricoles à risque dans les pays tropicaux. Et

ces aoûtats peuvent parasiter les Hommes, accidentellement, par passage transcutanée. (4)(114)

III.4.1.2. Les signes cliniques

Les symptômes des rickettsioses s'expriment majoritairement de la même façon par des fièvres, des éruptions cutanées, un escarre d'inoculation et d'autres atteintes viscérales. En effet, la pathologie peut être pathognomonique, c'est-à-dire que l'escarre est caractéristique des rickettsioses et aide au diagnostic de certitude. Il se présente comme une lésion nécrotique, une tâche recouverte d'une croûte noire, indolore, entourée d'un halo inflammatoire et érythémateux (cf. Figure 20).



Figure 20: Rickettsiose : escarre d'inoculation caractéristique (115)

En plus de l'escarre caractéristique, la plupart des rickettsioses ont en commun les signes suivants (cf. Tableau 10) :

- une fièvre : La fièvre apparaît chez toutes les espèces de rickettsiose et correspond à un élément orientant le diagnostic au retour de voyage.
 - pour la fièvre boutonneuse méditerranéenne, la fièvre est élevée à 39-40°C et apparaît brutalement, elle s'accompagne souvent de céphalées, d'arthralgies et de myalgies,
 - pour la rickettsiose TIBOLA, la fièvre s'installe de manière inconstante,
 - pour la fièvre à tique africaine, la maladie peut souvent être asymptomatique et donc passer inaperçue. Cependant, on peut retrouver une fièvre modérée accompagnée de céphalées et myalgies,
 - pour la fièvre boutonneuse des montagnes Rocheuses, où l'escarre d'inoculation est absent (cf. Tableau 10), la fièvre est dite pourprée, car elle s'accompagne souvent de tâches rouges au niveau des chevilles et des poignets. Cette pathologie est potentiellement sévère, il est important de la traiter rapidement, (116)
 - pour le typhus épidémique, l'infection apparaît brutalement, associant une fièvre à 40° avec des céphalées, des myalgies, et des frissons,
 - pour le typhus murin, la maladie est peu spécifique avec une fièvre fréquente mais moins sévère. (4)(114)

- une éruption cutanée, plus ou moins fréquente en fonction de l'espèce de rickettsie infectante (cf. Tableau 10). Dans certains cas, elle peut être absente ou transitoire comme pour le typhus murin. Pour le cas de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, le rash cutané s'installe deux à trois jours après la fièvre. Il est papuleux au départ, puis devient maculopapuleux et généralisé. (114)

Les principales formes cliniques retrouvées sont donc la fièvre, l'escarre d'inoculation et l'apparition d'éruptions cutanées. Mais d'autres signes, moins fréquents, peuvent aider au diagnostic en fonction des espèces : des troubles digestifs, des adénopathies satellites, une toux sèche, une hépatomégalie, ... Les temps d'incubation varient entre une à deux semaines après la piqûre par l'arthropode infecté. (114)(4)

L'ensemble des manifestations cliniques principales communes et spécifiques des rickettsioses sont renseignées dans le Tableau 10, ainsi que les possibles complications.

Tableau 10 : Les manifestations cliniques des différentes rickettsioses (4)(114)

Rickettsiose	Incubation	Fièvre	Éruption	Escarre	Autres signes	Complication	Létalité
Fièvre boutonneuse méditerranéenne	Environ 6 jours	Fièvre élevée 39°C - 40°C	97% grave si éruption purpurique	72%	Asthénie	Rare : insuffisance rénale, hémorragies digestives	1-2,5%
Fièvre boutonneuse des montagnes Rocheuses		Présent	90% grave si éruption purpurique	Rare	Toux sèche	Méningo-encéphalite Pneumopathie Insuffisance rénale CIVD (coagulation intravasculaire disséminée)	20% (50% personnes âgées)
Fièvre boutonneuse africaine	5 à 7 jours	Présent	49%	55%	Adénopathie satellite	Absentes	0%
Typhus murin	7 à 14 jours	Présent	50%	Absent	Troubles digestifs	Rares	1-2%
Typhus épidémique	1 semaine	Fièvre brutale 40°C	20-60%	Absent	Prostration Troubles digestifs	Méningo-encéphalite Pneumopathie Myocardite Résurgence possible	30% (50% personnes âgées)
Typhus des broussailles	5 à 20 jours	Fièvre élevée > 39°C	50%	90%	Adénopathie généralisée	Pneumonies	Jusqu'à 30%

III.4.1.3. Diagnostic de la rickettsiose

Lors du diagnostic d'une fièvre, il sera important d'évoquer une rickettsiose lors d'une fièvre éruptive estivale retrouvée dans le sud de la France, ou lors d'un retour de voyage en zone d'endémie. De plus, cliniquement et épidémiologiquement, la fièvre éruptive associée à un escarre d'inoculation orientera le diagnostic, qui sera réalisé par sérologie et PCR principalement. En effet, à l'officine, une tâche noire accompagnée d'une fièvre doit faire penser au pharmacien à une rickettsiose qui guidera le patient vers une prise en charge rapide à l'hôpital. (114)(115)

Biologiquement, le diagnostic n'est pas spécifique des différentes espèces. On peut retrouver lors des analyses, pour toutes les rickettsioses, une thrombopénie, une leucopénie, une hyperleucocytose, une anémie ou une cytolyse hépatique et pour les formes sévères de la pathologie : hyponatrémie, hypocalcémie, hypoprotidémie et insuffisance rénale. (114)

Pour réaliser un diagnostic de certitude, les examens se réalisent à l'hôpital avec la sérologie par immunofluorescence comme méthode de référence. Cette technique permet de trouver l'infection en cause mais ne permet pas d'identifier l'agent étiologique. Le sérum est prélevé deux fois à 7-10 jours d'intervalle car la sérologie peut se révéler négative au début de la maladie. Ensuite, l'identification de l'espèce de rickettsie peut se réaliser par amplification génomique, c'est-à-dire par PCR, à partir du sang, ou directement en prélèvement par biopsie cutanée au niveau de l'escarre d'inoculation. Les tiques, aussi, peuvent être examinées et aident au diagnostic si elles sont infectées. (114)

III.4.1.4. Les traitements

Devant toute fièvre éruptive avec un escarre d'inoculation caractéristique des rickettsioses, le traitement empirique doit être mis en place avant la confirmation du diagnostic, afin d'éviter le développement d'une forme grave et même létale. Le traitement de référence correspond aux tétracyclines et particulièrement la doxycycline. Le schéma thérapeutique diffère selon l'espèce de rickettsie mais la doxycycline est toujours utilisée en première intention. En effet, les rickettsies sont des bactéries résistantes aux betalactamines, aux aminoglycosides et au cotrimoxazole. (114)(113)

La doxycycline est un antibiotique bactériostatique appartenant à la classe des Tétracyclines. Son spectre d'action est large, lui permettant d'être indiqué pour de nombreuses pathologies dont la rickettsiose et la fièvre Q, mais aussi pour la chimioprophylaxie du paludisme (cf. partie IV.1.2.1.2). Les principales caractéristiques de la doxycycline sont renseignées dans le Tableau 11 ci-dessous. (92) À l'officine, le pharmacien accompagnera sa délivrance de quelques conseils essentiels pour le patient :

- en raison de la photosensibilité, il sera contre indiqué au patient de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets UV pendant toute la durée du traitement,
- pour éviter le risque d'ulcère de l'œsophage, le comprimé sera à prendre avec un verre d'eau et pas en position coucher. Il est important de rester quelques minutes assis avant de s'allonger,
- pour éviter les risques de troubles digestifs qui sont très fréquents avec les tétracyclines, il sera conseillé de prendre le comprimé au milieu des repas.

Tableau 11 : Caractéristiques de la doxycycline (92)

La doxycycline				
Indication	Posologie usuelle	Effets indésirables	Contre - indications	Spécialités
Brucellose, Rickettsiose, Fièvre Q, Infection ORL et broncho pulmonaire, Chimio prophylaxie du paludisme, acné	<p>Adulte < 60 kg : 200mg / jour le premier jour puis 100 mg / jour.</p> <p>Adulte > 60 kg : 200mg / jour</p> <p>Enfant > 8 ans : 4 mg/kg/jour en 1 prise quotidienne</p>	<p>Photosensibilisation cutanée, troubles digestifs fréquents : nausées, vomissements, diarrhées, stomatites, gastralgies, ulcération œsophagienne, ...</p>	<p>Enfant < 8 ans, grossesse, allaitement, insuffisance hépatique, allergie aux tétracyclines, exposition au soleil et aux UV, les rétinoïdes (acitrétine, isotrétinoïne)</p>	<p>DOXY®, DOXYPALU®, TOLEXINE®</p>

Concernant le schéma thérapeutique, pour les fièvres du groupe boutonneux du genre *Rickettsia*, la doxycycline est prescrite, chez l'adulte, à la posologie de 200mg/jour par voie orale pendant cinq à sept jours, ou jusqu'à deux jours après l'arrêt de la fièvre. En cas d'allergie, l'azithromycine ou la clarithromycine pourront être utilisées. Chez la femme enceinte, la doxycycline étant contre-indiquée, la josamycine pourra être prescrite pendant huit jours à 3 g/jour. Chez l'enfant, la doxycycline peut être utilisée à partir de huit ans. En effet, le risque de dyschromies ou hypoplasie dentaire chez le fœtus ou l'enfant peut être retrouvé. De ce fait, pour les enfants de moins de huit ans, le traitement reposera sur la josamycine, la roxythromycine ou l'azithromycine. (114)(4)

Pour les fièvres du groupe typhus du genre *Rickettsia*, la doxycycline est également utilisée en première intention mais en dose unique le plus souvent, ou en poursuivant le traitement jusqu'à deux jours après l'arrêt de la fièvre. (114)

Pour la fièvre du typhus des broussailles, la doxycycline est également le traitement de choix. (114)

III.4.1.5. Autre bactérie semblable à la rickettsie : *Coxiella burnetii*

Coxiella burnetii est une bactérie intracellulaire, similaire aux rickettsies, responsable d'une zoonose : la fièvre Q. Cette pathologie fébrile sévit dans le monde entier et se transmet essentiellement par les bovins. Le mode de transmission est donc similaire aux bactéries responsables de la rickettsiose. Elle peut se faire par l'inhalation d'aérosols ou par ingestion d'éléments contaminés. La contamination s'est faite à partir de déjections animales.

Il existe de nombreux cas asymptomatiques, moins de 30 % des sujets infectés présentent des symptômes et 5 % des formes sévères. Les symptômes ne sont pas caractéristiques, ils peuvent apparaître après une longue période d'incubation pouvant aller de 18 à 21 jours. Le syndrome fébrile d'allure pseudo grippal correspond à la fièvre Q aigue. L'apparition de la fièvre est brutale, s'accompagnant de céphalées, de malaises et d'une possible pneumonie interstitielle. En France, la plus fréquemment retrouvée, avec 40 % des cas, c'est l'hépatite

fébrile, souvent découverte seulement à l'aide d'un diagnostic biologique. À la différence de la rickettsiose, la fièvre Q à *C. burnetii* ne provoque pas d'éruptions cutanées.

De plus, chez la femme enceinte, cette pathologie peut être dangereuse, et engendrer des fausses couches, une mort *in utero*, des malformations du fœtus et un retard de croissance. Le cotrimoxazole (sulfaméthoxazole-triméthoprim) est recommandé chez la femme enceinte pour éviter ces risques jusqu'au huitième mois de grossesse. En France, la séroprévalence de la fièvre Q est de 0,15 % chez la femme enceinte.

Le diagnostic et l'attitude thérapeutique sont équivalents aux démarches concernant la rickettsiose. (117)

III.4.2. Les spirochètes : essentiellement genre *Leptospira*

III.4.2.1. Généralités, épidémiologie et transmission

Au retour de voyage, une fièvre peut également faire penser à la leptospirose, une zoonose de répartition mondiale, potentiellement mortelle, transmise par des bactéries dites spiralées. Ce sont les spirochètes du genre *Leptospira*. Cette pathologie fébrile est moins fréquente que le paludisme notamment, mais son impact est toutefois important. Malgré son caractère bénin majoritairement, la leptospirose peut conduire à l'insuffisance rénale et être létale dans 5 à 20 % des cas. Dans le monde, un million de cas sévères sont recensés chaque année. De ce fait, en France, le Centre National de Référence de la leptospirose permet d'assurer la surveillance de la maladie. Il a recensé 600 cas entre 2014 et 2016, soit une incidence de 0,9/100 000 habitants. Dans les régions d'outre-mer, l'incidence est nettement plus élevée, particulièrement en Polynésie française, en Guyane, en Guadeloupe et en Martinique. (118)(119)

Les bactéries du genre *Leptospira*, de la famille des *Spirochétaceae*, comprennent 22 espèces dont 10 sont pathogènes pour l'Homme. La plus fréquemment retrouvée est *Leptospira interrogans*, incluant 24 sérogroupes dont les sérogroupes *icterohaemorrhagiae*, *grippotyphose*, *canicola* et *australis*, les plus courants chez l'Homme. (118)

La contamination de la leptospirose est favorisée par sa résistance dans le milieu extérieur notamment dans les milieux chauds et humides (eau douce, environnement souillé par les urines d'animaux contaminés, sols boueux...) où la bactérie reste infectante pendant plusieurs mois. La pathologie est donc contractée principalement lors de baignades en eau douce mais aussi pour les travailleurs exposés : vétérinaires, égoutiers, personnel de riziculture, employés de stations d'épuration, ... Au retour de voyage, le mode de transmission le plus connu est le contact direct avec l'animal ou la contamination indirecte par la baignade en eau douce. Les leptospires sont présents dans l'eau suite à une déjection animale, et pénètrent ensuite dans l'organisme par des lésions cutanées, la conjonctive ou par inhalation de gouttelettes. Les principaux réservoirs d'animaux sont les rongeurs, surtout les rats, et occasionnellement les animaux domestiques. L'Homme n'est infecté qu'accidentellement. (120)(118)

Concernant sa répartition géographique, la leptospirose se retrouve dans les milieux chauds et humides comme en Asie du Sud-Est et en Australie. Une fièvre au retour de voyage dans ces zones endémiques doit faire évoquer cette pathologie. (4)

III.4.2.2. Physiopathologie et signes cliniques

La leptospirose contamine neuf hommes pour une femme, d'environ 40 ans et les jeunes enfants sont très rarement infectés. Dans les zones endémiques, de nombreux cas asymptomatiques sont identifiés chaque année. (118)

Après transmission transcutanée occasionnelle pour l'Homme, les leptospires retrouvées dans les urines animales peuvent pénétrer dans l'organisme et entraîner une bactériémie avec dissémination de l'infection jusqu'aux reins, poumons et liquide cérébro-spinal. Cela correspond à la phase d'invasion. Ensuite, les manifestations viscérales sont plus ou moins importantes en fonction du système immunitaire. (118)

Après infestation, la période d'incubation peut durer entre 2 et 21 jours avant d'entraîner des signes cliniques très polymorphes. La forme classique correspond à un syndrome pseudo-grippal. Le début est brutal avec une fièvre élevée, souvent supérieure à 39°. Cette fièvre dure généralement entre 4 et 8 jours mais peut réapparaître au 15^{ème} jour en l'absence de traitement antibiotique efficace. Elle est associée à des frissons, des céphalées intenses, des myalgies, des arthralgies et parfois des atteintes hémorragiques de la conjonctive par suffusion. (4)(118)

Ensuite, après trois jours de syndrome fébrile et algique, des manifestations viscérales peuvent apparaître. Cela correspond à la forme ictérique pluri-viscérale. En effet, des manifestations hépatiques peuvent survenir avec un ictère « flamboyant » typique, associé à une élévation des transaminases sans insuffisance hépatocellulaire. D'autres complications peuvent être retrouvées au niveau rénal (insuffisance rénale aiguë), neuroméningées (méningite lymphocytaire, encéphalite, troubles de la conscience...), pulmonaires (pneumopathie diffuse, hémorragies intra-alvéolaire), cardiaques (myocardite) ou hémorragiques (perturbation de l'hémostase). Habituellement, l'évolution vers la guérison est sans séquelle. Seules les formes ictériques peuvent s'accompagner d'une potentielle létalité. (118)(4)

III.4.2.3. Diagnostic de la leptospirose

Au niveau de l'examen clinique, le diagnostic ne peut pas être réalisé avec certitude. Au retour de voyage, une fièvre avec un symptôme grippal peut correspondre à de nombreuses pathologies et la leptospirose n'est pas la première à laquelle on pense. En effet, il sera important de différencier le paludisme, les arboviroses, la fièvre typhoïde et la rickettsiose notamment. La période d'incubation, la zone d'endémie, les activités pratiquées et la présence d'un ictère peuvent orienter le diagnostic de la leptospirose. Cependant, l'ictère n'apparaît pas dans les premiers jours de la maladie et il est important de prendre en charge le plus rapidement et le plus efficacement possible toute maladie fébrile au retour de voyage.

Le diagnostic repose donc sur la mise en évidence des bactéries. Les leptospires sont observables au microscope sur fond noir à partir du sang ou du LCR dans les cinq à dix jours ou des urines à partir du douzième jour. Dès les premiers jours de la pathologie, le diagnostic moléculaire par PCR dans le sang peut se positiver et devient négatif à partir du dixième jour. Au stade aigu de la pathologie, le diagnostic par PCR doit être privilégié.

Ensuite, comme pour de nombreux agents infectieux, la sérologie permet de confirmer le diagnostic. La méthode sérologique principale s'appuie sur la technique ELISA, étant un dépistage d'IgM, et peut se positiver à partir du septième jour après le début des symptômes. L'autre méthode sérologique utilisée est la réaction d'agglutination microscopique (MAT) de

Martin et Pettit, réservée aux centres de référence. Cette méthode de référence permet de déterminer le séro groupe infectant et peut se positiver à partir du cinquième jour.

Biologiquement, certaines anomalies sont notables : hyperleucocytose à polynucléaire neutrophiles, thrombopénie, augmentation modérée des transaminases, protéinurie, leucocyturie, ... (4)(118)

III.4.2.4. Traitements

Le traitement de la leptospirose repose principalement sur une prise en charge hospitalière la plus rapide possible, avec une antibiothérapie adaptée par voie parentérale. Elle permet d'éviter les complications et l'intensité des manifestations cliniques. Majoritairement, les leptospires sont sensibles aux pénicillines, aux cyclines et aux macrolides.

À l'hôpital, le patient sera traité par pénicilline G à 6-12 millions d'unités par jour par voie intraveineuse ou par amoxicilline, à raison de trois à six grammes par jour. La ceftriaxone peut être utilisée en traitement court de trois jours à 1 g/jour chez l'adulte et 50 mg/kg/jour chez l'enfant. L'azithromycine en alternative sera de 500mg/jour chez l'adulte et 10 mg/kg le premier jour puis 5mg/kg/jour le deuxième et troisième jour chez l'enfant. Ce sont les mêmes traitements antibiotiques étudiés partie III.4.1.4 pour la Rickettsiose.

Dans les formes plus graves de la leptospirose, la ceftriaxone ou une autre céphalosporine de troisième génération sera à privilégier pendant sept jours. En cas de résistance ou d'allergie, la doxycycline sera une alternative.

Le traitement hospitalier pourra également être symptomatique pour soulager le patient jusqu'à sa guérison : hémodialyse, transfusions, ventilations assistées, ... (118)(4)

IV. Conseils à l'officine

IV.1. Les conseils avant le voyage

Pour prendre en charge une maladie fébrile, la première méthode est de la prévenir. Un patient qui désire voyager doit donc faire l'objet d'une attention particulière au comptoir. Le pharmacien jouera un rôle essentiel dans les conseils de prévention afin d'éviter toute fièvre ou autre pathologie lors de son voyage. Un interrogatoire précis permettra d'orienter vers les meilleures méthodes. En effet, le pharmacien devra évaluer les risques en fonction de la destination, la date, la durée, les activités prévues, les conditions de séjour, les antécédents du patient et son budget.

