

Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 novembre 2023

Par

Louise MARÉCHAL

Née le 25 novembre 1999 à Saint-Doulchard (18)

Le paludisme, entre prévention, traitements prophylactiques et curatifs

Thèse dirigée par M. Bertrand COURTIOUX

Examineurs :

Mme Christelle POUGET, Professeur des Universités
Mme Amélie BONAUD, Maitre de Conférences des Universités
M. Bertrand COURTIOUX, Professeur des Universités
Mme Anne-Laure BEL, Docteur en Pharmacie

Président du jury
Juge
Juge
Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 novembre 2023

Par Louise MARÉCHAL

Née le 25 novembre 1999 à Saint-Doulchard (18)

**Le paludisme, entre prévention, traitements prophylactiques et
curatifs**

Thèse dirigée par M. Bertrand COURTIOUX

Examineurs :

Mme Christelle POUGET, Professeur des Universités
Mme Amélie BONAUD, Maître de Conférences des Universités
M. Bertrand COURTIOUX, Professeur des Universités
Mme Anne-Laure BEL, Docteur en Pharmacie

Président du jury
Juge
Juge
Juge



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} septembre 2023

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, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
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. 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

Mme POUGET Christelle Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. TROUILLAS Patrick Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Élise (*) Pharmacologie

M. JOST Jérémy Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Émilie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

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

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

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 DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

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)

Professeur associé en service temporaire

M. FOUGÈRE Édouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
---------------------------	-------------------------------------------------------

Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques

Mme MARCELLAUD Élodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	-------------------------------------------------------

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

M. DELMON Cédric	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. HAMION Guillaume	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie
Mme SONDA Amar	Chimie analytique et bromatologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Remerciements

Je tiens à remercier l'ensemble des membres de mon jury,

Madame Christelle POUGET, merci d'avoir accepté de présider ce jury et pour le temps que vous consacrez à mon travail. Merci pour les enseignements que vous nous avez dispensés pendant ces quelques années d'études.

Madame Amélie BONAUD, je vous remercie d'être présente aujourd'hui et de m'accorder votre temps pour faire partie de ce jury.

Madame Anne-Laure BEL, merci d'être présente aujourd'hui, merci pour l'accompagnement depuis la troisième année et pour la confiance que vous m'accordez depuis le début, je vous en suis très reconnaissante. J'attends avec impatience que les projets futurs se concrétisent.

Monsieur Bertrand COURTIoux, je vous remercie d'avoir dirigé cette thèse, merci pour le temps que vous y avez consacré. Je vous remercie également pour votre bienveillance et la transmission de vos cours qui m'ont permis d'apprécier la parasitologie.

Je remercie toutes les pharmacies où j'ai pu faire un stage ou travailler pendant mes études : la pharmacie Buchet (anciennement), la pharmacie Bel, la pharmacie des Pijolins, la pharmacie du Val d'Auron, la pharmacie d'Asnières, la pharmacie Saint-Bonnet, la pharmacie Paul-Hazard Nanty ainsi que la pharmacie Daron. Je remercie toutes les personnes, pharmaciens titulaires ainsi que leurs équipes officinales, que j'ai pu croiser pendant mon cursus, pour leur partage d'expérience, leur accueil et leur bienveillance.

Je remercie ma famille,

A **mes parents**, un simple merci ne suffirait pas. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, depuis petite et encore maintenant. Merci de m'avoir toujours soutenue pendant ces études, dans les bons comme dans les moins bons moments, je vous en serai toujours reconnaissante. C'est aussi grâce à vous que je peux faire ce que je souhaite. Je vous aime très fort.

A **mes grands-parents**, merci à vous pour tous les bons souvenirs, les bons petits plats et les nombreux trajets en voiture pour aller à la musique ou ailleurs. Une pensée particulière pour ma mamie Brigitte qui serait fière de voir le chemin que j'ai parcouru.

A mon frère **Clément**, et ma sœur **Valentine**, merci à vous deux pour la complicité que nous avons. Merci pour les rires et parfois les disputes. Je vous aime fort tous les deux.

A ma tante **Sylvaine** et mes oncles **Damien** et **Antoine**, merci à vous d'être présents et de me suivre de près ou de loin.

A mon cousin **Maxime**, tu liras peut-être toutes ces lignes plus grand, en attendant je suis heureuse de te voir grandir.

A mes cousins-faux cousins, **les familles CARETTE** et **MARTIN**, merci pour tous les souvenirs de vacances à la montagne ou à la mer, les sorties au Pal, les 14 juillet et son célèbre feu de joie que je garde en mémoire. A toi **Manoé**, à nos périples londoniens que l'on ne risque pas d'oublier, merci d'être la personne que tu es.

Je remercie mes amies,

A mes quatre rats, **Agathe, Camille, Karine** et **Léonie**, merci d'être présentes depuis ces nombreuses années. Malgré la distance qui nous sépare toutes, les retrouvailles sont toujours les mêmes. Vous êtes et serez toujours un précieux soutien. J'ai hâte de découvrir nos prochaines aventures... en Norvège ?

A **Nissryne**, merci d'être là depuis le lycée, merci pour les fous rires au lancer de haches ou au karaoké avec **Marie**. Merci pour les beaux souvenirs partagés au Maroc.

A mes amies pharmaciennes, **Camille**, notre colocation pendant ces quatre années restera parmi mes meilleurs souvenirs de ces études, merci d'avoir été présente au quotidien. **Léa**, notre rencontre en P2 a fait de nous un binôme et plutôt un trinôme ! Je te remercie pour tous les moments passés avec toi « ma jumelle ». **Lucie**, merci pour les rires et les nombreuses références que nous partageons ensemble. **Mélanie**, merci à toi pour les jolis souvenirs que je garde. A toutes les quatre, j'espère que les années ne nous éloigneront pas et que nous continuerons à nous retrouver ici ou ailleurs.