La prise en charge préventive reposera, selon la destination, sur la vaccination et la mise à jour du calendrier vaccinal, la prévention anti vectorielle, la chimioprophylaxie antipaludique et les conseils d'hygiène et d'alimentation spécifiques. Ces mesures de prévention sont des moyens considérables de diminuer l'incidence de fièvres au retour de voyage. Pour préparer le voyage, un autre rôle important du pharmacien et souvent sollicité par les patients est la confection d'une trousse à pharmacie, à emporter avec soi pour prévenir de nombreuses maladies tropicales. La prévention est importante mais l'information l'est tout autant, c'est pourquoi même avant un voyage, le pharmacien peut expliquer au patient l'importance d'une consultation médicale au retour de voyage si une fièvre se développe.

Avant de partir, le voyageur a accès à des sites d'information complémentaires sur les pays visités qu'il pourra consulter à tout moment :

- le site du ministère des affaires étrangères (www.diplomatie.gouv.fr)
- le site de l'OMS (www.who.int)
- le centre de conseil médical aux voyageurs de l'Institut Pasteur de Lille (www.pasteur-lille.fr)
- le bulletin épidémiologique hebdomadaire (www.invs.fr)
- le site du ministère de la Santé et des Solidarités (www.sante.gouv.fr)

Au retour de voyage en zone tropicale, le rôle du pharmacien sera essentiellement de guider son patient vers une consultation médicale d'urgence, même s'il peut orienter son diagnostic grâce à un interrogatoire précis sur la chronologie du voyage, les lieux visités, la période d'incubation correspondant à l'apparition des symptômes, et les signes cliniques associés à la fièvre.

IV.1.1. Vaccination avant un voyage

Actuellement, de nombreuses pathologies liées aux voyages sont prévenues et évitées grâce à la vaccination. Cette vaccination préventive fait partie des missions indispensables du pharmacien d'officine. Il est présent pour conseiller et faire quelques rappels importants pour anticiper au mieux le voyage du patient.

Dans un premier temps, il convient de préciser au patient que les recommandations spécifiques de vaccination n'excluent pas, pour un adulte ou un enfant, d'avoir un calendrier vaccinal à jour. Les vaccins obligatoires en France sont les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, la rougeole, les oreillons, la rubéole, l'*Haemophilus influenzae type B*, l'hépatite B, le pneumocoque et le méningocoque de type C. Certaines de ces infections peuvent être endémiques dans certains pays, ce qui implique une mise à jour

fondamentale notamment pour la vaccination contre le tétanos, la diphtérie, la poliomyélite, la rougeole et la coqueluche.

Ensuite, les différents vaccins conseillés par le pharmacien ou le médecin dépendront de :

- l'évaluation des bénéfices et risques encourus par les voyageurs. Ils sont à évaluer selon les conditions sanitaires et d'hygiène du pays visité, les conditions de séjour (mode de vie, hébergement, saison, activités pratiquées), le contexte épidémiologique du pays, les antécédents médicaux du patient, son âge, son statut immunitaire du patient, les vaccins déjà réalisés, la présence d'une grossesse, ...
- l'obligation vaccinale pour rentrer dans certains pays. En effet, un certificat de vaccination pour rentrer dans un pays peut être demandé notamment dans le cas de la vaccination contre la fièvre jaune en Guyane française ou la vaccination contre la méningite bactérienne à méningocoque A,C,Y,W pour les pèlerinages en Arabie Saoudite.
- le budget : effectivement, c'est un élément à prendre en compte car les vaccins recommandés lors d'un voyage ne sont pas remboursés par la Sécurité Sociale et ont un coût non négligeable.

Afin de prévenir une pathologie fébrile lors d'un voyage, certains vaccins sont disponibles : le vaccin amaril contre la fièvre jaune, le vaccin contre la fièvre typhoïde, le vaccin contre l'hépatite A ou encore contre des infections invasives à méningocoques. Le vaccin contre la dengue sera également mentionné dans cette thèse mais il n'est pas encore recommandé pour les voyageurs vivant dans des zones non endémiques. Au vu de la situation actuelle, il est important de parler de la vaccination contre la Covid-19 mais, contrairement aux autres vaccins, cette vaccination est recommandée même en l'absence de voyage. (3)(121)(122)

IV.1.1.1. Vaccination contre la fièvre jaune

La vaccination contre la fièvre jaune est l'une des plus importantes car elle est obligatoire pour les résidents de Guyane française ou pour les voyageurs se rendant sur le territoire guyanais. Elle est également obligatoire pour de nombreux pays d'Afrique. Les risques de fièvre jaune et les obligations vaccinales selon les pays sont renseignés dans un tableau issu du Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire BEH 2021 (cf. Annexe 7). (84)

C'est un vaccin vivant atténué, c'est-à-dire qu'il est composé de l'agent infectieux vivant en question, permettant de créer une protection immunitaire proche de celle qui survient à la suite d'une infection naturelle. Cette protection est durable et apparaît généralement 10 à 14 jours après la vaccination. On peut donc comprendre que ce sera très important de connaître le statut immunitaire du patient ainsi que la date de son voyage pour que les délais soient respectés. (121)

Dans le cadre du Règlement Sanitaire International RSI, la vaccination antiamarile est obligatoire en Guyane, dans certains pays d'Afrique, et reste indispensable lors de voyages dans certaines zones d'endémie malgré l'absence d'obligation administrative (cf. Annexe 7). Ces recommandations peuvent évoluer chaque année en fonction des conditions épidémiologiques et du risque important de transmission de la fièvre jaune. Les zones exigeant un certificat de vaccination sont les pays où la maladie peut sévir et où le moustique vecteur est fortement présent. Cette vaccination peut uniquement être réalisée dans des centres antiamariles désignés par l'Agence Régionale de la Santé. Un des rôles du pharmacien

consiste à orienter les patients vers ces centres. A la suite de cette vaccination, un certificat international, issu du RSI, sera délivré au patient. (123)(122)(124)

Concernant le schéma vaccinal, chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans, une injection du vaccin appelé Stamaril®, de préférence en sous cutanée, est à réaliser au moins 10 jours avant le voyage. Généralement, une deuxième dose n'est pas recommandée mais il existe des exceptions. Le rappel pourra être effectué à partir de 6 ans pour les enfants ayant été vaccinés avant 2 ans, mais aussi si la vaccination date de plus de 10 ans, qu'elle a été réalisée au cours d'une grossesse, chez une personne ayant contracté le VIH ou pour les patients se rendant dans des pays où la circulation active du virus est signalée. (122)

Selon le voyage, la vaccination est recommandée chez le nourrisson à partir de 9 mois mais peut exceptionnellement être réalisée à partir de l'âge de 6 mois si le risque d'exposition est très élevé. Concernant la femme enceinte, Stamaril® étant un vaccin vivant atténué, il est à éviter mais si le voyage en zone d'endémie ne peut être déplacé, le vaccin pourra être réalisé avec précaution peu importe le stade de la grossesse. En revanche, pour une femme allaitante, le risque de transmission au nourrisson est prouvé. De ce fait, la vaccination est contre-indiquée pendant l'allaitement d'un nourrisson de moins de 6 mois. Au cas où la vaccination est indispensable, l'allaitement devra être suspendu pendant au moins deux semaines après l'injection. De plus, le vaccin antiamaril doit être espacé d'au moins 4 semaines si un don du sang est réalisé, comme tout autre vaccin vivant atténué. Pour les personnes immunodéprimées, Stamaril® est contre indiqué sauf dans certains cas (cf. Annexe 8). Pour tous les cas où la vaccination ne peut pas être réalisée, le pharmacien devra déconseiller au patient de voyager dans un pays en zone d'endémie. Dans certains cas, il existe un certificat de contre-indication à la vaccination qui pourra être délivré. (122)(121)

IV.1.1.2. Vaccination contre la fièvre typhoïde

La vaccination contre la fièvre typhoïde est fortement recommandée pour les voyageurs devant se rendre dans des pays aux conditions d'hygiène précaires et où la maladie est endémique. Dans ces zones d'endémie, l'entrée dans le pays ne nécessite pas obligatoirement de certificat de vaccination mais le vaccin reste conseillé, particulièrement dans le sous-continent indien et en Asie du Sud-Est. Contrairement au vaccin contre la fièvre jaune, celui-ci est moins efficace. Il assure une protection entre 50 et 65 % uniquement contre *Salmonella enterica Typhi* ou *Paratyphi C*, ce qui implique de ne pas substituer les mesures de prévention sanitaires vis-à-vis de l'eau, des aliments et du lavage des mains.

En France, les vaccins typhoïdiques existants sont des vaccins inactivés, c'est-à-dire dépourvus de tout pouvoir infectieux, composés de polysides capsulaires de *Salmonella typhi*. Aucun germe vivant n'est présent dans le vaccin, assurant son administration pour les femmes enceintes, allaitantes et les personnes immunodéprimées. Les vaccins disponibles sont Typhim Vi® utilisé seul, ou Tyavax®, étant une association vaccinale contre la fièvre typhoïde et l'hépatite A. Ce dernier n'est utilisé qu'à partir de 16 ans. Le vaccin Typhérix®, longtemps utilisé contre la fièvre typhoïde, a été retiré du marché le 20 mars 2018.

Concernant le schéma vaccinal, ce vaccin peut être administré chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans, à réaliser au moins 15 jours avant le voyage. Sa durée de protection est de 3 ans. (121)(122)(125)(126)

IV.1.1.3. Vaccination contre l'hépatite A

Lors d'un séjour dans des conditions d'hygiène précaires, en plus du vaccin typhoïdique, le vaccin contre l'hépatite A est vivement conseillé chez l'adulte et l'enfant à partir de 1 an. La vaccination est particulièrement recommandée pour les voyageurs allant séjourner dans un pays de haute endémicité mais également pour les personnes souffrant d'une maladie chronique du foie, pour les professionnels exposés à l'hépatite A et pour les cas contacts. En effet, en présence d'un cas avéré d'hépatite A, l'entourage et les personnes en contact avec ce premier cas devront être vaccinées le plus tôt possible et dans un délai de 14 jours après l'apparition des symptômes de ce dernier. De plus, un examen sérologique pour rechercher les anticorps IgG spécifiques à l'hépatite A pourra être réalisé préalablement si la personne a eu des antécédents d'ictères, a résidé longtemps en zone d'endémie ou est née avant 1945. (75)(122)

Concernant le schéma vaccinal (cf. Tableau 12), il est complètement réalisé avec deux doses espacées de 6 à 12 mois. La première injection doit être réalisée au moins 15 jours avant le voyage. Éventuellement, la dose de rappel peut être effectuée jusqu'à 3 ou 5 ans après la première administration selon la spécialité du vaccin. Dans 95 % des cas, la protection vaccinale contre l'hépatite A est de minimum 10 ans. La vaccination est possible à partir d'un an pour les enfants, on utilisera Avaxim 80® ou Havrix 720® alors que pour les plus de 16 ans on utilisera Avaxim 160®, Havrix 1440® ou Vaqta 50® (contre-indiqué pour les moins de 18 ans pour ce dernier). Dans tous les cas, ces vaccins ne sont pas remboursés par la Sécurité Sociale dans cette indication. Ce sont des vaccins monovalents de type « inactivé », ils ne sont donc pas contre-indiqués en cas de grossesse ou pour une personne immunodéprimée. Il existe également en association avec le vaccin contre l'hépatite B (Twinrix®), ou comme précédemment avec la fièvre typhoïde (Tyavax®). Depuis le 30 septembre 2020, Twinrix® n'est plus commercialisé pour les enfants, il n'existe donc plus de vaccins associant hépatite A et hépatite B, l'administration pourra se faire par 2 vaccins différents. (122)(75)(121)(84)

La vaccination contre l'hépatite A ne suffit pas à prévenir entièrement la pathologie, les mesures d'hygiène préventives et la lutte contre le péril fécal restent fondamentales.

Tableau 12 : Schéma vaccinal de l'hépatite A (122)

Âge	Spécialités	1 ^{ère} dose	Rappel
1-15 ans	Avaxim 80® Havrix 720®	15 jours avant le départ	6 à 12 mois après la première dose
≥ 16 ans	Avaxim 160® Havrix 1440®		
≥ 18 ans	Vaqta 50®		

IV.1.1.4. Vaccination contre les infections à méningocoques

Les vaccinations contre les infections à méningocoques sont différentes selon le séro groupe infectant. La vaccination contre le méningocoque C est obligatoire en France pour les nourrissons nés à partir du 1^{er} janvier 2018.

Le vaccin qui concerne les voyageurs se rendant en zone d'endémie, est la vaccination contre les infections invasives à méningocoques A, C, Y ou W de *Neisseria meningitidis*.

Elle est donc fortement recommandée lors d'un voyage au niveau de la « ceinture de la méningite », c'est-à-dire en Afrique subsaharienne : du Sénégal à l'Éthiopie et particulièrement pendant la saison sèche (hiver et printemps), là où la transmission du méningocoque est plus favorable. Elle est privilégiée pour des séjours prolongés, de plus d'un mois. Il existe un cas particulier d'obligation du vaccin : les pèlerinages à la Mecque pour lesquels il faut un visa grâce à l'attestation d'une certification internationale de vaccination, avec mentionnés le nom et le numéro de lot du vaccin. Ce certificat peut être délivré par un médecin ou un autre professionnel de santé agréé.

La vaccination se fait par un vaccin inactivé tétravalent qui agit sur les quatre sérogroupes à la fois : A, C, Y et W, avec une durée de validité d'au moins 5 ans. Le vaccin Nimenrix® est utilisé à partir de 6 semaines et le vaccin Menveo® pour les adultes et les enfants à partir de 2 ans. Il existe également le vaccin MenQuadfi®, à partir de 12 semaines, ayant reçu l'AMM le 18 novembre 2020. C'est le premier vaccin méningococcique tétravalent, sous forme liquide, en Europe. Il ne nécessite donc pas de reconstitution préalable à l'injection. Cette vaccination doit être réalisée au moins 10 jours avant le départ. (4)(84)(127)(128)

IV.1.1.5. Vaccination contre la Covid-19

Depuis janvier 2020, le virus de la Covid-19 est devenue une pandémie mondiale, même si au début, la pathologie était considérée comme une maladie fébrile à évoquer au retour d'un voyage en zone d'endémie, notamment en Asie du Sud-Est. Face à cette pandémie et à l'ampleur de la maladie, les chercheurs se sont mobilisés très rapidement permettant le développement et la mise sur le marché de vaccins efficaces contre ce virus. Selon la Haute Autorité de Santé, la stratégie vaccinale vise surtout à réduire les cas graves, les hospitalisations en réanimation et en soins intensifs et le nombre de décès, mais aussi maintenir les activités économiques du pays. (127)

La stratégie vaccinale a évolué en fonction de la disponibilité des vaccins. Actuellement environ 300 vaccins sont en cours d'études et 5 sont déjà autorisés et disponibles en France et dans l'Union Européenne :

- Corminaty® du laboratoire Pfizer depuis le 21 décembre 2020,
- Spikevax® du laboratoire Moderna depuis 6 janvier 2021,
- Vaxzevria® du laboratoire Astrazeneca depuis le 29 janvier 2021,
- COVID-19 Vaccine Janssen® du laboratoire Janssen depuis le 11 mars 2021,
- COVID-19 Vaccine Nuvaxovid® du laboratoire Novavax depuis le 20 décembre 2021, ayant reçu un avis favorable de la Haute Autorité de Santé, lui permettant d'être disponible en France fin février 2022. (129)

Concernant le mode de fonctionnement des vaccins, il repose sur la fabrication de copies de la protéine Spike. En effet, cette dernière permet au coronavirus de pénétrer les cellules et de s'y multiplier lors d'une infection à la Covid-19. Pour cela, on distingue le fonctionnement des

vaccins à ARN messager et les vaccins à vecteur viral contre cette infection. Nous retrouvons ces techniques détaillées dans la figure IV-1. Actuellement, les vaccins à ARN messager sont Corminaty®, et Spikevax® et les vaccins à vecteur viral sont Vaxzevria® et Janssen®. Quand cela est possible, la Haute Autorité de Santé privilégie les vaccins à ARN messager.

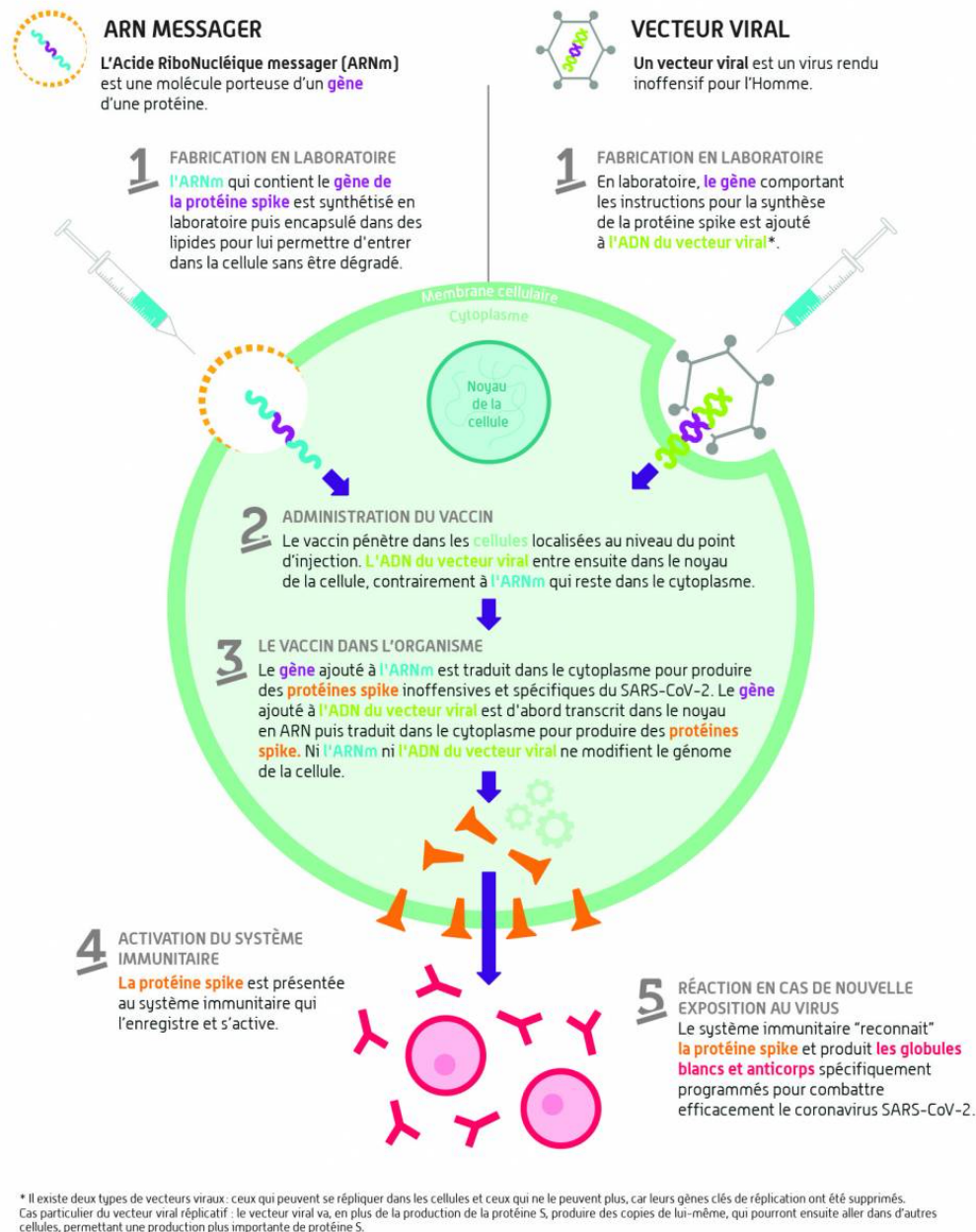


Figure 21: Fonctionnement des vaccins à ARN messager et à vecteur viral contre la Covid-19 (130)

Ce n'est pas un vaccin à faire pour prévenir d'un voyage en zone d'endémie comme les autres précédemment étudiés mais un vaccin qui permettrait de réduire l'étendue de la pandémie actuelle. Cependant, certains pays peuvent exiger une preuve de vaccination pour les voyageurs entrant sur leur territoire. Avant un voyage, il sera donc conseillé de consulter les informations relatives au pays de destination sur le site du ministère de l'Europe et des Affaires étrangères, rubrique « Conseils aux voyageurs ». (84)

Les recommandations sur les schémas vaccinaux varient beaucoup depuis novembre 2020 en raison du contexte épidémiologique et de l'approvisionnement. Un calendrier de vaccination et d'explication est régulièrement mis à jour sur le site du ministère de la santé. À ce jour, la vaccination est possible pour les adultes et également pour les enfants à partir de 5 ans, depuis le 22 décembre 2021. Une vaccination complète nécessite une dose de rappel. En effet, au bout de quelques mois, l'efficacité du vaccin diminue nécessitant une nouvelle injection. Ce rappel s'effectue à partir de 3 mois après la dernière vaccination ou une infection au Covid-19 ayant lieu après une première dose de vaccin. Quel que soit le premier vaccin effectué, la dose de rappel sera effectuée avec un vaccin à ARN messenger. Pour aider chaque adulte à comprendre et à savoir quelle est la date de leur rappel vaccinal, l'Assurance Maladie a mis en place un téléservice permettant de calculer la date nécessaire pour une nouvelle injection. (131)(129)

En fonction de l'âge, la stratégie de vaccination ne sera pas la même (cf. Annexe 9). Entre 5 et 30 ans, la vaccination par le vaccin du laboratoire Pfizer sera fortement recommandée. Au-delà de 30 ans, le vaccin pourra être effectué par Corminaty® ou Spikevax®. De plus, pour les professionnels de santé, la vaccination contre la Covid-19 est obligatoire pour travailler depuis le 15 septembre 2021. Le 16 janvier 2022, 77,7 % de la population française avait un schéma vaccinal terminé, c'est-à-dire au minimum une primo-vaccination et son rappel. (132)(133)

En plus d'une vaccination non obligatoire mais recommandée, la Covid-19 doit s'accompagner de mesures de prévention qui comprennent des gestes barrières, le lavage des mains et le port d'un masque. Ces mesures complémentaires seront étudiées partie IV.1.5

IV.1.1.6. Autres vaccinations

IV.1.1.6.1. Vaccination contre le paludisme

Récemment, une nouvelle perspective thérapeutique est rentrée en jeu : la vaccination contre le paludisme. Depuis le 6 octobre 2021, l'OMS a recommandé le vaccin RTS,S/ASO1 ou Moquirix® dans la prise en charge prophylactique du paludisme. Il est surtout indiqué dans la lutte antipaludique chez les enfants vivant en zone d'endémie mais il n'est pas indiqué chez les voyageurs pour le moment. (134)

IV.1.1.6.2. Vaccination contre la dengue

Dans certains pays endémiques, la vaccination contre la dengue peut être disponible et mise en place. Cependant, le vaccin commercialisé actuellement, ayant une Autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne depuis décembre 2018, est contre-indiqué en cas d'absence de première infection à la dengue. En effet, il est seulement indiqué chez les sujets ayant déjà eu un antécédent de dengue, leur permettant de compléter la protection contre les trois autres sérotypes. Un bilan sérologique préalable est donc indispensable. Il concerne donc les populations des zones endémiques et ne concerne pas encore la vaccination des voyageurs. (44)(84)

Ce vaccin, non commercialisé en France, s'appelle Dengvaxia®. C'est un vaccin vivant atténué pouvant protéger contre les quatre sérotypes, pour les sujets entre 9 et 45 ans ayant déjà contracté un sérotype de la dengue et vivant en zone d'endémie. (47)

Pour les voyageurs, la lutte anti vectorielle reste donc, à ce jour, la principale méthode de prévention.

IV.1.1.6.3. Vaccination contre la leptospirose

L'indication de ce vaccin chez les voyageurs est très limitée. Il peut être recommandé chez des voyageurs professionnels (travail dans les égouts, vétérinaires, pêcheurs, entretien de canaux, de lacs, ...) ou sportifs (rafting, plongée, canyoning, ...) qui pourraient avoir des activités prolongées dans un environnement contaminé, notamment avec l'eau douce souillée par les urines de rats. Cette vaccination sera proposée en accompagnement de mesures de protection générales et individuelles. Concernant le schéma vaccinal, il faudra réaliser deux injections à quinze jours d'intervalle, un rappel quatre à six semaines après la deuxième administration, puis tous les deux ans en fonction de l'exposition au risque de leptospirose. (4)(127)

IV.1.2. Prophylaxie médicamenteuse

IV.1.2.1. Chimio prophylaxie anti paludique

Lors d'un voyage, le pharmacien joue un rôle fondamental dans la prévention du paludisme. Son conseil reposera essentiellement sur la protection personnelle anti vectorielle (cf. partir IV.1.4) et sur la chimio prophylaxie anti paludique. Dans certaines situations, à faible risque de transmission, la prévention contre les piqûres de moustique sera suffisante. Toutefois, le pharmacien doit évaluer les risques pour son patient et peut l'orienter vers un médecin si une chimio prophylaxie est nécessaire. Pour ce faire, chaque année le bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) de Santé Publique France publie un document hors-série sur les recommandations sanitaires pour les voyageurs. (84) Ce document permet de connaître les dernières recommandations concernant les maladies tropicales, dont le paludisme. Le pharmacien peut se le procurer et cela lui permet de conseiller son patient en fonction des zones visitées, des conditions de séjour, de la durée du séjour, de sa période, de l'âge du patient, de ses antécédents, des résistances aux médicaments antipaludiques, des possibles interactions médicamenteuses, des contre-indications, d'une précédente intolérance à un antipaludique, ...

Un tableau récapitulatif, dans le BEH, mentionne les recommandations de chimio prophylaxie par pays visité, il est modifié chaque année en fonction des situations épidémiologique et peut être un outil d'aide pour le pharmacien. (84)(24)

IV.1.2.1.1. Évaluation de l'utilité de la chimio prophylaxie

La prévention anti vectorielle reste la base de la prévention contre le paludisme mais dans certains cas, la chimio prophylaxie peut être indispensable et utilisée en complément. Cette prophylaxie vise essentiellement à prévenir des risques de contracter un *Plasmodium falciparum* à cause de sa gravité et de sa fréquence dans le monde. Cependant, des résistances aux antipaludiques existent pour cette espèce. Une surveillance est donc essentielle pour permettre de mettre à jour les recommandations chaque année, et d'adapter au mieux le traitement prophylactique pour les voyageurs. La prescription de cette prévention médicamenteuse nécessite d'évaluer la balance bénéfico-risque en fonction du risque d'être infecté et des effets indésirables du traitement.

Pour ce faire, le professionnel de santé doit évaluer individuellement le risque. Le pharmacien orientera vers une consultation médicale, en fonction de cette analyse détaillée des caractéristiques du voyage et du profil du patient, et le médecin prescrira. Suivant l'analyse, si

le voyage est à faible risque de contracter le paludisme, la chimioprophylaxie ne sera pas recommandée, une prévention anti-moustique seule sera suffisante.

L'évaluation de l'utilité de la chimioprophylaxie varie en fonction :

- des pays visités : le risque de transmission du paludisme est élevé surtout en Afrique subsaharienne, en Amérique latine et en Asie du sud-Est. L'identification du pays n'est pas suffisante ; les conditions de séjour, le trajet du voyageur et les régions visitées doivent être demandés pour connaître le degré d'exposition du patient
- de la saison : la saison des pluies est plus à risque de transmission de la maladie
- de l'altitude : le vecteur ne résiste pas au-dessus de 1500 mètres d'altitude en Afrique et de 2500 mètres en Amérique et en Asie, de ce fait le paludisme ne se transmet pas
- de la durée du séjour : pour un séjour court, le rapport bénéfice-risque est trop faible. Le risque de contracter la maladie est moins important alors que les effets indésirables peuvent être graves.
- des conditions de séjour : un séjour urbain ou dans des zones touristiques, d'une durée inférieure à un mois, dans des hébergements satisfaisants (hôtel, maison), ne nécessitent pas de prévention médicamenteuse, même si le voyageur passe quelques nuits en zone rurale. En revanche, en cas de séjour essentiellement rural, pour une durée supérieure à un mois, dans des hébergements précaires, la chimioprophylaxie peut être fortement recommandée. Ce cas concerne majoritairement les militaires, les voyageurs en mission humanitaire, les routards, ...

À partir de l'analyse détaillée du voyage, le professionnel de santé identifiera le niveau de risque de transmission avec le profil du voyageur. Chez les femmes enceintes, les personnes particulièrement fragiles et les enfants de moins de 6 ans, le voyage peut même être fortement déconseillé. Afin d'aider les professionnels de santé, des centres de conseils aux voyageurs existent et peuvent dispenser des informations et conseils nécessaires. (84)

IV.1.2.1.2. Les médicaments antipaludiques utilisés en prévention

Les médicaments utilisés dans la prévention du paludisme sont sensiblement les mêmes molécules que pour le traitement des accès palustres :

- Association atovaquone-proguanil

La spécialité Malarone® composée d'atovaquone et de proguanil est souvent prescrite dans la prophylaxie du paludisme à *P. falciparum*. Pour les adultes et les enfants de plus de 40 kg, les comprimés utilisés sont composés de 250 mg d'atovaquone et de 100 mg de proguanil. La posologie est d'un comprimé par jour, à prendre au cours du repas et à heure fixe. Pour les enfants de moins de 40 kg, une forme pédiatrique existe avec 62,5 mg d'atovaquone et 50 mg de proguanil. Pour les enfants entre 31 et 40 kg, la posologie est de 3 comprimés par jour de la forme pédiatrique de Malarone®. Pour les enfants entre 21 et 30 kg, 2 comprimés par jour seront prescrits et pour les enfants entre 11 et 20 kg la posologie sera d'un seul comprimé par jour. Pour les sujets de moins de 11 kg, la prise n'est pas conseillée, l'association peut être prescrite hors AMM mais c'est très rare. Le voyage en zone d'endémie palustre n'est donc pas conseillé. Le traitement doit débuter la veille ou le jour même du départ en voyage et doit être poursuivi pendant toute la durée du voyage et jusqu'à sept jours après le retour. Il est conseillé de le prendre avec un repas ou une boisson lactée pour favoriser la bonne absorption de l'atovaquone. Concernant les femmes enceintes, la Malarone® n'est pas conseillée, elle peut être prescrite si le séjour en zone d'endémie est indispensable.

- Chloroquine

La spécialité Nivaquine® à base de chloroquine n'est que rarement utilisée dans la chimioprophylaxie. La Malarone® et la doxycycline seront à privilégier. La posologie est d'un comprimé de Nivaquine® 100 mg pour une personne pesant au moins de 50 kg et de 1,7 mg/kg/jour chez les enfants et les adultes de moins de 50 kg. Le traitement est à commencer le jour du départ puis tous les jours pendant le voyage et jusqu'à quatre semaines après le retour. La chloroquine peut être administrée chez la femme enceinte, avec précaution. Une contraception chez la femme et chez l'homme doit être conseillée pendant tout le traitement et jusqu'à huit mois après son arrêt. La chloroquine existe également en association avec le proguanil dans la spécialité Savarine®. Ce médicament dispose toujours d'une AMM dans la prophylaxie du paludisme mais n'est plus recommandé en raison de sa faible efficacité.

- Mefloquine

La spécialité Lariam®, composée de méfloquine, peut être indiquée dans la prévention du paludisme mais seulement en dernière intention. Malgré son importante efficacité, les effets secondaires, pouvant être potentiellement graves, impliquent de ne pas recommander ce médicament dans la prophylaxie. Il fait l'objet d'une surveillance particulière afin d'éviter les effets indésirables neuropsychiatriques : anxiété, cauchemars, changements d'humeur, insomnies, idées suicidaires, ... Le traitement est donc contre-indiqué si le patient souffre de dépression, d'antécédents neuro-psychiatriques, d'anxiété généralisée, de psychose ou de schizophrénie par exemple. Si le bénéfice est jugé supérieur aux risques et que d'autres alternatives médicamenteuses ne sont pas possibles, la méfloquine est à commencer dix jours avant le départ, ce qui permet de tester la tolérance, puis à arrêter trois semaines après le retour. La posologie est d'un comprimé de 250 mg en une prise par semaine chez l'adulte et l'enfant de plus de 45 kg. Pour les enfants de moins de 45 kg, la posologie est de 5 mg/kg en une prise par semaine également. Ce médicament n'existe que sous la forme de comprimés, mais ils sont quadrisécables, ce qui permet d'adapter la posologie en fonction du poids :

- entre 15 et 19 kg : $\frac{1}{4}$ comprimé par semaine
- entre 19 et 30 kg : $\frac{1}{2}$ comprimé par semaine
- entre 30 et 45 kg : $\frac{3}{4}$ comprimé par semaine
- plus de 45 kg : 1 comprimé par semaine

En France, ce médicament n'a pas d'AMM pour les enfants de moins de 15kg dans la prophylaxie médicamenteuse du paludisme. Cependant, l'OMS permet son utilisation étant donné qu'il semblerait que les effets indésirables soient moins fréquents pour les enfants que pour les adultes.

- Doxycycline

La doxycycline est le seul médicament utilisé dans la prévention du paludisme mais pas dans son traitement. Cet antibiotique de la famille des tétracyclines est en effet utilisé comme antipaludique. Pour cette indication, comme pour les autres chimioprophylaxies, la doxycycline n'est pas remboursée par l'Assurance Maladie. La spécialité concernée est Doxypalu® existant en comprimé de 50 mg ou de 100 mg. Le traitement est à commencer la veille du voyage et à poursuivre pendant toute la durée du voyage et jusqu'à quatre semaines après le retour. Chez l'adulte et les enfants de plus de 40 kg, la posologie est de 100 mg par jour. Pour les enfants de moins de 40 kg, la posologie est de 50 mg par jour. L'observance est importante, le médicament est à prendre tous les jours, en raison de sa demi-vie courte. Ce médicament est contre-indiqué pour les enfants de moins de 8 ans et à partir du deuxième trimestre de la grossesse, et il est déconseillé pendant le premier. Lors de la dispensation, le pharmacien conseillera au voyageur de prendre son traitement avec un grand verre d'eau, ce qui minimise le risque d'atteinte oesophagienne. De plus, il ne faut pas s'allonger pendant une heure après la prise du comprimé et il faut éviter toute exposition au soleil ou aux rayons ultraviolets, mais plutôt se procurer une protection solaire adaptée, à cause du risque de phototoxicité. De plus, le pharmacien devra vérifier le traitement chronique de son patient afin d'éviter certaines interactions médicamenteuses, notamment avec les anticoagulants oraux, les anti-convulsivants inducteurs enzymatiques, les topiques gastro intestinaux et les médicaments à base de sels de fer par voie orale. (22)(84)

IV.1.2.1.3. Schémas prophylactiques

Pour une chimioprophylaxie adaptée, le prescripteur choisira la molécule antipaludique grâce à une analyse individuelle adaptée et prendra en compte les critères suivants :

- l'âge et le poids du patient,
- l'état de santé (grossesse, épilepsie, dépression, troubles psychologiques, insuffisance rénale, ...),
- les interactions médicamenteuses avec son traitement chronique,
- une précédente intolérance à une chimioprophylaxie lors d'un autre voyage,
- l'évaluation de l'observance : une prise quotidienne peut être difficile chez les enfants par exemple,
- les capacités financières du voyageur étant donné que les médicaments antipaludiques ne sont pas remboursés par l'Assurance Maladie pour une indication de prévention médicamenteuse,
- l'épidémiologie des résistances antipaludiques, mise à jour chaque année dans le BEH.

Ces critères permettent donc au médecin d'orienter sa prescription. L'association atovaquone et proguanil, ainsi que la doxycycline sont les traitements recommandés en première intention. La doxycycline est plus facilement disponible et procurable, étant donné qu'il s'agit d'un antibiotique d'utilisation courante dans d'autres indications. La plupart du temps, le choix dépendra des ressources financières du voyageur, de la facilité des modalités de prise et de la tolérance. La méfloquine a une efficacité aussi importante que les deux autres antipaludiques mais les effets indésirables peuvent être très graves, elle ne pourra être prescrite qu'en dernière intention. La chloroquine est uniquement indiquée en chimioprophylaxie dans la zone d'Amérique tropicale comme les Caraïbes car elle ne présente pas de résistance. L'association chloroquine et proguanil détient toujours une AMM mais n'est quasiment plus prescrite en raison de sa très faible efficacité. La chimioprophylaxie de référence correspond donc principalement à la Malarone® ou à la doxycycline. (84)

IV.1.2.1.4. Tableau récapitulatif

Le tableau 13 regroupe les différents médicaments utilisables pour la chimioprophylaxie du paludisme chez l'adulte et chez l'enfant.