Je tiens à remercier **Amélie, Aurélia** et **Lou-Anne** pour ces années partagées sur les bancs de la fac et autour des soirées crêpes, raclette, risotto et autres bons petits plats.

A mon **orchestre d'harmonie**, merci à chacun d'entre vous pour votre bonne humeur. Les répétitions et concerts m'ont aussi permis de m'évader pendant les études.

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/>



Liste des abréviations

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel

AAP : Autorisation d'Accès Précoce

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AQUAMAT : African Quinine Artesunate Malaria Treatment

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AVK : Anti-Vitamine K

CDC : Center for Disease Control and Prevention

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

DEET : Diéthyltoluamide ou N,N-diéthyl-m-toluamide

DHA : Dihydroartémisinine

ECG : Électrocardiogramme

EHD : Éthylhexanediol

FiO₂ : Fraction inspirée en oxygène

G6PD : Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase

GSK : GlaxoSmithKline

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

HLA : Human Leukocyte Antigen

HRP2 : Histidine Rich Protein-2

IC : Intervalle de confiance

INR : International Normalized Ratio

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IV : Intra-veineuse

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P. : *Plasmodium*

PaO₂ : Pression partielle de l'oxygène

PAS : Pression Artérielle Systolique

PCR : Polymerase Chain Reaction

pLDH : Lactates déshydrogénases

PMD : Para-menthane-3,8 diol

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SEAQUAMAT : South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial

SII : Serum Institute of India

TDR : Test de Diagnostic Rapide

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VU : Valeur Usuelle

Table des matières

Introduction.....	17
I. Le paludisme	18
I.1. Historique.....	18
I.2. Caractéristiques du parasite.....	19
I.3. Les différentes espèces	19
I.3.1. <i>Plasmodium falciparum</i>	19
I.3.2. <i>Plasmodium vivax</i>	20
I.3.3. <i>Plasmodium malariae</i>	20
I.3.4. <i>Plasmodium ovale</i>	20
I.3.5. <i>Plasmodium knowlesi</i>	21
I.4. Vecteur.....	21
I.5. Répartition géographique en fonction de chaque espèce du parasite	23
I.5.1. <i>Plasmodium falciparum</i>	23
I.5.2. <i>Plasmodium vivax</i>	24
I.5.3. <i>Plasmodium malariae</i>	24
I.5.4. <i>Plasmodium ovale</i>	25
I.5.5. <i>Plasmodium knowlesi</i>	25
I.5.6. Zones exemptes de paludisme.....	25
I.6. Cycle de développement du parasite.....	26
I.6.1. Chez l'Homme	27
I.6.2. Chez l'anophèle femelle	28
I.6.3. Modalités de transmission	29
I.7. Immunologie	29
I.7.1. Particularités épidémiologiques.....	29
I.7.2. Zones épidémiologiques.....	29
I.7.3. Immunité naturelle	30
I.7.4. Immunité acquise.....	30
I.8. Physiopathologie	30
I.8.1. Le sang	30
I.8.2. La rate	30
I.8.3. Le foie	31
I.8.4. Accès palustre simple de l'adulte	31
I.8.4.1. Incubation.....	31
I.8.4.2. Invasion	31
I.8.5. Accès palustre simple de l'adulte avec fièvre périodique	31
I.8.6. Accès palustre compliqué.....	32
I.8.7. Forme clinique chez l'enfant.....	35
I.8.8. Forme clinique chez la femme enceinte.....	35
I.8.9. Forme clinique particulière : le paludisme viscéral évolutif.....	35
I.8.10. Forme clinique particulière : la fièvre bilieuse hémoglobinurique.....	36
I.9. Diagnostic.....	36
I.9.1. Objectifs du diagnostic.....	36
I.9.2. Éléments cliniques	36
I.9.3. Éléments biologiques.....	37
I.9.3.1. Thrombopénie	37

I.9.3.2. Anémie	37
I.9.4. Diagnostic biologique direct.....	37
I.9.4.1. Goutte épaisse	37
I.9.4.2. Frottis mince.....	38
I.9.4.3. Autres techniques	38
I.9.4.3.1. Tests de diagnostic rapide (TDR)	38
I.9.4.3.2. Biologie moléculaire	39
I.9.5. Diagnostic biologique indirect.....	40
II. Traitements curatifs.....	41
II.1. Objectifs de la prise en charge.....	41
II.2. Prise en charge	41
II.2.1. Critères permettant une prise en charge ambulatoire	42
II.2.2. Signes de gravité	43
II.3. Molécules disponibles	43
II.3.1. Artésunate.....	43
II.3.1.1. Mécanisme d'action de l'artésunate	44
II.3.1.2. Contre-indication à l'artésunate.....	44
II.3.1.3. Efficacité et tolérance de l'artésunate.....	44
II.3.1.3.1. Essai SEAQUAMAT	44
II.3.1.3.2. Essai AQUAMAT	46
II.3.2. Artéméther-Luméfantrine.....	48
II.3.2.1. Contre-indications à l'artéméther-luméfantrine	49
II.3.3. Arténimol-Pipéraquline	49
II.3.3.1. Contre-indications à l'arténimol-pipéraquline.....	51
II.3.4. Atovaquone-Proguanil	52
II.3.5. Quinine.....	54
II.3.5.1. Contre-indications avec la quinine.....	57
II.3.6. Primaquine	57
II.3.6.1. Contre-indications à la primaquine	59
II.3.7. Méfloquine	59
II.4. Cas particuliers.....	62
II.4.1. Paludisme à <i>Plasmodium falciparum</i> et situation de précarité	62
II.4.2. Chez l'enfant et le nourrisson	63
II.4.3. Chez la femme enceinte.....	63
III. Traitements prophylactiques.....	64
III.1. Objectifs de la prise en charge.....	64
III.2. Prise en charge	64
III.3. Molécules disponibles en chimioprophylaxie.....	65
III.3.1. Atovaquone-Proguanil	65
III.3.2. Doxycycline.....	67
III.3.3. Méfloquine	68
III.3.4. Chloroquine.....	70
III.4. Cas particuliers.....	71
III.4.1. Chez l'enfant.....	71
III.4.2. Chez la femme en âge de procréer, pendant la grossesse et l'allaitement	71
III.4.3. Chez la personne âgée	72
III.4.4. En fonction de la durée du séjour.....	73