Tableau 13 : Conditions d'utilisation des cinq antipaludiques utilisables en chimioprophylaxie (22)

DCI/ spécialité/ forme	Posologie	Durée	Contre-indications et précautions d'emploi
Atovaquone + Proguanil MALARONE® Cp pelliculé adulte : 250mg atovaquone + 100mg proguanil Cp pelliculé enfant : 62,5 mg atovaquone + 25 mg proguanil	Adulte et enfant > 40 kg : 1 cp/jour Enfant : Hors AMM : ½ cp/jour si 5-7 kg et ¾ cp/jour si 8-10 kg ; 11 à 20 kg : 1 cp/ jour ; 21 à 30 kg : 2 cp/jour ; 31 à 40 kg : 3 cp/jour Prise au cours du repas	Du jour du départ jusqu'à sept jours après le retour	Allergie prouvée (très rare), insuffisance rénale sévère Associations déconseillées : rifampicine, métoclopramide, éfavirenz, warfarine et coumariniques Possible si grossesse en l'absence d'alternative et si allaitement d'un enfant > 5 kg
Méfloquine LARIAM® Cp quadrisécable 250mg	1 par semaine à jour fixe Adulte > 45 kg : 1cp/ semaine Enfant 5 à 14 kg : 5 mg/kg/semaine (1/8cp) ; 15 à 19 kg : 62,5mg/semaine (1/4cp) ; 20 à 29 kg : 125 mg/semaine (1/2cp) ; 30 à 45 kg : 187 mg/semaine (3/4cp)	Première prise dix jours avant le départ (tester la tolérance) puis jusqu'à trois semaines après le retour	Enfants < 15 kg (< 5kg en utilisation hors AMM), antécédents psychiatriques ou de convulsions, insuffisance hépatique Prudence en cas d'alpinisme ou de plongée Augmentation de l'intervalle QT avec : kétoconazole, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, antihistaminiques
Doxycycline DOXYPALU® Cp 50mg et 100 mg GRANUDOXY® Cp de 100 mg	100 mg par jour pour adulte et enfants > 40 kg 50 mg par jour pour enfant à partir de 8 ans < 40 kg	Début le jour du départ, jusqu'à quatre semaines après le retour	Femme enceinte (>2 ^{ème} trimestre) et allaitante, enfant de moins de 8 ans, association aux rétinoïdes (risque d'hypertension intracrânienne) Précaution avec anticoagulants (risque hémorragique)
Chloroquine NIVAQUINE® Cp sécable 100 mg Sirop 25mg/5mL	Adulte : 1 cp à 100 mg/jour (ou 300mg 2 fois par semaine) Enfants 1,7 mg/kg/jour <8,5 kg : 12,5 mg/jour ; 8,5 à 16 kg : 25 mg/jour ; 16 à 33 kg : 50 mg/jour ; 33 à 45 kg : 75 mg/jour	Début le jour du départ, jusqu'à quatre semaines après le retour	Allergie prouvée (très rare), femme enceinte ou allaitante (risque génotoxique) Contraception nécessaire
Chloroquine NIVAQUINE® + Proguanil PALUDRINE® Cp sécable de 100mg	Posologie Nivaquine® : voir ci-dessus Posologie Paludrine® : Adulte → 2 cp à 100 mg/jour en une prise ; Enfant : 3mg/kg/jour	Début le jour du départ, jusqu'à quatre semaines après le retour	Allergie prouvée (très rare)
Proguanil + Chloroquine SAVARINE® Cp pelliculé 200 mg +161,20 mg	1 cp /jour	Début le jour du départ puis tous les jours pendant le séjour et quatre semaines après le retour	Allergie prouvée (très rare)

IV.1.2.2. Autres antibioprophyaxies

La rickettsiose peut également être concernée par une prophylaxie médicamenteuse mais cela concerne principalement les personnes en contact prolongé, donc elle n'est que très rarement proposée aux voyageurs. Cette prophylaxie repose sur la prise de doxycycline à la dose de 200mg par semaine pour les personnes spécifiquement exposées au typhus des broussailles. (4)

Concernant la méningite bactérienne, elle peut être le sujet d'une antibioprophyaxie mais uniquement si la personne est en contact direct avec un cas de méningite. Elle repose sur la prise d'une dose unique de 500mg de ciprofloxacine ou de ceftriaxone et rifampicine s'il y a une contre-indication.

IV.1.3. Mesures d'hygiène alimentaires

Certaines pathologies peuvent être contractées à cause des conditions précaires du pays visité qui impliquent un manque d'hygiène, des aliments contaminés et de l'eau souillée. En effet, l'amibiase hépatique, l'hépatite A et la fièvre typhoïde peuvent induire des fièvres au retour d'un voyage et sont des maladies du péril fécal. Une maladie du péril fécal survient après ingestion de l'agent infectieux, qui peut être retrouvé dans les aliments, l'eau ou les mains sales par exemple. Le pharmacien pourra donner quelques conseils de prévention en fonction de la destination du voyageur :

- se laver très régulièrement les mains avec du savon ou une solution hydroalcoolique, avant de toucher des aliments, avant les repas et après le passage aux toilettes,
- se sécher les mains uniquement avec un linge propre ou à l'air pour ne pas être contaminé,
- boire uniquement de l'eau en bouteille fermée, éviter l'eau du robinet ou à défaut la porter à ébullition au moins une minute avant de la consommer, utiliser des filtres portatifs, ou utiliser des produits permettant de la désinfecter : Aquatabs® par exemple (cf. partie IV.1.7 trousse à pharmacie). Cependant, les désinfectants de l'eau n'ont pas montré d'efficacité sur les kystes d'amibes,
- consommer de préférence des plats chauds, en évitant la viande et le poisson cru, la nourriture vendue dans la rue, sauf si elle est suffisamment cuite. La viande, le poisson, les œufs et les crustacés doivent être bien cuits. En effet, l'ingestion de viande insuffisamment cuite peut induire une fièvre typhoïde si elle était infectée, et les crustacés crus peuvent être également porteurs du virus responsable de l'hépatite A,
- éviter la consommation de glaçons,
- peler les fruits après s'être lavé les mains et manger uniquement des fruits pelés. L'ingestion d'aliments non pelés, ni cuits, ni bouillis ou lavés avec de l'eau non potable peut provoquer l'amibiase, la fièvre typhoïde et l'hépatite A notamment,
- éviter les crudités et les coquillages,
- éviter de consommer des laitages crus,
- éviter les jus de fruits frais,
- boire suffisamment et régulièrement afin d'éviter la déshydratation. Au moindre signe de selles liquides, la réhydratation est primordiale. Pour les enfants, des solutés de réhydratation orale pourront être emportés en voyage et être utilisés rapidement en cas de diarrhées.

Ces mesures de prévention pourront être accompagnées d'une prévention vaccinale pour certaines pathologies, ce sont les vaccins anti-péril alimentaires. La vaccination contre l'hépatite A est fortement recommandée dans de nombreux pays et la vaccination contre la fièvre typhoïde est conseillée si le séjour est précaire et prolongé. (122)(3)(135)

IV.1.4. Protection personnelle antivectorielle

Lors d'un voyage, l'un des risques les plus importants à prendre en compte est le risque lié aux arthropodes. En effet, il existe certaines maladies émergentes comme le virus Zika, la dengue, le chikungunya ou d'autres poussées épidémiques comme la fièvre jaune et le paludisme, qui se transmettent à l'Homme par l'intermédiaire d'arthropodes. La protection personnelle antivectorielle réunit les différentes mesures de prévention à mettre en place pour lutter contre leurs piqûres, en réduisant le contact entre l'Homme et le vecteur. Le risque sera évalué en fonction du voyage et des conditions de séjour. En effet, la transmission des maladies est souvent plus fréquente pour des séjours en zone rurale. Le paludisme est la maladie vectorielle à laquelle on pense principalement. Elle se transmet par un moustique anophèle, ayant une activité hématophage nocturne à partir du coucher du soleil. Il existe aussi d'autres pathologies nécessitant ces protections comme les arboviroses dengue, chikungunya et zika transmises par des moustiques du genre *Aedes*. Contrairement au paludisme, ces derniers piquent habituellement le jour, avec un pic en début et en fin de journée. Les méthodes de protection seront identiques pour ces pathologies malgré le fait qu'elles ne soient pas à appliquer au même moment de la journée. La prévention reposera sur des mesures collectives, mais surtout des mesures de protection individuelles. (84)

IV.1.4.1. Mesures de protection individuelle générale contre les moustiques

Les patients voyageant vers des destinations à climat chaud ou tropical auront besoin de moyens de prévention contre les piqûres de moustique. Les répulsifs cutanés sont largement utilisés et conseillés avant un voyage mais ce ne sont pas les seules méthodes. Le pharmacien devra bien conseiller son patient mais prévenir également que ces méthodes de protection ne sont pas fiables à 100 %. Si le pays visité est une zone d'endémie palustre, la chimioprophylaxie pourra être envisagée en complément. Les différentes stratégies de protections individuelles sont les suivantes :

- porter des vêtements couvrants, amples et légers afin de bloquer au maximum le passage des moustiques,
- imprégner d'insecticides les vêtements, les tissus et les draps. En Europe, les produits sont composés de perméthrine, leur utilisation est limitée pour les voyages à haut risque en raison du danger de la perméthrine pour la santé et l'environnement. InsectEcran Vetements®, Mosquito guard® textiles, Biovectrol® tissus et Moustifluid® lotion tissus et vêtements sont des exemples d'insecticides à appliquer sur les vêtements et les tissus, dès l'âge de 24 mois,
- utiliser des moustiquaires, imprégnées si possible de pyréthrinoïdes de synthèses pour les lits, mais il existe aussi des moustiquaires grillagées pour les fenêtres et les portes. Il faut s'assurer que les moustiquaires soient correctement installées et que le maillage ne soit pas abîmé. Dans certaines zones d'endémie palustres, il est fortement déconseillé de dormir à la belle étoile sans moustiquaire imprégnée. L'utilisation de ces moustiquaires concernent principalement la prévention contre le paludisme, où le moustique pique durant la nuit,
- appliquer des répulsifs cutanés surtout sur les parties du corps découvertes,

- mettre la climatisation ou la ventilation, cela diminuerait les risques de piqûre,
- il existe d'autres méthodes de préventions mais le pharmacien devra préciser au patient qu'elles ne permettent pas une protection suffisante. Il s'agit des huiles essentielles (la durée d'efficacité serait inférieure à 20 minutes dans cette indication), des bracelets anti-moustiques, des appareils sonores à ultrasons, de la vitamine B1, des rubants, papiers et autocollants gluants sans insecticide, et l'homéopathie,
- En prévention, le pharmacien peut conseiller au voyageur de compléter sa trousse à pharmacie avec des crèmes à base de corticoïdes, des gels apaisants, des antihistaminiques en cas de piqûre (cf. partie IV.1.7). (24)(136)(84)(137)

Le paludisme, la dengue et le chikungunya sont les maladies vectorielles les plus fréquentes et nécessitent les mêmes moyens de prévention mécanique. Le tableau 14 regroupe l'efficacité des méthodes de prévention en fonction du moustique vecteur potentiel.

Tableau 14 : Efficacité relative des moyens de prévention disponibles contre les piqûres de moustiques (84)

Genres de moustiques vecteurs potentiels	<i>Anophèles</i> : piquent souvent la nuit	<i>Aedes</i> : piquent souvent le jour
Moyens de prévention	Paludisme	Arboviroses (dengue, chikungunya)
Moustiquaires, imprégnées ou non, de berceau, de poussette, pour un enfant avant l'âge de la marche	++++	++++
Moustiquaire imprégnée d'insecticide	++++	++
Moustiquaires grillagées aux fenêtres et portes	+++	+++
Répulsifs cutanés	+++	+++
Vêtements imprégnés d'insecticide	++	++
Diffuseur électrique d'insecticide (à l'intérieur)	++	++
Raquettes électriques	+	++
Pulvérisation intra-domiciliaire de « bombes » insecticides	+	+
Climatisation et Ventilation	+	+
Serpentin fumigène (exterieur)	+	+

IV.1.4.2. Les différents répulsifs cutanés

Les répulsifs sont la méthode de protection la plus connue et à ne pas oublier avant un voyage en zone d'endémie. Ils permettent d'éloigner les arthropodes sans les tuer. Cela préviendra de façon efficace de nombreuses maladies fébriles contractées lors d'un voyage. Pour le paludisme, l'application des répulsifs cutanés doit se faire surtout avant le coucher pour qu'ils soient actifs la nuit. Pour les arboviroses, ils doivent être utilisés dès le lever du jour sur toutes les parties découvertes du corps. Pour le visage, il pourra être conseillé de mettre,

préalablement, le produit dans les mains avant de l'appliquer sur le visage. En général, la posologie est de 3 applications par jour pour les adultes et les enfants à partir de 12 ans, de 2 applications par jour pour les enfants entre 1 et 12 ans et de 1 application par jour avant 1 an. Certains insecticides ne sont pas conseillés chez les enfants, le pharmacien sera présent pour orienter vers le produit adéquat en fonction de l'âge et de l'efficacité. En général, leur durée de protection varie de 4 à 8 heures selon la concentration de la substance active et les conditions d'utilisation. Ce sont des produits qui sont soumis à certains conseils d'utilisation :

- il ne faut pas appliquer sur des lésions, une peau irritée, au niveau des yeux et de la bouche
- il faut se laver les mains avant et après application
- il faut renouveler l'application après une douche ou une baignade car le répulsif est éliminé par l'eau
- il est préférable d'appliquer la crème solaire au moins 20 à 30 minutes avant le répulsif cutané pour ne pas diminuer l'efficacité de la protection solaire
- il ne faut pas placer ces répulsifs à proximité des enfants

Le N,N diethyl-M-Toluamide (DEET) est actuellement le répulsif cutané le plus étudié, mais il en existe d'autres : l'ethyl butyl acide aminopropionate (IR3535®), la picaridine (icaridine) ou le paramenthane diol, enrichi en huile biologique (PMD-RBO). Les caractéristiques principales que possèdent les répulsifs cutanés sont leur efficacité sur de nombreux arthropodes, l'absence d'effet irritant, l'absence d'odeur désagréable, une stabilité chimique, l'absence de toxicité, un coût raisonnable, une rémanence suffisante, et l'absence d'altération des fibres textiles notamment sur les vêtements.

Le tableau 15 regroupe les différentes molécules des répulsifs cutanés sur le marché, en fonction de l'âge, pouvant être utilisés contre le paludisme mais également les arboviroses tels que les virus de la dengue, du chikungunya, du zika, ... (84)(24)(3)(67)

Tableau 15 : Répulsifs cutanés recommandés contre *Anophèles* et *Aèdes* selon l'âge(84)(24)

Répulsifs	Concentration	Nombre maximal d'application en fonction de l'âge	Arthropodes ciblés	Produits vendus en pharmacie
DEET	30 à 50 %		Moustiques Culicoïdes Aoutats Phlébotomes Simulies Tiques dures	InsectEcran® zones infestées adultes et enfants à partir de 2 ans InsectEcran® famille Moustidose® zones à haut risque
IR3535	20 à 35 %	6 mois – âge de marche (hors AMM): 1/ jour Sauf picaridine contre- indiqué pour les enfants de moins de 24 mois Âge de marche – 12 ans : 2/jour	Moustiques Culicoïdes Aoutats Phlébotomes Stomoxes Tiques dures	Lotion Cinq sur Cinc tropic® adultes et enfants à partir de 2 ans Moustifluid® zones tropicales et à risque Apaisyl® répulsif moustique
Picaridine (icaridine)	20 à 25 %	>12 ans : 3/jour Femmes enceintes : 3/jour	Moustiques Culicoïdes Mouches piqueuses Puces Tiques dures	InsectEcran ® spécial tropique Moustidose® lait répulsif famille
PMD-RBO , produit de synthèse de l'huile d' <i>Eucalyptus</i> <i>citriodora</i>	20 à 35%		Moustiques Culicoïdes Mouches piqueuses Tiques dures	Puressentiel anti- pique® , spray répulsif à partir de 6 mois composé d' <i>Eucalyptus</i> <i>citriodora</i> Mousticare ® peau

IV.1.4.3. Mesures de protection collective

Afin d'éviter la dissémination des maladies vectorielles, les méthodes de prévention peuvent également être collectives pour éloigner les arthropodes. Le plus important est de supprimer les gîtes larvaires qui se situent principalement dans les eaux stagnantes au domicile ou aux alentours. Il pourra donc être conseillé de vider les contenants d'eau dans les jardins, vider les pots de fleurs, éviter que l'eau ne stagne dans les gouttières, ... (67)

IV.1.4.4. Autres arthropodes nécessitant une protection antivectorielle

Certaines pathologies fébriles se transmettent par d'autres arthropodes que les moustiques ; c'est le cas de la rickettsiose. Cette infection bactérienne peut se transmettre par des puces, des tiques, des poux et des aoûtats et sa prévention repose également sur la protection personnelle antivectorielle. Pareillement, il sera conseillé d'appliquer des répulsifs cutanés adaptés et d'imprégner ses vêtements à l'aide d'insecticides de perméthrine. À cause du vecteur de la rickettsiose, il sera important de régulièrement s'auto-examiner durant le voyage pour vérifier l'absence de tique. Puis, si nécessaire, il faudra retirer la tique le plus rapidement possible à l'aide d'une pince à tique, avant de désinfecter le point de piqûre.

Concernant spécifiquement le typhus épidémique, il sera conseillé de laver et changer régulièrement ses vêtements. (4)

IV.1.5. Mesures de prévention contre la Covid-19

La Covid-19 est une infection virale, une pandémie, qui se transmet très rapidement depuis janvier 2020. Comme vu précédemment, la vaccination fait partie des méthodes de prévention individuelle et collective mais certaines mesures barrières permettent de réduire considérablement sa propagation. La figure 23 regroupe les principaux gestes barrières contre ce virus, et tout autre virus qui se transmettent par gouttelettes. À ce jour, ces mesures sont à appliquer lors d'un voyage dans n'importe quel pays du monde mais également en France, tant que les conditions sanitaires ne s'améliorent pas.



Figure 22 : Les gestes barrières contre la propagation de la Covid-19 (133)

Les modes de transmission les plus fréquents du virus étant la voie respiratoire directe et le contact avec un objet infecté, il est indispensable d'insister auprès de son patient sur les mesures préventives d'hygiène. Ces gestes barrières regroupent plusieurs mesures de prévention :

- le lavage des mains : il doit être réalisé très régulièrement avec de l'eau et du savon ou une solution hydroalcoolique ayant la norme virucide NF EN14476. Pour être suffisamment efficace, ce lavage des mains doit respecter différentes étapes et durer au minimum 30 secondes,
- éternuer dans son coude ou dans un mouchoir et se laver les mains ensuite,
- utiliser des mouchoirs à usage unique et se laver les mains ensuite,
- aérer le plus régulièrement possible les pièces, au moins trois fois par jour, pour réduire la charge virale susceptible d'être présente,
- appliquer une distanciation d'au moins un mètre entre chaque personne,
- désinfecter les toilettes et les surfaces ayant pu être en contact avec une personne infectée,

- porter un masque : son utilisation a prouvé qu'il permettait de diminuer la dissémination chez les malades et le risque de contamination chez les non malades. En fonction du contexte épidémiologique, les recommandations peuvent évoluer mais à ce jour, le masque est obligatoire dans tous les lieux publics clos et les transports en communs à partir de l'âge de 11 ans. Dans certaines villes, il est également obligatoire en milieu extérieur. Dans les établissements scolaires, le port du masque est obligatoire à partir de 6 ans. Il existe plusieurs catégories de masques :

- les masques chirurgicaux répondant à la norme NF EN 14683. Ces derniers doivent être changés au moins toutes les 4 heures.
- les masques FFP répondant à la norme NF EN 149 :2001, ayant pour objectif de protéger le porteur du masque contre l'inhalation de gouttelettes et des particules en suspension dans l'air pouvant contenir le virus. Les masques FFP sont regroupés en trois catégories en fonction du pourcentage d'efficacité du filtre : les masques FFP1, FFP2 et FFP3.
- les masques alternatifs, répondant à la norme AFNOR SPEC S76-001. Pour les masques en tissus, il faut les changer dès qu'ils deviennent humides et au moins toutes les 4 heures. Il ne convient pas de les laver plus que le nombre de cycles indiqués par le fabricant. (85)

IV.1.6. Autres préventions

La prévention prend également en compte les risques liés aux baignades. En effet, la bilharziose est une pathologie, pouvant induire une fièvre au retour de voyage, qui se transmet principalement par pénétration transcutanée de parasites lors de baignades en eau douce. La leptospirose peut aussi se transmettre par une baignade dans de l'eau contaminée mais l'agent infectieux n'est pas un parasite mais une bactérie. Le seul moyen de prévention de ces maladies est d'éviter de se baigner, de pratiquer des activités nautiques ou de se laver dans les eaux douces et stagnantes en zone d'endémie (rivières, marigots, lacs, ...) en zone d'endémie, comme en Afrique subsaharienne pour la bilharziose.

Des mesures de prévention collective peuvent être mises en place par le pays pour lutter contre les infections liées aux baignades : hygiène régulière du milieu, assainissement et aménagement sanitaire, destruction des mollusques, éducation de la population, ...