III.4.4.1. En cas de longs séjours.....	73
III.4.4.2. En cas de courts séjours en zone à faible risque et de courts séjours répétés	73
III.4.4.3. Le traitement présomptif	73
III.4.5. Au temps de la COVID-19	74
IV. Mesures de prévention	75
IV.1. Prévention individuelle	75
IV.1.1. Protection contre les piqûres.....	75
IV.1.1.1. Répulsifs cutanés	76
IV.1.1.1.1. Produits à base de DEET et d'IR3535	77
IV.1.1.1.2. Produits à base d'icaridine et d'huile d' <i>Eucalyptus citriodora</i> hydratée et cyclisée	77
IV.1.1.1.3. Autres produits et bon usage des répulsifs cutanés	78
IV.1.1.2. Insecticides destinés aux tissus	78
IV.2. Conseils aux délivrances apportées par le pharmacien d'officine	79
IV.3. A propos de l' <i>Artemisia</i>	80
IV.4. Vaccins.....	80
IV.4.1. Vaccin RTS,S/AS01 - MOSQUIRIX®	80
IV.4.2. Vaccin R21/Matrix-M.....	82
Conclusion.....	85
Références bibliographiques	86
Serment De Galien.....	92

Table des illustrations

Figure 1 : Alphonse Laveran (6)	18
Figure 2 : Ronald Ross en 1899 (7).....	18
Figure 3 : Anophèle (<i>Anopheles dirus</i>) femelle en train de prendre son repas sanguin (15).	22
Figure 4 : Répartition géographique de <i>P. falciparum</i> avec les principaux foyers.....	23
Figure 5 : Répartition géographique de <i>P. vivax</i> avec les principaux foyers	24
Figure 6 : Répartition géographique de <i>P. malariae</i> avec les principaux foyers	24
Figure 7 : Répartition géographique de <i>P. ovale</i> avec les principaux foyers.....	25
Figure 8 : Répartition géographique de <i>P. knowlesi</i> avec les principaux foyers (12).....	25
Figure 9 : Cycle de développement de <i>Plasmodium</i> (17)	27
Figure 10 : Observation microscopique de <i>Plasmodium falciparum</i> par la technique de la goutte épaisse (12).....	37
Figure 11 : Observation microscopique de trophozoïtes de <i>P. falciparum</i> par la technique du frottis mince (22).....	38
Figure 12 : Arbre décisionnel de la prise en charge du paludisme (24)	42
Figure 13 : Schéma expliquant les choix des profils des sujets pour l'essai SEAQUAMAT (30)	45
Figure 14 : Résultats de l'essai SEAQUAMAT (30)	46
Figure 15 : Critères d'éligibilité et sélection des patients pour l'essai AQUAMAT (31)	47
Figure 16 : Recommandations pour la prophylaxie du paludisme (25)	65

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification du genre <i>Plasmodium</i> (8).....	19
Tableau 2 : Critères de gravité dans le cas de paludisme grave d'importation à <i>Plasmodium falciparum</i> chez l'adulte (12)	33
Tableau 3 : Critères de gravité dans le cas de paludisme grave d'importation à <i>Plasmodium falciparum</i> chez l'enfant (12)	34
Tableau 4 : Posologies recommandées du RIAMET® en cas d'accès palustre non compliqué (34)	48
Tableau 5 : Posologies recommandées de l'EURARTESIM® adaptées en fonction du poids du patient (36)	50
Tableau 6 : Posologies recommandées de la MALARONE® pour le traitement curatif de l'accès palustre non compliqué à <i>P. falciparum</i> (40)	53
Tableau 7 : Posologies recommandées pour la spécialité QUINIMAX® en comprimés pour le traitement curatif d'un accès palustre simple (46)	55
Tableau 8 : Posologies recommandées pour la spécialité QUINIMAX® par voie injectable dans le traitement de l'accès palustre simple (47)	56
Tableau 9 : Posologies recommandées pour la Primaquine Sanofi 15 mg en comprimé (49)	58
Tableau 10 : Posologies recommandées du LARIAM® dans le traitement curatif d'un accès palustre simple (50)	60
Tableau 11 : Traitements curatifs antipaludiques présomptifs envisageables chez l'adulte (25)	74
Tableau 12 : Moyens de prévention disponibles contre les piqûres de moustique (3,39)	76
Tableau 13 : Principaux résultats d'efficacité du vaccin RTS,S/AS01 lors des essais cliniques de phase III (70)	81
Tableau 14 : Résultats obtenus des trois groupes de 14 jours jusqu'à 12 mois après la dose de rappel (74)	83