Concernant la leptospirose, la contamination est souvent indirecte par contact avec le sol ou l'eau mais elle peut également être directe par contact avec un animal contaminé : rats principalement, mulots, bovins, porcs, ... Des mesures générales de dératisation peuvent être mises en place et il est important de se protéger si on rentre en contact avec des animaux potentiellement infectés : porter des gants, des bottes et des combinaisons. (118)(4)(122)

IV.1.7. Trousse à pharmacie

Avant de partir en voyage, préparer une trousse à pharmacie est essentiel pour prévenir un grand nombre de pathologies. Il n'existe pas de trousse médicale spécifique, le pharmacien sera présent pour conseiller et adapter sa composition en fonction de la destination et des conditions de séjour du voyage. Les suppositoires et les formes liquides ne sont pas préconisées si d'autres formes sont possibles. Si les patients ont un traitement nécessitant des seringues, des aiguilles, et des stylos injecteurs, ils devront voyager avec un certificat en anglais mentionnant les modalités de traitement.

En dehors du traitement chronique qui ne doit pas être oublié et emporté avec l'ordonnance complète, des médicaments systémiques peuvent être conseillés :

- des antalgiques et des antipyrétiques. Pour soulager la fièvre, le paracétamol sera recommandé, du fait de sa meilleure tolérance dans l'organisme mais également pour la conservation à la chaleur qui est meilleure que pour l'aspirine,
- des antipaludiques à usage préventif ou présomptif, en réserve, pour se protéger au mieux contre une infection au paludisme,
- des antiémétiques, des antidiarrhéiques, des antispasmodiques et des antisécrétoires en cas de troubles digestifs durant le voyage,
- des antibiotiques mais seulement sur avis médical et à utiliser avec précaution. En effet, il est retrouvé de plus en plus d'antibiorésistance, même pour des pathologies de voyage. Il est important, même avec une prescription du médecin, de préciser les recommandations d'utilisation des antibiotiques : posologie, précautions d'emploi, durée et conditions d'arrêt. Le médecin choisira son antibiotique en fonction de la zone d'endémie, de la durée, des antécédents du patient, et de l'accessibilité aux soins dans le pays,
- des médicaments contre le mal des transports,
- des solutés de réhydratation, surtout pour les enfants en cas de diarrhées tels que Adiaril®, Fanolyte®, Nutriben® et Hydranova®.

Ensuite, en complément d'une chimioprophylaxie antipaludique, une protection antivectorielle est nécessaire dans la trousse à pharmacie, comprenant des répulsifs et des produits pour imprégner les vêtements et les moustiquaires.

D'autres produits peuvent également être importants lors d'un voyage et seront conseillés par le pharmacien :

- collyres antiseptiques,
- antiseptiques (chlorhexidine, hexamidine,...), pansements, compresses, spradraps, stéristrips...,
- crème écran solaire avec un indice de protection 50+,
- gels ou solutions hydroalcooliques, surtout pour l'hygiène des mains pendant la crise sanitaire actuelle,
- préservatifs afin d'éviter toute maladie sexuellement transmissible,
- produits pour désinfecter l'eau qui pourrait ne pas être potable : Aquatabs®, Micropure Forte® ou des filtres individuels : Katadyn®,
- pommades contre les piqûres de moustique pour limiter les démangaisons : Apaisyl®, Cortisedermyl®, Onctose®...,
- thermomètre pour vérifier l'apparition de fièvre en cas de doute. La température corporelle peut se mesurer par le rectum, la bouche, sous l'aisselle, le front, l'oreille et sur la tempe, c'est pourquoi il existe plusieurs types de thermomètre :
 - thermomètre à gallium pour mesurer la température au niveau buccal et axillaires
 - thermomètre électronique, utilisé par voie rectale, buccale et axillaire
 - thermomètre à infrarouge pour mesurer la température tympanique, frontale ou temporale

Le thermomètre utilisé modifiera la manière de mesurer la température mais surtout l'interprétation des résultats. Les variations normales de la température oscillent en fonction de la méthode utilisée. (84)(4)(138)

Tableau 16 : Variation normale de la température corporelle mesurée en fonction de la méthode (138)

Méthode utilisée	Variations
Voie rectale	36,6 à 38°C
Voie buccale	35,5 à 37,5°C
Voie axillaire	34,7 à 37,3°C
Voie tympanique	35,8 à 38°C

IV.1.8. Récapitulatif des préventions d'un voyage en pays tropical

Lors d'un entretien avec son patient, le pharmacien pourra décider des mesures de préventions adéquates pour limiter le risque de fièvre au retour du voyage. L'arbre décisionnel ci-dessous peut être un outil d'aide récapitulatif pour orienter au mieux.

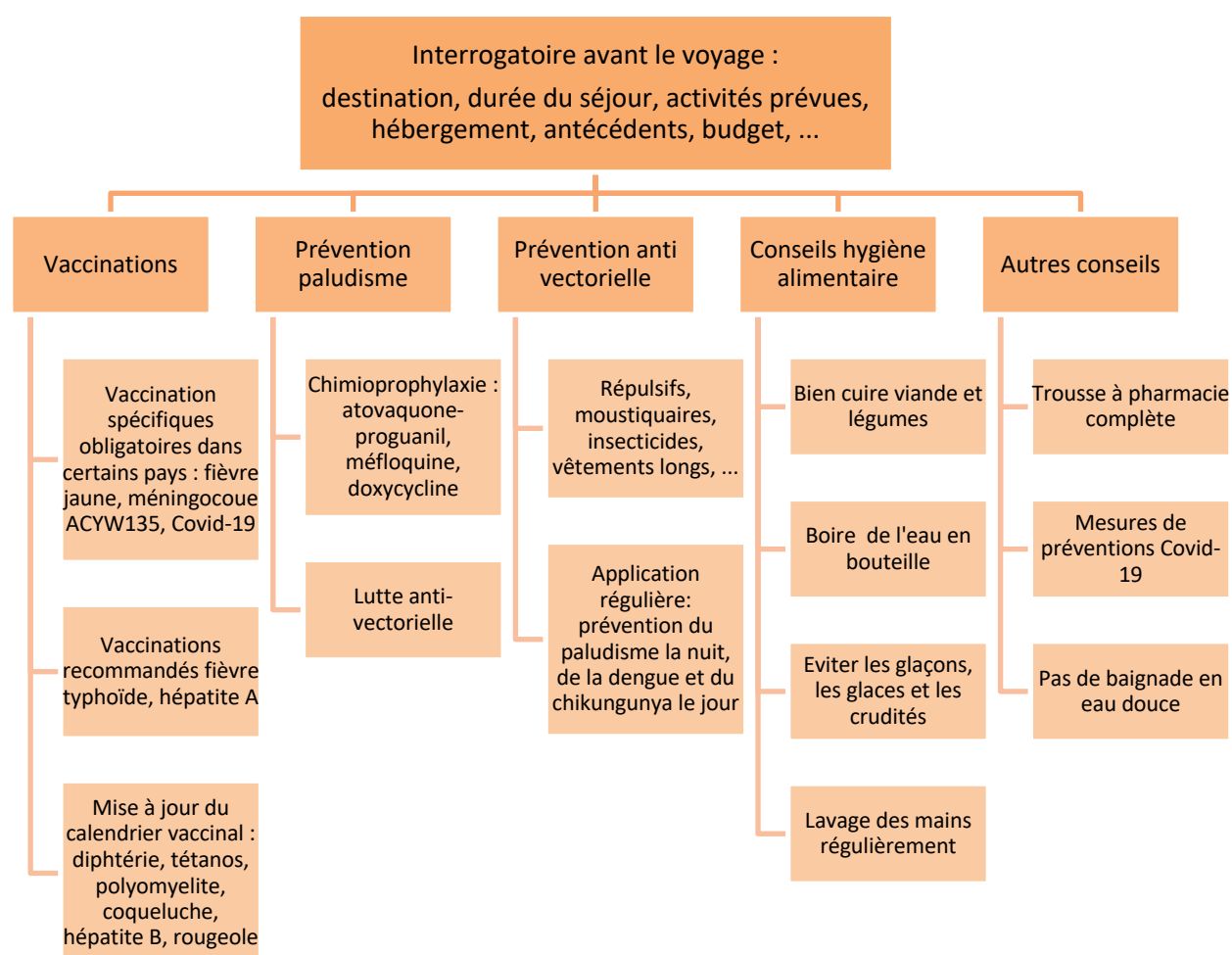


Figure 23 : Prévention avant un voyage en zone tropicale (139)

IV.2. Conduite à tenir en cas de fièvre au retour de voyage

Un voyage en zone tropicale expose à de nombreuses maladies infectieuses dont l'un des symptômes principaux est la fièvre. Une fièvre aigue au retour de voyage en zone d'endémie est un motif de consultation fréquent en France. En effet, il représente 23% des consultations au retour de voyage, en deuxième position après les troubles digestifs qui représentent 42 % des consultations. Une évaluation urgente doit toujours être réalisée car la survenue d'une fièvre peut induire une maladie rapidement progressive et létale. Elle peut représenter plusieurs pathologies exotiques potentiellement graves par leur sévérité et leur contagiosité. Une fièvre doit faire évoquer le paludisme en premier lieu, certaines arboviroses, parasitoses, des infections bactériennes mais également des pathologies non importées, le séjour en zone d'endémie n'ayant alors aucun rapport. En effet, la recherche diagnostique ne doit pas se focaliser uniquement sur un diagnostic de fièvre exotique, peuvent apparaître des causes habituelles de fièvre comme une infection des voies respiratoires hautes et basses, une infection digestive, une infection urinaire, une infection cutanée... (140)(141)(142)

Certaines maladies étant à risque d'épidémie, il faut savoir reconnaître les situations à risque et alerter au plus tôt si nécessaire. Une attention particulière doit être portée aux voyageurs pouvant transmettre leur pathologie. La transmission peut être directe par contact, voie respiratoire ou voie sexuelle, ou alors par contamination indirecte par un arthropode vecteur ou par une baignade en eau douce par exemple. La contamination peut continuer à se réaliser au retour du voyage en fonction de la contagiosité de l'infection. Le signal d'alerte d'une pathologie à risque d'être diffusée en France doit se faire auprès de l'Agence Régionale de la Santé, et spécifiquement au niveau des cellules de veille, d'alerte et de gestion sanitaire : CVAGS. (122)

IV.2.1. Interrogatoire

La première orientation du professionnel de santé doit être que toute fièvre au retour de voyage en zone tropicale doit faire évoquer un paludisme jusqu'à preuve du contraire. La première chose à faire est donc d'éliminer la possibilité d'un paludisme. Pour cela, le pharmacien redirigera son patient vers une prise en charge rapide à l'hôpital. Cependant, le pharmacien peut aider au diagnostic à l'aide d'un interrogatoire permettant d'orienter l'étiologie de la fièvre vers une pathologie tropicale, à l'aide de ses connaissances. En plus des antécédents et du traitement habituel du patient, il sera important de lui demander ses conditions de séjours comprenant :

- l'itinéraire du voyage : les pays, les villes et les zones rurales visitées. En effet les zones géographiques peuvent aider au diagnostic de la pathologie lors d'états fébriles. Par exemple, le paludisme à *P. falciparum* est plus fréquemment retrouvé en Afrique subsaharienne alors que la dengue est la cause principale des pays d'Asie du Sud et d'Amérique latine,
- les conditions de vie et de logement, le mode d'alimentation notamment si la personne a ingéré de l'eau ou des aliments contaminés...,
- l'exposition à un risque infectieux : insectes comme anophèles, aèdes ou culex par exemple, animaux, ruminants, exposition au péril fécal, rapports sexuels non protégés, les baignades en eau douce mais également le contact avec des personnes autochtones malades,
- la prise ou non d'une chimioprophylaxie anti palustre, même si celle-ci n'élimine pas le paludisme, et savoir si elle a été prise correctement tout au long de la prescription,

- la vaccination effectuée, qui est pareillement fondamentale concernant la prévention de la fièvre avant un voyage. Il faudra vérifier que le calendrier vaccinal obligatoire français (diphtérie, tétanos, poliomyélites, coqueluche qui peuvent induire des fièvres) était à jour, quelles étaient les vaccinations réalisées avant le voyage (hépatite A, hépatite B, choléra, fièvre typhoïde) et les vaccinations obligatoires ou à risque selon la destination (fièvre jaune, méningocoques, rage, encéphalite japonaise, encéphalite à tiques...)

La durée d'évolution de la fièvre est aussi un élément pronostic et les symptômes associés peuvent faciliter le diagnostic (cf. partie IV.2.2.3). La précision de la chronologie des symptômes peut être également fondamentale, on demandera donc au patient s'il est atteint notamment de :

- diarrhées, qui peuvent orienter vers un paludisme chez l'enfant, une diarrhée bactérienne (*E. coli*, fièvre typhoïde, shigellose, salmonelloses...), une diarrhée parasitaire (giardiose, amébose) ou une diarrhée virale (hépatite A, poliomyélite...),
- myalgies, qui peuvent indiquer le paludisme, la dengue, le chikungunya ou une virose,
- éruptions cutanées, orientant principalement vers la dengue mais aussi d'autres arboviroses avec des éruptions maculo-papuleuses,
- ictère, amenant à la recherche du paludisme ou de la fièvre jaune,
- syndrome hémorragique existant lors du paludisme grave, de la dengue, de la fièvre jaune, d'une hépatite fulminante, d'une leptospirose ictéro-hémorragique...,
- signes neurologiques pouvant faire orienter vers un accès palustre grave, la fièvre typhoïde, le VIH ou une arbovirose en fonction du contexte. Ce symptôme est une urgence et nécessite au plus vite une hospitalisation,
- signes généraux (syndrome pseudo-grippal, céphalées) orientant en premier lieu vers un paludisme mais aussi une fièvre typhoïde, ou une arbovirose.

L'interrogatoire est donc un élément fondamental, pouvant être réalisé avec précision à la pharmacie et il permet de chercher les étiologies possibles. (4)(143)(142)

IV.2.2. Étiologies et orientation diagnostique

IV.2.2.1. Étiologies en fonction du temps d'incubation

Lors de l'interrogatoire, il est important de connaître les dates d'arrivée et de retour, sans oublier les escales, et la date d'apparition des symptômes par rapport au retour de la zone d'endémie. Ceci permettra de calculer le temps d'incubation afin de faire un premier tri sur les différentes pathologies tropicales pouvant être accompagnées d'une fièvre. En effet, les temps d'incubation sont des informations capitales pour le diagnostic. Par exemple, un retour de voyage de 4 jours en Afrique subsaharienne n'implique pas que l'étiologie principale soit le paludisme dont le temps d'incubation minimal est de 7 jours. Aussi, la dengue, ayant une période d'incubation courte, ne peut pas être responsable d'une fièvre qui commence 1 mois après un retour de zone tropicale. La période d'incubation, qu'elle soit courte, moyenne ou longue peut permettre de classer les différentes fièvres. Le tableau suivant classe les principales fièvres au retour de voyage, étudiées dans cette thèse, en fonction de leur temps d'incubation. (144)

Tableau 17 : Les différentes fièvres au retour de voyage en fonction de leur temps d'incubation : court, moyen ou long (144)(142)

Période d'incubation courte (< 10 jours)	Période d'incubation intermédiaire (10 - 21 jours)	Période d'incubation longue (> 21 jours)
Dengue Fièvre jaune Chikungunya Fièvre typhoïde Rickettsiose Infection invasive à méningocoque Covid-19 Virus Zika	Paludisme Fièvre typhoïde Rickettsiose Hépatite A Leptospirose Covid-19 Virus Zika	Amibiase hépatique Bilharziose Paludisme

IV.2.2.2. Étiologies en fonction de la zone visitée

Le pharmacien peut également être aiguillé sur la pathologie selon la zone tropicale visitée. L'interrogatoire sur l'itinéraire de voyage peut aider au diagnostic. Le tableau 18 ci-dessous regroupe les maladies tropicales responsables de fièvre chez le voyageur selon des zones endémiques visitées. Il permet une indication selon les pays visités mais cela n'empêche pas la transmission d'une maladie tropicale qui ne serait pas endémique habituellement dans cette région.

Tableau 18 : Étiologies principales des fièvres au retour de voyage selon leur répartition géographique (142)

Zones géographiques	Maladies tropicales fréquentes à l'origine de fièvre chez le voyageur	Autres infections à l'origine de fièvre chez le voyageur
Afrique subsaharienne	Paludisme (principalement <i>P. falciparum</i>), rickettsiose (surtout <i>R. africae</i>), dengue, bilharziose	Chikungunya, fièvre entérique, filariose, trypanosomiase africaine, méningocoque
Afrique du Nord et Moyen Orient	Paludisme à autre plasmodium que <i>P. falciparum</i> , rickettsiose (fièvre boutonneuse méditerranéenne)	Méningocoques, leishmaniose cutanée
Asie du Sud-Est	Dengue, paludisme (principalement non <i>falciparum</i>)	Chikungunya, leptospirose
Asie du Sud et Centrale	Dengue, paludisme (principalement non <i>falciparum</i>), fièvre entérique (amibiase hépatique, hépatite A, ...)	Chikungunya
Amérique Latine	Chikungunya, dengue, paludisme (principalement <i>P. vivax</i>), Zika	Leptospirose, fièvre entérique (amibiase hépatique), bartonellose, histoplasmosse
Amérique Centrale		Leptospirose, histoplasmosse, cyclosporidiase
Caraïbes	Chikungunya, dengue, paludisme (Haïti), Zika	Leptospirose, histoplasmosse

IV.2.2.3. Étiologies en fonction des signes cliniques associés à la fièvre

Lors de la prise en charge d'une fièvre, un examen clinique sera effectué pour mieux caractériser la fièvre, en se renseignant sur son allure, les signes pulmonaires, les signes neurologiques, les signes cutanés, une possible splénomégalie, une hépatomégalie, une adénopathie... (142)

Le tableau 19 regroupe les principaux signes cliniques associés à une fièvre au retour d'une zone d'endémie.

Tableau 19 : Étiologies de fièvre au retour de voyage en fonction des symptômes associés (3)

Symptômes associés	Fièvre bactérienne	Fièvre virale	Fièvre parasitaire
Syndrome hémorragique	Leptospirose, infection à méningocoque	Fièvre jaune, fièvres hémorragiques virales, dengue, chikungunya, hépatite	
Diarrhées	Fièvre typhoïde	Hépatite A, Covid-19	Paludisme (enfants), Amibiase hépatique
Pneumopathie	Infection à méningocoque	Covid-19	
Adénopathie	Rickettsiose	Dengue, chikungunya, zika	
Algies		Hépatites virales, arbovirose	
Hépatomégalie		Hépatites virales	Paludisme, amibiase hépatique
Ictère	Rickettsiose, leptospirose	Hépatites virales, fièvre jaune, autres arbovirus	Paludisme sévère
Éruption cutanée	Fièvre typhoïde, rickettsiose, leptospirose	Dengue et autres arboviroses	
Signes neurologiques	Fièvre typhoïde, infection à méningocoque	Arboviroses	Paludisme grave

Selon la période d'incubation, les symptômes, les signes d'accompagnement et le lieu du voyage, il est déjà possible, préalablement au diagnostic biologique, d'orienter l'étiologie de la fièvre.