Introduction

Le paludisme est une infection causée par un parasite du genre *Plasmodium* qui touche une centaine de pays dans le monde. Plusieurs espèces de ce parasite sont mises en cause et peuvent transmettre la maladie : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. knowlesi* et *P. malariae* par exemple. Ce parasite est transmis par l'intermédiaire d'un vecteur qui est un moustique appartenant au genre *Anopheles*. (1)

Environ la moitié de la population mondiale était exposée au risque de paludisme en 2021. Toujours en 2021, le nombre de cas de paludisme dans le monde était estimé à 247 millions. Le nombre de décès causé par le paludisme est estimé à 619 000 dans le monde cette même année. Les trois quarts des décès concernent des enfants de moins de 5 ans. Certaines régions sont plus à risque de transmission de ce parasite. C'est le cas notamment de la région africaine. En 2021, ont été recensés 95% des cas de paludisme dans la région africaine et 96% des décès imputables au paludisme concernaient également la région africaine. C'est pourquoi le paludisme est responsable d'une importante mortalité infantile et est un problème majeur de santé publique. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a fixé un objectif de diminuer de 40% l'incidence globale et le taux de mortalité en 2020 par rapport à l'année 2015. Cet objectif n'a pas été atteint avec 0% de diminution. (2,3)

Les symptômes peuvent être divers selon le patient : fièvre, frissons, céphalées, ou encore convulsions, Ils peuvent être bénins ou engager le pronostic vital du patient. Une prise en charge rapide et adaptée doit être mise en place le plus rapidement possible. Les accès palustres peuvent être simples ou compliqués selon le profil du patient et sont souvent compliqués chez les enfants, les femmes enceintes et les voyageurs notamment...

Pour éviter cela, des traitements préventifs appelés « chimioprophylaxies antipaludiques » sont prescrits et sont à débiter avant le départ, à poursuivre pendant ainsi qu'au retour du séjour. Les modalités de prise de ce type de traitement dépendent de la molécule choisie et du profil du patient. Ces traitements sont prescrits par un médecin en respectant les recommandations en vigueur. La chimioprophylaxie antipaludique est le moyen de prévention le plus efficace et se justifie lorsque les bénéfices apportés par ce traitement sont supérieurs aux effets indésirables pouvant survenir. Ces traitements ne substituent pas aux mesures de protection personnelle à type de port de vêtements longs, de mise en place de moustiquaires imprégnées d'insecticides ou encore d'utilisation de répulsifs contre les moustiques. Ces mesures permettent également de lutter contre les autres risques liés aux arthropodes. La lutte antivectorielle représente une stratégie indispensable dans la lutte contre le paludisme. Les voyageurs doivent être informés de la nécessité de signaler la présence d'un séjour en zone d'endémie palustre à tout professionnel de santé si le patient consulte pour une fièvre dans les trois mois suivant son retour. (2,3)

I. Le paludisme

I.1. Historique

Le paludisme est une infection ancienne avec une longue histoire remontant à plusieurs milliers d'années. En effet, plusieurs écrits de l'Égypte ancienne rapportent la présence de maladies avec des symptômes tels que : de la fièvre, des frissons et une augmentation du volume de la rate. Autrefois, cette maladie était associée aux terrains marécageux. C'est pourquoi l'étymologie même du paludisme y est reliée. Le paludisme vient de « palus » qui signifie marécage en latin. L'autre nom de cette maladie est aussi « Malaria », une dénomination italienne qui a été adoptée par les anglophones et qui se réfère aux miasmes auxquels on attribuait les fièvres autrefois. (4)

Le paludisme est une maladie due à plusieurs espèces de parasites du genre *Plasmodium*. Ces parasites sont des protozoaires hématozoaires identifiés par Alphonse Laveran, médecin militaire et chercheur pasteurien français, en 1880. Sa découverte fut récompensée en 1907 par le prix Nobel de médecine. (5)



Figure 1 : Alphonse Laveran (6)

Ce n'est que le 20 août 1897, que Ronald Ross un médecin britannique fit une découverte historique. Il disséqua le tissu de l'estomac d'un moustique *Anopheles* qui avait préalablement piqué un patient atteint du paludisme. Dans l'analyse de ce tissu, il trouva les parasites du paludisme et permit ainsi de prouver le lien entre l'anophèle et la transmission de la maladie chez l'Homme. En 1902, ce médecin reçoit le prix Nobel de médecine pour ses travaux sur le paludisme. (7)



Figure 2 : Ronald Ross en 1899 (7)

I.2. Caractéristiques du parasite

Tableau 1 : Classification du genre *Plasmodium* (8)

Règne	Chromista
Sous-règne	Harosa
Infra-règne	Alveolata
Phylum	Myzozoa
Sous-phylum	Apicomplexa
Infra-phylum	Sporozoa
Classe	Aconoidasida
Ordre	Haemospororida
Famille	Plasmodiidae
Genre	<i>Plasmodium</i>
Espèces	<i>falciparum, knowlesi, malariae, ovale, vivax</i>

Le *Plasmodium* est un parasite hématozoaire : c'est un parasite des cellules sanguines ou érythrocytes. L'infection se fait à la suite d'une piqûre d'un anophèle femelle parasité où des sporozoïtes sont transmis au sujet piqué. Cette maladie fait partie de la liste des maladies à déclaration obligatoire selon l'article L-3113-1 du Code de la Santé Publique. (9) En effet, il est obligatoire pour les médecins de déclarer le paludisme autochtone¹ ainsi que les cas de paludisme d'importation dans les départements d'outre-mer aux autorités sanitaires de leur lieu d'exercice. (11)

I.3. Les différentes espèces

I.3.1. *Plasmodium falciparum*

C'est l'espèce la plus répandue sur le globe terrestre. Elle est responsable de la majorité des formes cliniques graves et potentiellement mortelles. Cette souche est dite cosmopolite dans les régions inter-tropicales. La transmission a lieu tout au long de l'année, à la condition que la température soit supérieure à 18°C. En France, il s'agit de l'espèce la plus fréquemment rencontrée avec près de 90% des cas de paludisme d'importation. Ces cas se déclarent dans les deux mois suivant le retour de la zone d'endémie.

La période d'incubation de cette espèce dure entre 7 à 12 jours. (12)

Le cycle parasitaire du *P. falciparum* dure environ 50 jours. Cette espèce ne donne pas d'hypnozoïtes au niveau du foie, c'est pour cela qu'avec *P. falciparum* il n'y a pas de risque de reviviscence.

¹ Paludisme autochtone : cas transmis sur le territoire français métropolitain via une piqûre d'anophèle autochtone ou importé. (10)

La durée des phases de cette espèce :

- schizogonie pré-érythrocytaire : 5,5 jours ;
- schizogonie érythrocytaire : 48 heures ;
- et le cycle sporozoïque dure environ 15 jours à condition que la température soit supérieure à 18°C.

Le parasite va attaquer toutes les hématies qu'elles soient jeunes ou en fin de vie.

I.3.2. *Plasmodium vivax*

Nous retrouvons cette espèce en Amérique du Sud et en Asie principalement. Elle est la 2^{ème} espèce la plus retrouvée dans le monde. Très rarement observée en Afrique, puisque la population africaine n'exprime pas un certain facteur protéique, qui se situe à la surface des globules rouges, aidant le parasite à envahir les hématies. Cette population est dite Duffy-négatif, l'espèce *P. vivax* ne peut donc pas pénétrer à l'intérieur de leurs hématies. Lorsque la température descend en-dessous des 15°C, la transmission n'a pas lieu. (12)

La période d'incubation minimale est de 11 à 15 jours, mais peut durer jusqu'à 2 mois. Avec *P. vivax*, nous pouvons observer des accès de reviviscence, c'est-à-dire des rechutes, qui sont dus à la présence des hypnozoïtes dans l'organisme. Ces rechutes peuvent avoir lieu jusqu'à 4 ans après la primo-infection. (12)

La durée des phases de cette espèce :

- schizogonie pré-érythrocytaire : 8 jours minimum ;
- schizogonie érythrocytaire : 48 heures ;
- et le cycle sporozoïque dure environ 12 jours.

Le parasite va s'attaquer à de jeunes hématies principalement.

I.3.3. *Plasmodium malariae*

Cette espèce est répartie de manière sporadique sur le globe terrestre, elle est retrouvée sur trois continents et touche seulement quelques foyers. La durée d'incubation est un peu plus longue pour cette espèce : elle dure entre 15 et 21 jours. Sa particularité est que *P. malariae* peut entraîner, en l'absence de traitement initial, des recrudescences très tardives pouvant aller jusqu'à 20 ans après le retour de la zone d'endémie. (12)

La durée des phases de cette espèce :

- schizogonie pré-érythrocytaire : 15 jours minimum ;
- schizogonie érythrocytaire : 72 heures ;
- et le cycle sporozoïque dure entre 3 à 4 semaines.

Les hématies qui vont être contaminées par le parasite vont être plutôt âgées.

I.3.4. *Plasmodium ovale*

Cette espèce sévit en Afrique centrale et de l'Ouest ainsi que dans certaines régions du Pacifique.

La période d'incubation dure au minimum 15 jours mais peut aller jusqu'à plusieurs mois. Nous pouvons retrouver des rechutes tardives, jusqu'à 5 ans après la primo-infection. Ces rechutes sont dues aux hypnozoïtes présents au niveau du foie dans l'organisme. L'espèce *P. ovale* a été découverte plus récemment et il est dit qu'elle remplace l'espèce *P. vivax* là où cette dernière n'existe pas. (12)

La durée des phases de cette espèce :

- schizogonie pré-érythrocytaire : 9 jours minimum, en général de 15 jours à plusieurs mois ;
- schizogonie érythrocytaire : 48 heures.

Cette espèce va parasiter essentiellement les hématies les plus jeunes.

1.3.5. *Plasmodium knowlesi*

Cette espèce est surtout présente en Asie du Sud-Est, en zone forestière puisque son réservoir naturel est le grand singe. Depuis 2004, on recense des signalements de cas assez fréquemment. *P. knowlesi* est à l'origine, le plus souvent, de formes simples. Cependant, des cas graves rares ont été recensés. (12)

Sa période d'incubation dure environ une semaine.

La durée des phases de cette espèce :

- schizogonie pré-érythrocytaire : 24 heures.

1.4. Vecteur

Un vecteur est un organisme vivant capable de transmettre une maladie infectieuse d'un hôte (animal ou humain) à un autre. (13)

De nos jours, près de 3 500 espèces de moustiques sont recensées dans le monde. Parmi elles, environ soixante espèces appartenant au genre *Anopheles* ont la capacité de transmettre des parasites responsables du paludisme humain. Seule une minorité de ces soixante espèces est responsable de plus de 99% de la transmission des parasites dans le monde entier. Chaque continent possède un environnement différent et donc une biodiversité propre. En Afrique par exemple, les deux vecteurs majeurs sont *Anopheles gambiae* et *Anopheles funestus*. Ces espèces sont anthropophiles², vont piquer durant la nuit et à l'intérieur des habitations. Les *Anopheles* préféraient à l'origine le milieu rural. Mais depuis quelques temps, ces moustiques viennent jusque dans les milieux urbanisés et pollués, endroits où ils étaient absents jusqu'à maintenant. (14)

² Anthropophile : l'espèce va piquer l'Homme plutôt que l'animal.