IV.2.3. Arbre décisionnel de la prise en charge de fièvres au retour d'un voyage en zone d'endémie

Au retour d'une zone d'endémie, la fièvre est une cause fréquente de consultation et peut être le symptôme de nombreuses maladies infectieuses. Il est urgent et primordial d'éliminer un paludisme et ensuite d'évoquer d'autres étiologies en fonction du délai d'apparition de la fièvre, des signes associés, des zones visitées et des examens diagnostics réalisés. La figure 24 permet de structurer l'approche clinique à avoir devant une fièvre au retour d'un voyage en zone d'endémie. (143)

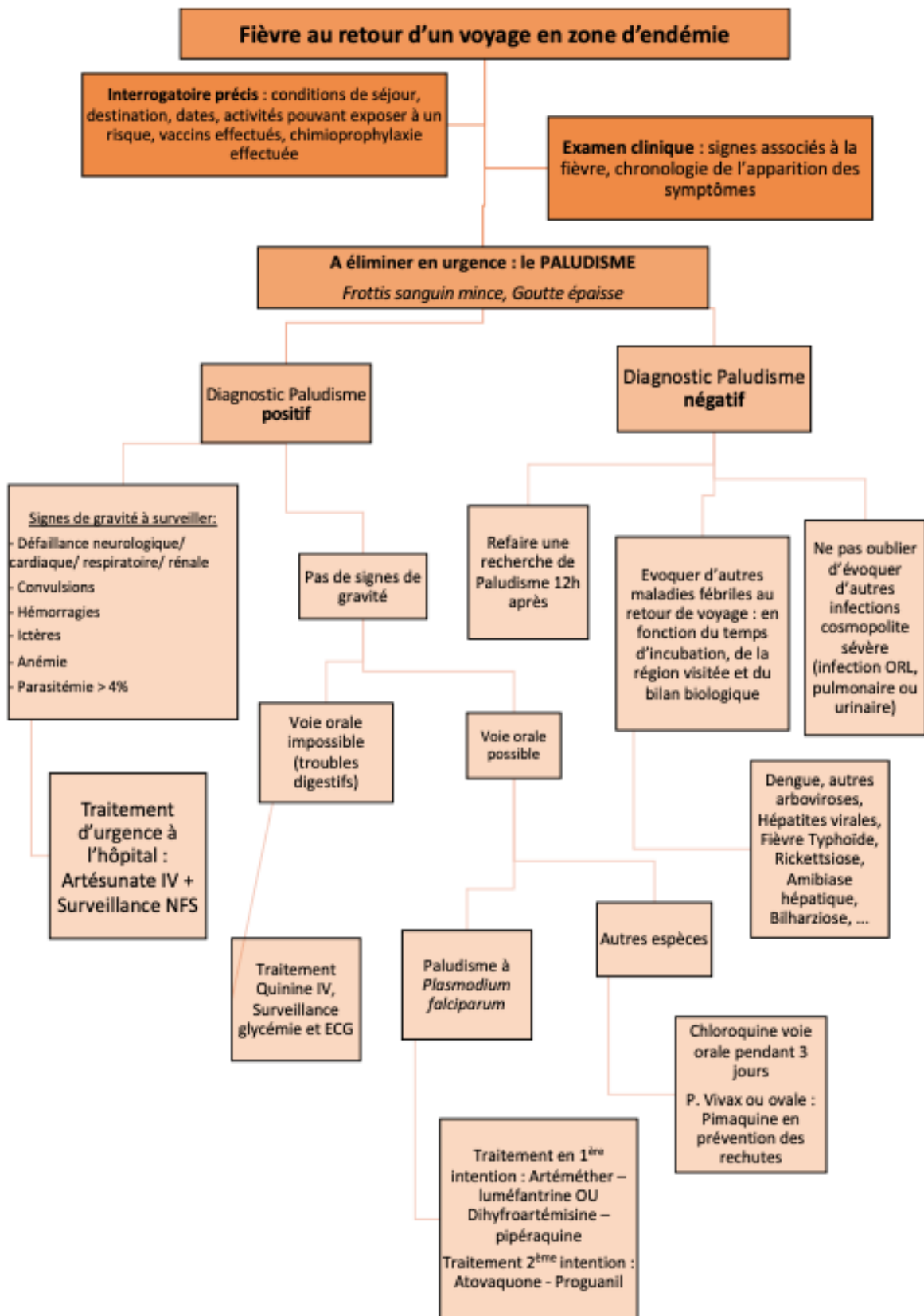


Figure 24 : La prise en charge de la fièvre au retour de voyage (142)(3)(139)(141)

Conclusion

Les voyages font partie de la vie de nombreux français mais ne sont pas sans risque. La fièvre est l'un des symptômes principaux des maladies parasitaires, virales et bactériennes. C'est le deuxième motif de consultation au retour d'un voyage en zone d'endémie.

Lorsqu'un voyage est évoqué dans les jours ou semaines précédant la consultation, l'évaluation d'une fièvre nécessite de définir le cadre et les conditions de séjour. Cette évaluation, réalisée en urgence, comprend une anamnèse exhaustive et précise du voyage : historique du voyage et examen clinique complet. Le paludisme à *P. falciparum* représente la première étiologie, à évoquer et à envisager systématiquement, devant toute fièvre au retour d'un pays endémique. Une fois ce diagnostic provisoirement écarté, d'autres maladies d'importation sont à évoquer : amibiase hépatique, bilharziose, principales arboviroses (dengue, chikungunya, zika et fièvre jaune), hépatite A, fièvre typhoïde, rickettsiose, leptospirose, etc. En dehors de ces maladies infectieuses d'origine exotique, les infections cosmopolites, pouvant être très fréquentes et à fort potentiel évolutif, ne sont pas à oublier. Le diagnostic du paludisme pourra, à tout moment, être posé à nouveau, malgré un premier résultat négatif au frottis-goutte épaisse.

Les dernières actualités mondiales ont démontré qu'une fièvre ne survenait pas forcément au retour d'un voyage. En effet, d'abord considérée comme une maladie exotique, le diagnostic de la Covid-19 est systématiquement recherché à l'apparition d'une fièvre. Le contexte épidémiologique incite à adapter régulièrement la prise en charge. De nouvelles fièvres émergentes peuvent se développer et sont difficiles à anticiper, remettant perpétuellement en cause la stratégie thérapeutique.

Concernant la prise en charge de la fièvre, le pharmacien devra principalement orienter son patient vers une consultation médicale afin qu'il bénéficie du traitement adapté. Cependant, la prévention des pathologies fébriles avant un voyage en zone d'endémie n'est pas à négliger devant les nombreux risques sanitaires auxquels on peut s'exposer. Grâce au maillage territorial des officines en France, le pharmacien est le professionnel de santé de premier recours, ce qui permet une mise à disposition rapide et facile des informations nécessaires au patient pour anticiper son voyage. C'est une étape essentielle pour permettre une réelle prise de conscience des risques. Les conseils du pharmacien d'officine sont multiples, avisés et adaptés à la destination, à la durée du voyage, aux conditions de séjour et surtout au patient lui-même. Les vaccinations obligatoires ou recommandées, la chimioprophylaxie antipaludique, la protection antivectorielle et la composition d'une trousse à pharmacie sont au cœur du conseil du pharmacien avant un voyage.

La fièvre est donc un symptôme infectieux connu et très fréquent mais il n'est pas le premier motif de consultation au retour de voyage. La diarrhée est le problème de santé le plus fréquemment rencontré par les voyageurs. Ce symptôme peut accompagner de nombreuses pathologies fébriles, être indépendant notamment dans le cas de la *turista* souvent rencontrée par les voyageurs, ou être un effet indésirable des antipaludiques pris en prévention (notamment l'association atovaquone-proguanil). Concernant les infections associées à une diarrhée, il est important d'évoquer à nouveau un paludisme, en particulier chez les enfants chez qui le paludisme sera à considérer en premier lieu devant une gastro-entérite fébrile. Lors de son conseil préalable au voyage, le pharmacien ne préviendra donc pas seulement des fièvres mais également des diarrhées, leurs apparitions pouvant être limitées

à l'aide de meilleures conditions sanitaires, d'une amélioration des conditions d'accès à l'eau potable et à une alimentation non contaminée.

Aujourd'hui nous comptons beaucoup de médicaments dans le traitement et la prévention du paludisme, mais la balance bénéfices/risques est toujours remise en question au vu des effets indésirables importants. C'est pourquoi continuer à chercher des moyens thérapeutiques plus acceptables en terme de risques et de coût, comme par exemple la plante *Artemisia annua*, est primordial.

Références bibliographiques

1. Larry M. Bush. Fièvre - Maladies infectieuses [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2020 [cité 4 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/biologie-des-maladies-infectieuses/fi%C3%A8vre>
2. CMIT, Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Conduite à tenir devant une fièvre et abord diagnostique. In: E PILLY Maladies infectieuses et tropicales. p. 120-5.
3. CMIT, Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Voyage en pays tropical : conseils avant le départ, pathologie au retour. In: E PILLY Maladies infectieuses et tropicales 2020. Alinea plus 27ème édition 2020. p. 574-80.
4. Bouchaud Olivier. Médecine des voyages et tropicale, Médecine des migrants, 4ème édition. Elsevier Masson. 404 p.
5. ANOFEL Association française des enseignants de parasitologies et mycologies. Introduction à la parasitologie, Parasitoses et Mycoses. Elsevier Masson 6ème édition.
6. Valleix Nicolas. Bilharziose à Schistosoma mansoni. In: Parasitologie, Mycologie : préparation pour le concours de l'internat en pharmacie. deboeck supérieur. 2016. p. 68-73.
7. Nicolas Valeix. Parasitologie et Mycologie. Deboeck 2016. 141 p.
8. CMIT, Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Infection et immunité anti-infectieuse. In: E PILLY, Maladies infectieuses et tropicales. p. 8-13.
9. Larousse É. protozoaire - LAROUSSE [Internet]. [cité 1 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/protozoaire/83858>
10. OMS. Prise en charge des infections parasitaires - Maladies infectieuses [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2019 [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/prise-en-charge-des-infections-parasitaires/prise-en-charge-des-infections-parasitaires?query=helminthes>
11. OMS. Le Rapport sur le paludisme dans le monde 2019 en un clin d'oeil [Internet]. WHO. World Health Organization; 2019 [cité 15 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2019/fr/>
12. BEH Recommandation sanitaires pour les voyageurs 2020 Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, Santé publique france. 19 mai 2020;
13. Véronique D. Haute Autorité de santé, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/argumentaire_paludisme.pdf. 2016;104.
14. Masson E. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales, 6ème édition Colleges.
15. OMS. Le paludisme chez les femmes enceintes [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 20 nov 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/malaria/areas/high_risk_groups/pregnancy/fr/
16. E. Pilly Maladies infectieuses et tropicales 2020 27ème édition CMIT.
17. Maladies infectieuses et transmissibles, 2ème édition, L. Epelboin, J.Macey, Elsevier Masson.
18. CDC, Centers for disease control and prevention. Malaria - About Malaria - Biology [Internet]. 2020 [cité 9 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>
19. Olivia MAY, KB. Maladies infectieuses. VG éditions, 2014.
20. Bernadou Alain, professeur de l'université de Paris IV. Paludisme, diagnostic biologique, aspect microscopique [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: http://www.cytologie-sanguine.com/html/sang_patho.php
21. ANOFEL Association française des enseignants de parasitologies et mycologies.

Parasitologie et mycologie médicales, guide des analyses et pratiques diagnostiques. Elsevier Masson.

22. Marie Laure Darde, Jacques Buxeraud, Edouard Fougere. Les médicaments de la parasitologie. Actual Pharm. me trimestre 2018;
23. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - RIAMET 20 mg/120 mg, comprimé - [Internet]. 2020 [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65574434&typedoc=R>
24. Faucher Jean François, Fougere Edouard. Traitement et prophylaxie du paludisme en pratique, actualités pharmaceutique, mars 2018 n°574.
25. HAS. Primaquine (primaquine phosphate) - Paludisme [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2022 [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3318397/en/primaquine-primaquine-phosphate-paludisme
26. ANOFEL. Amœbose. In: Parasitoses et Mycoses des régions tempérées et tropicales. Elsevier Masson. p. 14-23.
27. Guillen, Nancy. Amibiase [Internet]. Institut Pasteur. 2021 [cité 16 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/amibiase>
28. CMIT. Amibiase, E. PILLY Maladies infectieuses et tropicales, 27ème édition, 2020.
29. Les anti-amibiens, les médicaments de la parasitologie, actualités pharmaceutiques n°581 4ème trimestre 2018.
30. Le Moniteur des pharmacies.fr. Intetrix : fin de partie - 24/02/2021 - Actu - [Internet]. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/intetrix-fin-de-partie.html>
31. Richard D. Pearson. Amibiase - Maladies infectieuses [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2020 [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/protozoaires-intestinaux-et-microsporidies/amibiase>
32. Santé publique France. Bulletin de veille sanitaire n°20 Septembre 2016 Spécial Bilharziose. :1-12.
33. CMIT. Schistosomoses (ou bilharzioses). In: E PILLY Maladies infectieuses et tropicales, 27ème édition 2020. p. 543-50.
34. ANOFEL. Schistosomoses. In: Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales, 6ème édition. Elsevier Masson. p. 191-208.
35. CDC - Schistosomiasis - Biology [Internet]. 2019 [cité 31 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/parasites/schistosomiasis/biology.html>
36. Darde Marie-Laure, Fougere Edouard, Buxeraud Jacques. Les antihelminthiques, les médicaments de la parasitologie, les actualités pharmaceutiques. me trimestre 2018;(581):7-17.
37. Rogez Sylvie. Généralités en virologie. Université de Limoges; 2017.
38. Société française de virologie. Généralités sur les virus – SFV [Internet]. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://sfv-virologie.org/generalites-sur-les-virus>
39. Université de Paris V. La multiplication virale, cours de virologie générale [Internet]. [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/multivirale.html>
40. V. Bianchi, S; El Anbassi, N. Duployez. Bactériologie Virologie. De boeck supérieur 4ème tirage 2017. 173 p.
41. Netgen. Arboviroses émergentes : quelle démarche diagnostique chez les voyageurs ? [Internet]. Revue Médicale Suisse. 2016 [cité 3 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-517/Arboviroses-emergentes-quelle-demarche-diagnostique-chez-les-voyageurs>

42. Santé publique France. Chikungunya, dengue et zika - Données de la surveillance renforcée en France métropolitaine en 2019 [Internet]. 2019 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/chikungunya/articles/donnees-en-france-metropolitaine/chikungunya-dengue-et-zika-donnees-de-la-surveillance-renforcee-en-france-metropolitaine-en-2019
43. FMPMC-PS - Virologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/oldpoly/POLY.Chp.12.2.html>
44. CMIT, Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Arboviroses, E. PILLY Maladies infectieuses et tropicales 2020. Alinea plus, 27ème édition.
45. Virus Arbovirus [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_ARBOVIRUS.pdf
46. Go Y, Balasuriya U, Lee C. Zoonotic encephalitides caused by arboviruses: transmission and epidemiology of alphaviruses and flaviviruses. Clin Exp Vaccine Res. 2014;
47. Inserm. Dengue [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2017 [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/dengue>
48. Agence régionale de santé PACA. Surveillance épidémiologique de la dengue, du chikungunya et du zika [Internet]. 2021 [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.paca.ars.sante.fr/index.php/surveillance-epidemiologique-de-la-dengue-du-chikungunya-et-du-zika>
49. OMS. Dengue – Territoires français des Amériques – Guyane française, Guadeloupe, Martinique, Saint-Martin et Saint-Barthélemy [Internet]. WHO. World Health Organization; 2020 [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/csr/don/10-March-2020-dengue-fever-french-territories-of-the-americas/fr/>
50. CMIT, Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Pathologies infectieuses d’Outre-Mer, E. PILLY Maladies infectieuses et tropicales 2020. Alinea plus, 27ème édition.
51. Institut Pasteur. Chikungunya [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/chikungunya>
52. BEH, bulletin épidémiologique hebdomadaire. Circulation autochtone du Chikungunya, article du 10 juillet 2018.
53. Inserm. Chikungunya / Maladie de « l’homme courbé » [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2021 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/chikungunya-maladie-homme-courbe>
54. OMS. Microcéphalie et virus Zika [Internet]. 2016 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.euro.who.int/fr/health-topics/health-emergencies/zika-virus/zika-virus>
55. OMS. Information pour les personnes voyageant dans des pays touchés par le virus Zika [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/csr/disease/zika/information-for-travelers/fr/>
56. Ministère des Solidarités et de la Santé. Maladie à virus Zika [Internet]. 2020 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/virus-zika>
57. Institut Pasteur. Fièvre jaune [Internet]. 2015 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/fievre-jaune>
58. Simon PF. Infectiologie, Gestion d’une épidémie d’arbovirose, CMIT. oct 2016;89.
59. ITIS, Integrated Taxonomic Information System. Aedes aegypti [Internet]. [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=126240#null
60. Inserm. Chikungunya [Internet]. [cité 3 déc 2020]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/chikungunya

61. Biogents. Le moustique tigre (*Aedes albopictus*) [Internet]. [cité 3 déc 2020]. Disponible sur: <https://eu.biogents.com/aedes-albopictus-moustique-tigre/?lang=fr/>
62. Ministère des Solidarités et de la Santé. Fièvre jaune [Internet]. 2020 [cité 3 déc 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/la-fievre-jaune>
63. Inpes, repères pratique zika, 2015 [Internet]. [cité 3 déc 2020]. Disponible sur: https://www.paca.ars.sante.fr/system/files/2019-07/2015-12-28_Inpes_reperes_pratique_zika.pdf
64. CDC, Centers for disease control and prevention. Transmission of Yellow Fever Virus [Internet]. 2019 [cité 3 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/yellowfever/transmission/index.html>
65. Salinas S, Foulongne V, Loustalot F, Fournier-Wirth C, Molès J-P, Briant L, et al. Le virus Zika: L'émergence d'une menace. *médecine/sciences*. avr 2016;32(4):378-86.
66. Transmission and maintenance cycles of vector-borne viruses... | Download Scientific Diagram [Internet]. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Transmission-and-maintenance-cycles-of-vector-borne-viruses-Arboviruses-can-circulate_fig2_329405339
67. Santé publique France. Prévention de la dengue et chikungunya en France métropolitaine - Repères pour votre pratique [Internet]. [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: </import/prevention-de-la-dengue-et-chikungunya-en-france-metropolitaine-reperes-pour-votre-pratique>
68. OMS. Dengue et dengue sévère [Internet]. 2019 [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
69. Inpes - La transmission sexuelle du virus zika 2016-02-27 [Internet]. [cité 16 déc 2020]. Disponible sur: https://www.paca.ars.sante.fr/system/files/2019-07/2016-02-27_Inpes_reperes_pratique_zika_voie_sexuelle.pdf
70. Santé publique France. Dengue [Internet]. 2021 [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/dengue>
71. Dengue - Quels examens faire ? [Internet]. Figaro Santé. 2019 [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/dengue/quels-examens-faire>
72. Thomas M. Yuill. Infections par le virus Zika - Maladies infectieuses [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2020 [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/arbovirus-arenaviridae-et-filoviridae/infections-par-le-virus-zika>
73. Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Hépatites virales - Introduction. In: E PILLY 2020. *ALINEA Plus*, 27ème édition. p. 432.
74. Santé publique France. Liste des maladies à déclaration obligatoire [Internet]. 2021 [cité 22 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-a-declaration-obligatoire/liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire>
75. Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Hépatite virale A. In: E PILLY Maladies infectieuses et tropicales 27ème édition. *Alinea Plus* édition 2020. 2020. p. 433-5.
76. Ministère des Solidarités et de la Santé, DGS_Anne.M. L'hépatite A [Internet]. 2021 [cité 23 oct 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/l-hepatite-a>
77. *HepatiteA.pdf* [Internet]. [cité 24 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.wiv-isp.be/matra/Fiches/HepatiteA.pdf>
78. OMS. Hépatite A [Internet]. 2020 [cité 23 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>

79. OMS. Hepatitis A, countries or areas at risk [Internet]. 2012 [cité 23 oct 2021]. Disponible sur: http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_HepA_ITHRiskMap.png
80. Ameli. Comprendre l'hépatite A [Internet]. 2021 [cité 24 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hepatite/comprendre-hepatite>
81. Thibault Vincent. Virus de l'hépatite A [Internet]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/Virus_HEPATITE-A.pdf
82. Collèges des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Fièvres hémorragiques virales. In: E PILLY Maladies infectieuses et Tropicales 2020 27ème édition. Alinea Plus 27ème. p. 494-6.
83. Thomas M. Yuill. Présentation des fièvres hémorragiques - Infections [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. 2021 [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/infections/arbovirus-ar%C3%A9navirus-et-filovirus/pr%C3%A9sentation-des-fi%C3%A8vres-h%C3%A9morragiques>
84. Santé publique France. BEH 2021 Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2021. 2021.
85. Maformationofficinale.com. La COVID-19 : Moyens de dépistage et de prévention. 2021.
86. Santé publique France. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [Internet]. 2021 [cité 29 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
87. Vidal. Recommandations Voyages : recommandations sanitaires [Internet]. 2022 [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/voyages-recommandations-sanitaires-2716.html#prise-en-charge>
88. Kocak Ferhat, Mrozovski Jean-Michel. La place du pharmacien dans la détection de la Covid-19. Actual Pharm. déc 2020;(601):41-4.
89. Ministère des Solidarités et de la Santé. Tests de dépistage -Autotests : la vente hors pharmacie est prolongée jusqu'au 15 février 2022 | service-public.fr [Internet]. 2022 [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A14826>
90. Ordre national des pharmaciens. Covid-19 : mise à disposition du traitement Paxlovid® - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. 2022 [cité 8 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Covid-19-mise-a-disposition-du-traitement-Paxlovid-R>
91. CMIT, Infectiologie ecn 2018 [Internet]. [cité 5 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-144-nb.pdf>
92. D. Vital Durand, C. Le Jeune. DOROSZ, Guide pratique des médicaments. Maloine 41ème édition 2022.
93. Les médicaments contre la fièvre [Internet]. VIDAL. 2021 [cité 5 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/fievre-adulte/traitements.html>
94. Cluzel-Martino Inès. La douleur : perspectives de prise en charge et débuts du cannabis à usage médical en Limousin [Thèse pharmacie]. [Limoges]: Université de Limoges; 2021.
95. Vidal. Les traitements de la douleur chez l'enfant [Internet]. 2020 [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/chez-les-enfants/douleur-enfant/traitements.html>
96. Vidal. PAXLOVID dans la COVID19 : l'autorisation d'accès précoce en pratique [Internet]. 2022 [cité 9 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/28674-paxlovid-dans-la-covid-19-l-autorisation-d-acces-precoce-en-pratique.html>

97. Larry M. Bush. Présentation des bactéries - Infections [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. 2020 [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/infections/infections-bact%C3%A9riennes-pr%C3%A9sentation/pr%C3%A9sentation-des-bact%C3%A9ries>
98. Campus de microbiologie médicale. Pouvoir pathogène [Internet]. [cité 12 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/pathogene.html>
99. Wikipédia. </i>Rickettsia prowazekii</i>. In 2021 [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Rickettsia_prowazekii&oldid=180060594
100. MedG. Classification des bactéries [Internet]. 2019 [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.medg.fr/classification-des-bacteries/>
101. Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Fièvres typhoïdes. In: E PILLY Maladies infectieuses et tropicales. ANOFEL 27ème édition 2020. p. 320-2.
102. Santé publique France. Fièvres typhoïde et paratyphoïde [Internet]. 2021 [cité 27 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/fievres-typhoide-et-paratyphoide>
103. OMS. Typhoïde [Internet]. 2018 [cité 27 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/typhoid>
104. Olivier Rogeaux. Développement et Santé | Fièvre typhoïde [Internet]. 1991 [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://devsante.org/articles/fievre-typhoide>
105. CMIT, Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Quinolones. In: EPILLY Maladies infectieuses et tropicales. ANOFEL, 27ème édition 2020. p. 57-9.
106. CMIT, Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Beta-lactamines. In: ANOFEL, 27ème édition 2020. p. 37-45.
107. CMIT, Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Macrolides, lincosamides, synergistines. In: E PILLY Maladies Infectieuses et Tropicales. ANOFEL, 27ème édition 2020. p. 51-3.
108. Institut Pasteur. Méningites à méningocoques [Internet]. 2015 [cité 13 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/meningites-meningocoques>
109. CMIT, Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Infections à méningocoque. In: E PILLY Maladies infectieuses et tropicales 2020. Alinéa plus, 27ème édition. 2020. p. 308-14.
110. Centre de vaccinations internationales Air France, par. Méningites A, C, W135, Y – informations et conseils – vaccin - vaccinations [Internet]. Centre de vaccinations internationales Air France. [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vaccinations-airfrance.fr/vaccination-sante-voyage/maladie-voyage-vaccination/meningites-vaccin-vaccinations-conseils>
111. John E. Greenlee. Méningites bactériennes aiguës - Troubles neurologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2020 [cité 13 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/m%C3%A9ningite/m%C3%A9ningites-bact%C3%A9riennes-aigu%C3%ABs?query=m%C3%A9ningite%20bact%C3%A9rienne>
112. OMS. Méningite [Internet]. 2021 [cité 14 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>
113. Revue Medicale Suisse. Approche clinique des rickettsioses [Internet]. 2007 [cité 23 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2007/revue-medicale-suisse-111/approche-clinique-des-rickettsioses>
114. CMIT, Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Rickettsioses. In: E PILLY Maladies infectieuses et tropicales 2020, 27ème édition. ANOFEL. p. 369-72.

115. Rickettsiose [Internet]. [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: https://www.uvt.rnu.tn/resources-uvt/cours/atlas_dermato/atlas/Rickettsiosefin.htm
116. Fièvre pourprée des montagnes Rocheuses [Internet]. VIDAL. 2019 [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/voyage/maladies-voyage/fievre-pourpree-montagnes-rocheuses.html>
117. CMIT, Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Fièvre Q. In: E PILLY Maladies infectieuses et tropicales 2020. Alinéa plus, 27ème édition 2020.
118. CMIT, Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Leptospiroses. In: E PILLY Maladies infectieuses et tropicales, 2020, 27ème édition. Alinéa plus, 27ème édition. 2020. p. 384-6.
119. Institut Pasteur. Leptospirose [Internet]. 2015 [cité 11 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/leptospirose>
120. Ministère des Solidarités et de la Santé. Leptospirose [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2022 [cité 11 janv 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/leptospirose>
121. CMIT, Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Vaccinations. In: E PILLY Maladies infectieuses et tropicales 2020. Alinéa plus, 27ème éditions. p. 684-96.
122. Santé publique France. Bulletin épidémiologie hebdomadaire BEH mai 2018. 2018.
123. Ministère des Solidarités et de la Santé, liste des centres de vaccinations habilités à effectuer la vaccination anti-amarile, janvier 2019 [Internet]. [cité 25 janv 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/tableau_cvfj_janvier_2019.pdf
124. OMS, Vaccination contre la fièvre jaune [Internet]. [cité 25 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/ith/chapters/ithcountrylistFR.pdf>
125. Vidal. Le vaccin contre la fièvre typhoïde [Internet]. 2021 [cité 25 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/voyage/avant-voyage/vaccins-voyage/fievre-typhoide.html>
126. Vidal. TYPHERIX [Internet]. 2021 [cité 19 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/typherix-16510.html>
127. Ministère des Solidarités et de la Santé, calendrier vaccinal 2021 [Internet]. [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_090721.pdf
128. Sanofi. La Commission européenne approuve MenQuadfi®, la toute dernière innovation en matière de vaccin méningococcique (MenACWY), indiqué à partir de l'âge de 12 mois [Internet]. 2022 [cité 19 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.sanofi.com/fr/media-room/communiqués-de-presse/2020/2020-11-23-10-00-00>
129. Santé publique France. Covid-19 [Internet]. 2022 [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Covid-19>
130. ANSM santé. Dossier thématique - COVID-19 - Vaccins autorisés - ANSM [Internet]. 2021 [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-vaccins-autorises>
131. Ameli. Résultat | Mon rappel vaccin Covid [Internet]. 2022 [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: <https://monrappelvaccinocovid.ameli.fr/resultat>
132. Ameli. Vaccination par âge, type de vaccin et département de résidence — Data vaccin Covid [Internet]. 2022 [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: <https://datavaccin-covid.ameli.fr/pages/type-vaccins/>
133. Santé publique France. Covid-19 [Internet]. 2022 [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Covid-19>
134. Vaccine safety net member. Paludisme - MesVaccins.net [Internet]. 2021 [cité 9 févr 2022]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/diseases/40-paludisme#maladie_les-

recommandations-vaccinales

135. Sorge F, Velayudhan-Deschamps N, Faye A, Blondé R, Naudin J. Fièvre au retour de voyage chez l'enfant. Arch Pédiatrie. avr 2016;23(4):424-31.
136. Vaccine safety net member. Mise au point sur la protection personnelle active... - MesVaccins.net [Internet]. 2016 [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/9006-mise-au-point-sur-la-protection-personnelle-antivectorielle-ppav>
137. CHU Bordeaux. Conseils généraux au voyageur [Internet]. 2019 [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-bordeaux.fr/Les-unit%C3%A9s-m%C3%A9dicales/Sant%C3%A9-voyage-et-maladies-tropicales/Conseils-g%C3%A9n%C3%A9raux-au-voyageur/>
138. Ameli. Prendre sa température [Internet]. 2021 [cité 19 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/bons-gestes/soins/prendre-temperature>
139. Mouterde Olivier, Chauffrey Laure. Maladies infectieuses l'ECN branché. Ellipses 2017. 2017. 180 p.
140. Tattevin P. Maladies infectieuses 2ème édition, Pierre Tattevin, ellipses.
141. Potin M. Fièvre au retour de voyage. Gaz Medicale. 1 nov 2017;16-9.
142. HUG Hopitaux universitaire de Genève, fièvre au retour d'un voyage en zone tropicale 2017 [Internet]. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/Strategies/strategie_fievre_voyage.pdf
143. Bichat, Fièvre au retour d'un pays tropical 2011 [Internet]. [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: http://www.bichat-larib.com/publications.documents/3606_AKOS_fievre_retour_2011.pdf
144. Kotlyar S, Rice B. Fever in the Returning Traveler. Emerg Med Clin North Am. 2013;
145. CMIT, Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Meningite bactérienne. In: E PILLY Maladies infectieuses et tropicales. Alinea plus, 27 ème édition. 2020. p. 222-9.

Annexes

Annexe 1. Fiche d'information à remplir en cas de Dengue. Cerfa, Maladie à Déclaration obligatoire	150
Annexe 2. Fiche d'information à remplir en cas de Chikungunya. Cerfa, Maladie à déclaration obligatoire.	151
Annexe 3. Fiche d'information à remplir en cas de Zika. Cerfa, Maladie à déclaration obligatoire.	152
Annexe 4. Fiche d'information à remplir en cas d'hépatite A. Cerfa, Maladie à déclaration obligatoire.	153
Annexe 5. Fiche d'information à remplir en cas de fièvres typhoïdes ou paratyphoïdes. Cerfa, Maladie à déclaration obligatoire	154
Annexe 6. Épidémiologie des méningites bactériennes selon l'âge (137)	155
Annexe 7. Fiche pharmacien, du ministère des solidarités et de la santé, concernant la dispensation du Paxlovid® (87).....	156
Annexe 8. Risques de fièvre jaune et obligations vaccinales selon les pays (118).....	157
Annexe 9. Vaccination contre la fièvre jaune et la rougeole des personnes immunodéprimées ou aspléniques (118)	159
Annexe 10. Schéma vaccinal en fonction de l'âge (123).....	160

Annexe 1. Fiche d'information à remplir en cas de Dengue. Cerfa, Maladie à Déclaration obligatoire

République française

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	Maladie à déclaration obligatoire Dengue N° 12686*02 Important : tout cas de dengue doit être signalé immédiatement par tout moyen approprié (téléphone, télécopie...) au médecin de l'ARS.
---	--	---

Initiale du nom : Prénom : _____ Sexe : M F Date de naissance : _____

Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____

Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____

Sexe : M F Date de naissance : _____ Code postal du domicile du patient : _____

Résultats biologiques :

Type d'examen	1 ^{er} prélèvement		2 ^e prélèvement		SEROTYPE	Critères de notification
	Date	Résultats	Date	Résultats		
PCR	_____	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> ne sait pas	_____	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> ne sait pas	DEN-1 <input type="checkbox"/>	Fièvre >38,5 °C de début brutal ET au moins un signe algique (myalgies ± arthralgies ± céphalées ± lombalgies ± douleur rétro-orbitaire) ET au moins un des critères biologiques suivants : RT-PCR ou test NS 1 ou IgM positifs OU séroconversion OU augmentation x4 des IgG sur deux prélèvements distants.
NS1	_____	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> ne sait pas	_____	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> ne sait pas	DEN-2 <input type="checkbox"/>	
IgM	_____	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> ne sait pas	_____	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> ne sait pas	DEN-3 <input type="checkbox"/>	
IgG	_____	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> ne sait pas	_____	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> ne sait pas	DEN-4 <input type="checkbox"/>	
					Inconnu <input type="checkbox"/>	ou non-fait

Clinique :
 Date du début des signes : _____
 Fièvre : oui non ne sait pas
 Signes algiques : oui non ne sait pas
 - myalgies : oui non ne sait pas - céphalées : oui non ne sait pas
 - arthralgies : oui non ne sait pas - douleurs rétro-orbitaires : oui non ne sait pas
 - lombalgies : oui non ne sait pas - autres signes, préciser : _____

Signes de gravité :
 - saignement sévère : oui non ne sait pas - altérations de la conscience : oui non ne sait pas
 - choc : oui non ne sait pas - atteinte cardiaque ou autre organe : oui non ne sait pas

Biologie
 Plaquettes : ≤ 50 000/mm³ 50 000 < plaq. ≤ 100 000/mm³ > 100 000/mm³
 Augmentation de l'hématocrite ≥ 20 % (par rapport normale labo) : oui non ne sait pas

Evolution :
 Hospitalisation : oui non ne sait pas Si oui, durée de l'hospitalisation en jours : _____
 Guérison : oui non ne sait pas Décès : oui non ne sait pas

Exposition dans les 15 jours avant la date de début des signes (plusieurs réponses possibles) :
 Séjour à l'étranger : oui non ne sait pas
 Si oui, préciser le(les) pays : _____ Date de retour : _____
 Séjour dans un département en dehors du département de résidence principale : oui non ne sait pas
 Si oui, préciser le(s) départements : _____ Date de retour au domicile : _____

Déplacement dans les 7 jours après la date de début des signes (période virémique) :
 Séjour dans un département en dehors du département de résidence principale : oui non ne sait pas
 Si oui, préciser le(s) départements : _____

Autre(s) cas dans l'entourage :
 oui non ne sait pas Si oui, combien de cas : _____

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	ARS (signature et tampon)
---	--	----------------------------------

Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R 3113-1, R 3113-2, R 3113-5, D 3113-7 du Code de la santé publique)
 Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire

Annexe 2. Fiche d'information à remplir en cas de Chikungunya. Cerfa, Maladie à déclaration obligatoire.

République française

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	Maladie à déclaration obligatoire Chikungunya Important : tout cas de chikungunya doit être signalé immédiatement par tout moyen approprié (téléphone, télécopie...) au médecin de l'ARS.
---	--	--

Initiale du nom : Prénom : _____ Sexe : M F Date de naissance : _____

Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____

Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____

Sexe : M F Date de naissance : _____ Code postal du domicile du patient : _____

	Date(s)	Nature du prélèvement (sang, LCR, autre)	Résultat(s)		Non faite
			Positif	Négatif	
Sérologie IgM	1 ^{er} prélèvement	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2 ^e prélèvement	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PCR	1 ^{er} prélèvement	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2 ^e prélèvement	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Clinique :

Date du début des signes : _____

Fièvre >38,5 °C : oui non ne sait pas

Douleurs articulaires : oui non ne sait pas

Eruption cutanée : oui non ne sait pas

Autre(s), préciser : _____

Hospitalisation : oui non ne sait pas

Si oui, date d'admission : _____ de sortie : _____

Raisons de l'hospitalisation, préciser : _____

Evolution :

Guérison : oui non ne sait pas

Décès : oui non ne sait pas Si oui, date du décès : _____

Exposition dans les 15 jours avant la date de début des signes (plusieurs réponses possibles) :

Séjour à l'étranger : oui non ne sait pas

Si oui, préciser le(les) pays : _____ Date de retour : _____

Séjour dans un département en dehors du département de résidence principale : oui non ne sait pas

Si oui, préciser le(s) départements : _____ Date de retour au domicile : _____

Déplacement dans les 7 jours après la date de début des signes (période virémique) :

Séjour dans un département en dehors du département de résidence principale : oui non ne sait pas

Si oui, préciser le(s) départements : _____

Autre(s) cas dans l'entourage :

oui non ne sait pas Si oui, combien de cas : _____

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	ARS (signature et tampon) _____ _____
---	--	--

Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R 3113-1, R 3113-2, R 3113-5, D 3113-7 du Code de la santé publique)
 Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire

Annexe 3. Fiche d'information à remplir en cas de Zika. Cerfa, Maladie à déclaration obligatoire.

République française

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	Maladie à déclaration obligatoire Zika Important: cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale. Tout cas de zika doit être signalé immédiatement par tout moyen approprié (téléphone, télécopie...) au médecin de l'ARS.
---	--	--

Initiale du nom : Prénom : _____ Sexe : M F Date de naissance : _____

Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____

Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____

Sexe : M F Date de naissance : _____ Code postal du domicile du patient : _____

Confirmation biologique		Dates	Positif	Négatif	Séro-conversion	Multipli-cation par 4	Non faite	ZIKA <small>Critères de notification RT-PCR Zika positive sur sang, urine ou autre prélèvement (liquide cébro-spinal, liquide amniotique, produits d'avortement...) OU sérologie positive IgM anti-Zika OU séroconversion OU multiplication par 4 du titre des IgG spécifiques</small>
RT-PCR	Nature du ou des prélèvement(s)							
	Sang	__/__/__	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	-	<input type="checkbox"/>	
	Urines	__/__/__	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	-	<input type="checkbox"/>	
IgM	Autres :	__/__/__	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	-	<input type="checkbox"/>	
	Sang	__/__/__	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	-	<input type="checkbox"/>	
IgG	Autres :	__/__/__	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Sang	__/__/__	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Autres :	__/__/__	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Clinique
 Présence de signes cliniques oui non ne sait pas
 Si oui, date de début des signes : __/__/__

Eruption cutanée <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Fièvre >38°5 <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Hyperhémie conjonctivale <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Céphalées <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Arthralgies <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Myalgies <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Douleurs rétro-orbitaires <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Œdèmes des extrémités <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Autre(s), précisez : _____	FORMES COMPLIQUÉES Syndrome de Guillain-Barré <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Paralysie flasque aiguë <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Méningite <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Encéphalite <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Autre(s), précisez : _____
--	--

Pour les femmes enceintes, au moment des signes cliniques, terme en semaine d'aménorrhée (SA) :

Evolution
 Hospitalisation oui non ne sait pas Si oui, du __/__/__ au __/__/__
 Décès Date de décès __/__/__

Femme en âge de procréer, le diagnostic d'infection à virus Zika a-t-il été porté :

- Pendant la grossesse oui non ne sait pas
 si oui, au moment du diagnostic, terme de la grossesse en semaine d'aménorrhée (SA) :
 si oui, des anomalies congénitales ont-elles été identifiées ? oui non ne sait pas
- Lors d'une issue de grossesse
 Avortement spontané (< 22 SA) Nouveau-né sans vie (≥ 22 SA)
 Interruption volontaire de grossesse (< 14 SA) Nouveau-né vivant avec anomalies ou malformations, terme (en SA) :
 Interruption médicale de grossesse, terme (en SA) : Nouveau-né vivant sans anomalies ou malformations, terme (en SA) :

Exposition
 Dans les 15 jours ayant la date de début des signes (plusieurs réponses possibles) :

Séjour à l'étranger : oui non ne sait pas
 Si oui, précisez le(s) pays : _____ Date de retour __/__/__

Séjour dans un département en dehors du département de résidence principale : oui non ne sait pas
 Si oui, précisez le(s) département(s) : _____ Date de retour au domicile __/__/__

Déplacement(s) dans les 7 jours après la date de début des signes (période virémique)
 Séjour dans un département en dehors du département de résidence principale : oui non ne sait pas
 Si oui, précisez le(s) départements :

Autre(s) exposition(s) : sexuelle transfusionnelle autre(s), précisez

Autre(s) cas dans l'entourage : oui non ne sait pas Si oui, combien de cas :

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	ARS (signature et tampon) _____ _____
---	--	--

Maladie à déclaration obligatoire (Art L. 3113-1, R. 3113-1, R. 3113-2, R. 3113-5, D. 3113-7 du Code de la santé publique) - information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 12 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Agence nationale de santé publique (Santé publique France)

Annexe 4. Fiche d'information à remplir en cas d'hépatite A. Cerfa, Maladie à déclaration obligatoire.