Figure 3 : Anophèle (*Anopheles dirus*) femelle en train de prendre son repas sanguin (15)

Le cycle de vie d'un anophèle dépend de la température. La température idéale doit être entre 20 et 30°C pour une durée de vie d'environ 30 jours. Les larves de ces anophèles vont se développer dans des points d'eau non pollués. Les conditions climatiques, géologiques dont la nature des sols, la pluie, la température et l'altitude vont rendre les points d'eau plus ou moins idéaux à la prolifération des espèces vectrices. Les différentes espèces évoluent avec le temps et s'adaptent d'une manière ou d'une autre aux conditions climatiques qui varient. Toutes les espèces d'anophèles ne sont pas capables de transmettre le paludisme. Les espèces dites anthropophiles et endophiles³ sont les espèces les plus à même de transmettre le paludisme. (16)

Différentes mesures ont été mises en œuvre pour contrôler les vecteurs et ainsi aider à diminuer le nombre de cas de paludisme. Ces mesures sont entre autres des moustiquaires imprégnées d'insecticides ainsi que la pulvérisation d'insecticides à l'intérieur des domiciles. Un problème majeur s'attaquant à la majorité des pays touchés par le paludisme est la résistance émergente aux insecticides des vecteurs. En effet, l'utilisation massive de molécules insecticides, notamment dans l'agriculture favorise ce phénomène de résistance. Actuellement, la liste des molécules insecticides utilisée est de plus en plus restreinte. La sensibilité des vecteurs aux insecticides s'avère donc de plus en plus faible, voire inexistante pour certains. Cette résistance pourrait devenir délétère puisque les insecticides constituent à l'heure actuelle un outil majeur de lutte contre le paludisme. (14)

De ce fait, les *Anopheles* tolèrent mieux certaines molécules toxiques au fil des générations comme les polluants urbains, leur permettant ainsi de s'adapter à ces environnements. Leurs comportements évoluent fréquemment. Jusqu'à maintenant, le pic d'activité des anophèles était observé au milieu de la nuit. Aujourd'hui, on observe des changements dans leurs activités et ils ont tendance à être actif au crépuscule ou à l'aube, moment où l'Homme n'est pas forcément protégé par une moustiquaire. Toutes ces modifications de comportements influent sur l'épidémiologie et la transmission du paludisme. (14)

³ Endophile : qui se repose à l'intérieur des maisons.

I.5. Répartition géographique en fonction de chaque espèce du parasite

La répartition et la surveillance géographique des espèces se fait de façon annuelle. De nombreux acteurs influent sur l'épidémiologie et donc la répartition géographique des différentes espèces de *Plasmodium*. Ces facteurs sont : la distribution des anophèles, la capacité vectorielle, les caractéristiques biologiques des différentes espèces de *Plasmodium*, ainsi que le rôle de l'immunité.

La répartition géographique dépend également de l'efficacité de la lutte antipaludique et des conditions socio-économiques locales. D'une région à une autre, la transmission n'est pas la même. Il y a des zones :

- holoendémiques où la transmission est intense tout au long de l'année ;
- hyperendémiques où la transmission est intense avec des variations saisonnières ;
- mésoendémique où la transmission est variable ;
- et hypoendémique où la transmission est faible.

I.5.1. *Plasmodium falciparum*

C'est l'espèce la plus répandue et présente dans le monde. Sa répartition est intertropicale et touche presque tous les continents. (12)



Figure 4 : Répartition géographique de *P. falciparum* avec les principaux foyers

1.5.2. *Plasmodium vivax*

Cette espèce touche plutôt l'Asie, l'Amérique du Sud, l'Afrique de l'Est ainsi que les îles de l'océan Indien (les Comores et Madagascar en particulier). Cette espèce est néanmoins rarement observée en Afrique. (12)

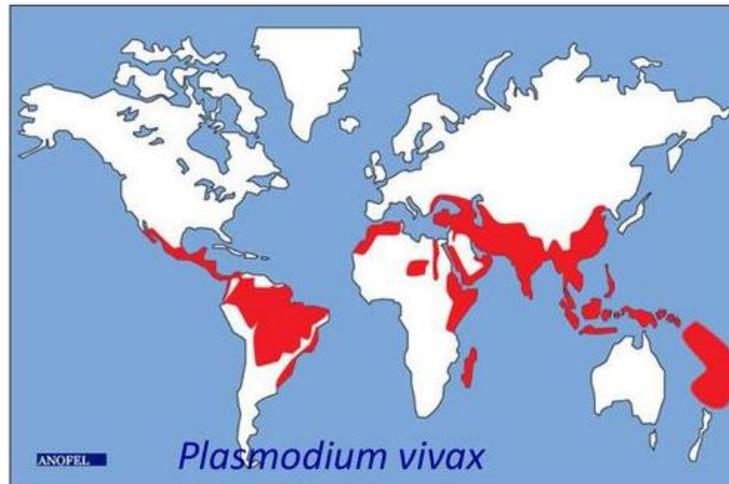


Figure 5 : Répartition géographique de *P. vivax* avec les principaux foyers

1.5.3. *Plasmodium malariae*

Cette espèce concerne tous les continents et a une distribution sporadique sur le globe terrestre. (12)

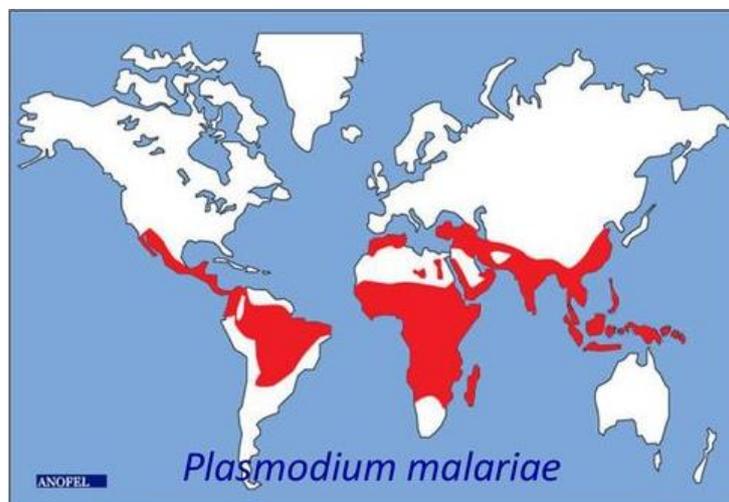


Figure 6 : Répartition géographique de *P. malariae* avec les principaux foyers

I.5.4. *Plasmodium ovale*

Cette espèce touche principalement la région de l'Afrique intertropicale Centrale et de l'Ouest ainsi que certaines régions du Pacifique. (12)

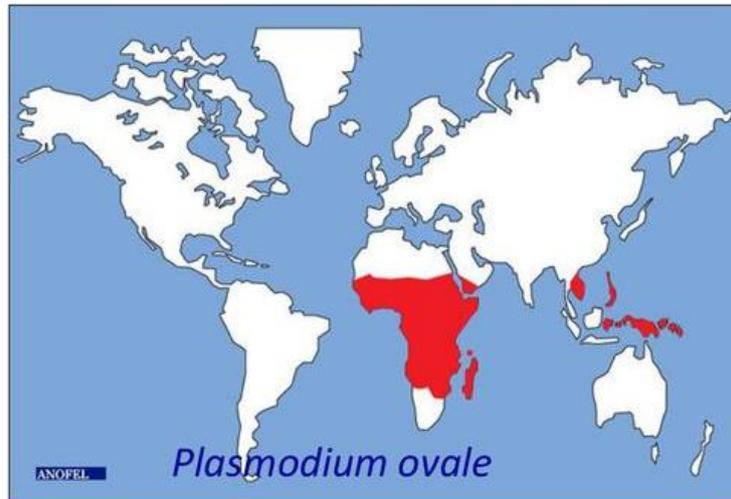


Figure 7 : Répartition géographique de *P. ovale* avec les principaux foyers

I.5.5. *Plasmodium knowlesi*

Cette espèce touche principalement l'Asie du Sud-Est en zones forestières. (12)

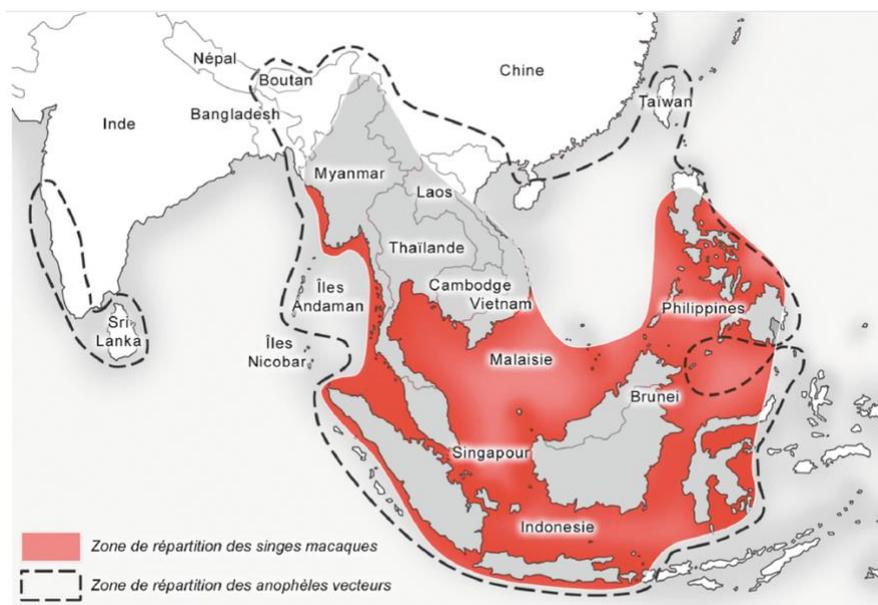


Figure 8 : Répartition géographique de *P. knowlesi* avec les principaux foyers (12)

I.5.6. Zones exemptes de paludisme

Il existe des zones où le paludisme ne sévit plus. Il y a été éradiqué. C'est le cas de l'Europe par exemple. En revanche, en Europe, ce sont des cas de paludisme autochtones qui peuvent être recensés avec l'importation de moustiques infectés dans les bagages ou containers de

bateaux. On les appelle le « paludisme des aéroports ». Ces cas doivent être déclarés obligatoirement lorsqu'ils sont contractés en France métropolitaine.

Sur le continent africain, beaucoup de pays sont affectés par la présence du paludisme. Cependant, certains pays en sont indemnes comme dans les pays du Maghreb avec le Maroc, la Tunisie, l'Algérie et l'Égypte. Dans les îles de l'océan Indien, l'île de La Réunion et l'île Maurice sont exemptes de paludisme.