République française

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____
---	--

Maladie à déclaration obligatoire **Hépatite aiguë A** N° 12614*02

Important : tout cas d'hépatite A doit être signalé immédiatement par tout moyen approprié (téléphone, télécopie...) au médecin de l'ARS.

Initiale du nom : Prénom : _____ Sexe : M F Date de naissance : _____

Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____

Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____

Sexe : M F Date de naissance : _____ Code postal du domicile du patient : _____

Diagnostic biologique : Réactif : _____

Date du prélèvement IgM VHA positif : _____ Signal échantillon : _____ Seuil de positivité : _____

ALAT (SGPT) : _____ Normale du laboratoire : _____

Clinique :

Présence de symptômes* : oui non ne sait pas
*asthénie, anorexie, fièvre, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée

Ictère : oui non ne sait pas

Si oui, date de début de l'ictère : _____

Hospitalisation : oui non ne sait pas

Hépatite aiguë A
Critères de notification
Présence d'IgM anti-VHA dans le sérum.

Dans les 2 à 6 semaines avant la date de début des symptômes, de l'ictère ou du diagnostic biologique (plusieurs réponses possibles) :

Autre(s) cas d'hépatite A dans l'entourage : oui non ne sait pas

Si oui : famille collectivité d'enfants (crèche, garderie, école, établissement pour personnes handicapées)
 autre(s), préciser : _____

Présence d'un enfant de moins de 3 ans au domicile : oui non ne sait pas

Le cas travaille dans ou fréquente un(e) : - crèche : oui non ne sait pas
 - établissement pour personnes handicapées : oui non ne sait pas

Séjour hors France métropolitaine : oui non ne sait pas

Si oui, préciser le lieu ou le pays : _____

Consommation de fruits de mer en France métropolitaine : oui non ne sait pas

Si oui : - huîtres : oui non ne sait pas
 - autre(s) fruit(s) de mer, préciser : _____

Antécédents vaccinaux :

Le cas est-il vacciné contre l'hépatite A : oui non ne sait pas

Si oui, nombre de doses : _____ Date de la dernière dose : _____

Profession du cas : _____

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	ARS (signature et tampon) _____ _____
---	--	--

Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R 3113-1, R 3113-2, R 3113-5, D 3113-7 du Code de la santé publique)
 Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire

Annexe 6. Épidémiologie des méningites bactériennes selon l'âge (145)

Age	Étiologies principales
Nouveau-né < 3 mois	<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Neisseria meningitis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> Entérobactéries (surtout <i>Escherichia coli</i>)
Nourrisson et enfant de 1-5 ans	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitis</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
Enfant, adolescent et adulte jeune < 24 ans	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitis</i>
Adulte > 24 ans	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitis</i> <i>Listeria monocytogenes</i>

Annexe 7. Fiche pharmacien, du ministère des solidarités et de la santé, concernant la dispensation du Paxlovid® (90)

TRAITEMENT PAR PAXLOVID® EN ACCÈS PRÉCOCE

Prise en charge des patients COVID-19 ou avec symptômes évocateurs et délivrance du traitement

CHEZ QUI PAXLOVID® EST-IL INDIQUÉ EN ACCÈS PRÉCOCE ?

Paxlovid® est indiqué dans le traitement de la COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19.

Selon les recommandations nationales*, le traitement s'adresse :

- aux patients adultes sévèrement immunodéprimés ou présentant une pathologie à très haut risque
- aux patients de + de 65 ans présentant des risques de développer une forme grave de la COVID-19.

QUELLE EST LA POSOLOGIE DE PAXLOVID® ?

La dose recommandée* est de 300 mg de PF-07321332 (2 comprimés roses) + 100 mg de ritonavir (1 comprimé blanc) pris ensemble par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours.

Une adaptation de la dose est indiquée pour les patients insuffisants rénaux modérés, à 150mg de PF-07321332 + 100mg de ritonavir par prise (1 seul comprimé rose et 1 comprimé blanc) chaque 12h pendant 5 jours

CONTRE-INDICATIONS & PRECAUTIONS D'EMPLOI

Liste des interactions médicamenteuses (voir tableaux en annexes)

Pendant la **durée du traitement et les 7 jours suivant** : pour les femmes en âge de procréer, s'assurer de ne pas débuter une **grossesse**, l'**allaitement** doit être interrompu. (rubrique 4.6 du RCP)

Attention, **PAXLOVID® peut réduire l'efficacité de ma contraception hormonale**, j'informe la patiente sur le besoin d'adopter un moyen contraceptif barrière (ex : préservatif) jusqu'au cycle menstruel suivant l'arrêt du traitement.

POUR TOUTE PREMIÈRE DEMANDE D'ACCÈS PRÉCOCE,
Je m'authentifie sur la plateforme www.ap-paxlovid.com via Pro Santé .
Un tutoriel est disponible sur la page d'accueil de la plateforme



Une seule adresse de livraison étant reliée à chaque compte, seules les carte CPS/e-CPS des pharmaciens titulaires ou gérants doivent être utilisées (je ne m'inscris pas si j'exerce dans différents établissements)



Pour toute question, je peux solliciter la cellule Accès Précoce :

Mail : ap-paxlovid@pfizer.com


N° VERT 0805 98 79 49

JEREÇOIS UN PATIENT AVEC DES SYMPTÔMES ÉVOQUEURS DE LA COVID-19 OU AVEC UN TEST POSITIF À LA COVID-19

- Si le patient a des symptômes évocateurs et qu'il n'a pas fait de test diagnostique de la COVID-19, je lui propose d'en faire un afin de gagner du temps.
- Si le patient présente un test positif et si j'ai connaissance de la présence d'un facteur de risque chez ce patient, je l'oriente vers son médecin traitant

* Pour plus d'informations, se référer aux recommandations nationales en termes de stratégie d'utilisation des traitements curatifs de la COVID-19.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3310993/fr/traitement-par-antiviral-des-patients-a-risque-de-forme-grave-de-la-covid-19

- Décision et avis de la HAS, PUT-RD et RCP relatifs à l'autorisation d'accès précoce du PAXLOVID® consultables sur le lien ci-dessous.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3311133/fr/paxlovid-pf-07321332/ritonavir

JEREÇOIS UN PATIENT QUI PRÉSENTE UNE ORDONNANCE* DE PAXLOVID® EN ACCÈS PRÉCOCE

1. Je me connecte à la plateforme dédiée à l'accès précoce de PAXLOVID® via Pro Santé Connect, puis je scanne ou saisis le code barre présent sur l'ordonnance*. Je vérifie que tous les critères d'éligibilité pour la délivrance de PAXLOVID® sont respectés et je saisis toutes les informations demandées.

2. Avant de passer la commande sur la plateforme, je vérifie que le patient :

- est en possession d'un résultat de test COVID-19 positif (PCR ou antigénique réalisé sous le contrôle d'un professionnel de santé).
- pourra bénéficier du traitement au plus tard dans les 5 jours après le début des symptômes.
- ne présente pas de risque d'interaction médicamenteuse majeure ou contre-indiquée (voir interactions médicamenteuses)

! Les livraisons effectuées par les dépositaires SpF sont possibles du lundi au samedi, mais pas les dimanches ni les jours fériés. Les informations sur les horaires limites de livraison sont mis à disposition sur la plateforme de commande

3. Lors de la commande, si toutes les conditions sont remplies :

- Je valide la commande sur la plateforme, un email sera automatiquement envoyé à Santé Publique France
- À réception du médicament :
 - je repère le n° d'identification du patient* sur l'étiquette du colis (surligné en jaune sur l'étiquette ci-contre) et je l'inscris sur la boîte de traitement,
 - je contacte immédiatement le patient pour l'informer que le traitement est disponible afin qu'il puisse l'initier sans délai et au plus tard dans les 5 jours suivant l'apparition des premiers symptômes.
 - Je me connecte à la plateforme, je scanne le code barre* de l'ordonnance ou du bordereau de commande afin de reporter les informations du traitement qui sera délivré au patient (Date d'exp., numéro de lot et de série)



4. Lors de la délivrance :

- Je vérifie que les symptômes du patient ont débuté il y a 5 jours ou moins.
- Je m'assure que le patient dispose de toutes les informations nécessaires pour la bonne administration du traitement (y compris la notice du produit), à savoir :
 - démarrer le traitement le plus tôt possible,
 - respecter strictement la posologie de **300 mg de PF-07321332 (1 ou 2 comprimés roses) + 100 mg de ritonavir (1 comprimé blanc)** à prendre par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours. Cette posologie peut être modifiée par le médecin en cas d'insuffisance rénale.
 - la conduite à tenir en cas de survenue d'effets indésirables ou de question sur le médicament
- Je m'authentifie, scanne le code barre* et renseigne la date de délivrance du traitement ainsi que le numéro de lot de la boîte délivrée au patient dans la plateforme.
- Si la délivrance n'a pas eu lieu, je mentionne cette information sur le formulaire patient et conserve le médicament dans les conditions définies pour un autre patient. Je mentionne les informations du traitement qui sera dispensé (Date d'exp., Numéro de lot et de série) le numéro du conditionnement sur le formulaire du prochain patient.

* Sur chaque ordonnance de PAXLOVID® en accès précoce figure un code barre et le numéro permettant l'identification de la prescription pour un patient donné







Je déclare sans délai tout effet indésirable via le système national de déclaration et le réseau des CRPV : www.signalement-sante.gouv.fr

Annexe 9. Vaccination contre la fièvre jaune et la rougeole des personnes immunodéprimées ou aspléniques (122)

Type d'immunodépression	Vaccination contre la fièvre jaune ou la rougeole
<p>Personnes vivant avec le VIH</p> <p>Personnes transplantées d'organe solide</p> <p>Personnes greffées de cellules souches hématopoïétiques (GSH)</p> <p>Personnes traitées par chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne</p> <p>Personnes traitées par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccination contre-indiquée si : CD4 <25% (enfants âgés de moins de 12 mois) CD4 <20% (enfants entre 12 et 35 mois) CD4 <15% (enfants entre 36 et 59 mois) ou CD4 <200/mm³ (enfants âgés de plus de 5 ans et adultes). • En attente de transplantation : pas de contre-indication en l'absence de traitement immunosuppresseur. La vaccination est à effectuer 2 à 4 semaines avant la transplantation et au moins 10 jours avant le départ en zone d'endémie. • Après transplantation : la vaccination est contre-indiquée. • Vaccination contre-indiquée au moins 2 ans après la greffe et tant que dure le traitement immunosuppresseur. • Vaccination contre-indiquée au cours de la chimiothérapie et dans les 6 mois qui suivent. • Vaccination contre-indiquée. La vaccination est à réaliser si possible avant la mise en route du traitement. Après l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur, d'une biothérapie ou d'une corticothérapie à dose immunosuppressive (cf. ci-dessous), le délai à respecter pour l'administration d'un vaccin vivant est variable. Il est au minimum de 3 mois (6 mois après un traitement par rituximab). Chez une personne traitée par corticothérapie, la dose et la durée au-delà desquelles l'administration d'un vaccin vivant est contre indiquée sont les suivantes : <ul style="list-style-type: none"> – Chez l'adulte : 10 mg d'équivalent-prednisone par jour, depuis plus de deux semaines. – Chez l'enfant : 2 mg/kg d'équivalent-prednisone par jour - et au-delà de 20 mg par jour chez les enfants de plus de 10 kg, depuis plus de deux semaines. – Les « bolus » de corticoïdes (0,5 g à 1g/jour pendant 3 jours) contre-indiquent l'administration d'un vaccin vivant durant les trois mois qui suivent.
<p>Personnes aspléniques ou hypospléniques</p> <p>Personnes présentant des déficits immunitaires primitifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Déficit immunitaire commun variable (DICV) • Maladie de Bruton • Déficit en sous-classe d'IgG • Déficit immunitaire combiné sévère • Déficit immunitaire combiné partiel (Syndromes de Job-Buckley, de Wiskott-Aldrich, de di George, ataxie télangiectasie) 	<p>Pas de contre-indication.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaccination contre-indiquée. La vaccination est possible chez les personnes présentant un déficit isolé en IgA.

Annexe 10. Schéma vaccinal en fonction de l'âge (129)

*liste sur www.solidarites-sante.gouv.fr/publics-prioritaires-vaccin-covid-19

 La vaccination POUR LE GRAND PUBLIC		 Mon âge	 Ma situation	 Janssen ou AstraZeneca	 Pfizer-BioNTech	 Moderna
0 à 4 ans inclus				Mon enfant ne peut pas se faire vacciner		
5 à 11 ans inclus	Quelle que soit la situation de mon enfant →				✓ <ul style="list-style-type: none"> • Médecin traitant ou pédiatre (ou autre spécialiste) • Sur son lieu de soin • Centre de vaccination avec ligne pédiatrique (doses pédiatriques spécialement destinées aux enfants) 	
12 à 17 ans inclus	Quelle que soit la situation de mon enfant →				✓ <ul style="list-style-type: none"> • Médecin traitant (généraliste ou spécialiste) • À l'école/Son lieu d'apprentissage • Pharmacie • Cabinet infirmier ou sage-femme • Chirurgien-dentiste • Laboratoire de biologie médicale • Centre de vaccination • Son lieu de soin 	
18 à 29 ans inclus	Quelle que soit ma situation →				✓ <ul style="list-style-type: none"> • Médecin traitant (généraliste ou spécialiste) • Médecin du travail/Service de santé universitaire • Pharmacie • Cabinet infirmier ou sage-femme • Chirurgien-dentiste • Laboratoire de biologie médicale • Centre de vaccination • Mon lieu de soin 	
30 à 54 ans inclus	Quelle que soit ma situation →				✓ <ul style="list-style-type: none"> • Médecin traitant (généraliste ou spécialiste) • Médecin du travail/Service de santé universitaire • Pharmacie • Cabinet infirmier ou sage-femme • Chirurgien-dentiste • Laboratoire de biologie médicale • Centre de vaccination • Mon lieu de soin 	✓ <ul style="list-style-type: none"> • Médecin traitant (généraliste ou spécialiste) • Médecin du travail/Service de santé universitaire • Pharmacie • Cabinet infirmier ou sage-femme • Chirurgien-dentiste • Laboratoire de biologie médicale • Centre de vaccination • Mon lieu de soin
55 ans et plus	Quelle que soit ma situation →		✓ <ul style="list-style-type: none"> • Médecin traitant (généraliste ou spécialiste) • Médecin du travail • Pharmacie • Cabinet infirmier ou sage-femme • À domicile • Mon lieu de soin <p><small>(Si la première dose a été réalisée avec Janssen ou AstraZeneca, la seconde dose doit être réalisée avec un vaccin à ARNm)</small></p>	✓ <ul style="list-style-type: none"> • Mon lieu d'hébergement (EHPAD, USLD, résidence autonomie) • Médecin traitant (généraliste ou spécialiste) • Médecin du travail • Pharmacie • Cabinet infirmier ou sage-femme • Chirurgien-dentiste • Laboratoire de biologie médicale • Centre de vaccination 	✓ <ul style="list-style-type: none"> • Mon lieu d'hébergement (EHPAD, USLD, résidence autonomie) • Médecin traitant (généraliste ou spécialiste) • Médecin du travail • Pharmacie • Cabinet infirmier ou sage-femme • Chirurgien-dentiste • Laboratoire de biologie médicale • Centre de vaccination 	

N.B. :

- Les personnes ayant déjà eu le Covid-19 ne reçoivent qu'une seule injection, sur la base d'un justificatif (test PCR ou antigénique ou résultat de sérologie positif de plus de 2 mois).
- La vaccination des femmes enceintes est recommandée dès le premier trimestre.

Pour connaître la liste des situations particulières et toutes les modalités de vaccination, rendez-vous sur :
www.solidarites-sante.gouv.fr/publics-prioritaires-vaccin-covid-19

version : 22 décembre 2021

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.

Fièvre au retour d'un pays en zone d'endémie : prise en charge et implication du pharmacien d'officine

Les voyageurs sont, fréquemment, soumis à divers problèmes de santé. La fièvre est l'un des principaux symptômes contractés lors d'un voyage en zone d'endémie. Elle peut être d'origine parasitaire, virale ou bactérienne. Les risques varient selon la destination, les conditions de séjour, la durée, les activités effectuées pendant le voyage, et les moyens de prévention mis en place.

Le pharmacien d'officine a un rôle prépondérant d'abord dans la prévention afin d'anticiper au mieux toute maladie fébrile d'importation. Ces moyens de précaution comprennent les différentes vaccinations obligatoires et recommandées selon les pays, la chimioprophylaxie antipaludique, les mesures de préventions personnelles antivectorielle, les règles d'hygiène indispensables, et la composition d'une trousse à pharmacie. Même si un grand nombre de voyages se déroule sans incident, une information précise aux voyageurs ainsi que ces différentes méthodes de prévention permettent de réduire significativement l'incidence de ces maladies.

Au retour de voyage, le pharmacien d'officine orientera au mieux son patient vers une consultation médicale. Pour certaines infections, pouvant engager le pronostic vital, telle que le paludisme, la prise en charge doit être urgente. À la suite d'un examen clinique complet et d'un interrogatoire précis sur l'historique du voyage, la maladie fébrile pourra alors être rapidement diagnostiquée et soignée.

Mots-clés : fièvre, voyageurs, officine, prévention, chimioprophylaxie

Fever on return from an endemic country: management and involvement of the pharmacist

Travellers are frequently subject to various health problems. Fever is one of the main symptoms of travel to endemic areas. It can be of parasitic, viral or bacterial origin. The risks vary according to the destination, the conditions of stay, the duration, the activities carried out during the trip, and all prevention methods put in place.

The pharmacist has a major role to play in prevention in order to anticipate any febrile import disease. These precautionary measures include the various compulsory and recommended vaccinations depending on the country, anti-malarial chemoprophylaxis, personal anti-viral preventive measures, essential hygiene rules, and the composition of a first-aid kit. Even if a large number of trips are made without incident, accurate information to travellers and these different prevention methods can significantly reduce the incidence of these diseases.

When returning from a trip, the pharmacist will refer the patient to a medical consultation. For some infections, which can be life-threatening, such as malaria, treatment must be urgent. Following a complete clinical examination and a precise questioning of the travel history, the febrile disease can be quickly diagnosed and treated.

Keywords : fever, travellers, pharmacy, prevention, chemoprophylaxis