Du côté du continent américain, le paludisme a été éradiqué en Amérique du Nord. Les Caraïbes sont exemptes de transmission du paludisme, il en est de même pour les départements français de la Guadeloupe et de la Martinique.

En Asie, de nombreux foyers de transmission existent et touchent plutôt les milieux ruraux, cependant les grandes villes asiatiques ne sont pas touchées.

En Océanie, l'Australie, la Nouvelle-Zélande, la Nouvelle-Calédonie, la Polynésie française, Wallis et Futuna, Hawaï et Fidji sont indemnes de la transmission du paludisme.

Au Proche et Moyen-Orient, les villes ne sont pas touchées par le paludisme. C'est également le cas pour l'Israël, la Jordanie, le Liban, le Koweït et le Qatar. (12)

Il convient de toujours se référer au tableau n°10 des recommandations pour les voyageurs 2023 du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) en ce qui concerne les lieux de transmission ou de non transmission du paludisme sur le globe terrestre. (3)

I.6. Cycle de développement du parasite

Le cycle du parasite se déroule successivement chez l'Homme puis chez l'anophèle. Chez l'Homme, le cycle est divisé en 2 phases :

- la phase hépatique ou pré-érythrocytaire : on assiste à l'incubation du parasite, cette phase est cliniquement asymptomatique ;
- et la phase sanguine ou érythrocytaire : c'est la phase clinique avec l'apparition des symptômes de la maladie.

L'Homme est l'hôte intermédiaire du parasite, ce sera la phase asexuée. L'anophèle est l'hôte définitif et c'est la phase sexuée qui a lieu dans son organisme. (12)

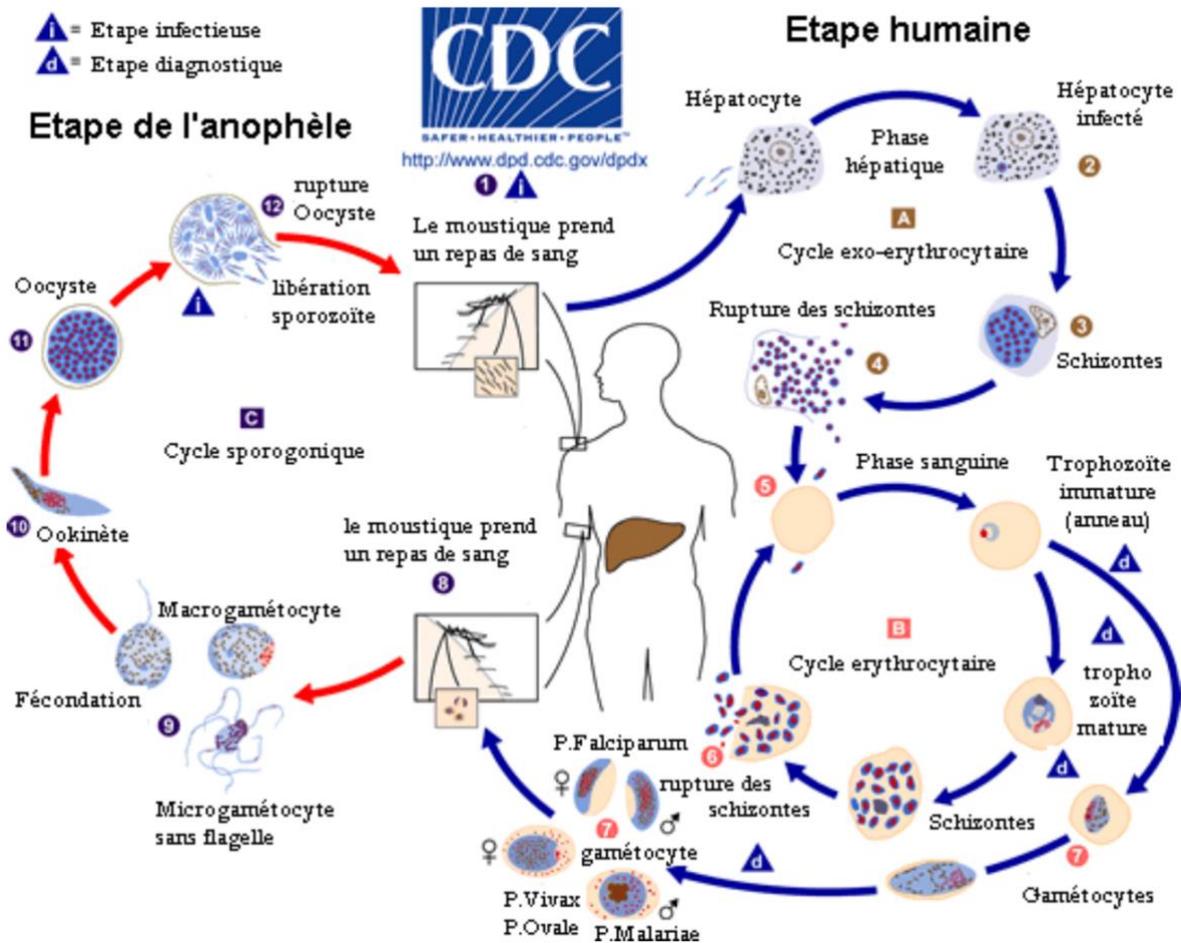


Figure 9 : Cycle de développement de *Plasmodium* (17)

I.6.1. Chez l'Homme

Chez l'Homme, le cycle de développement du parasite se déroule en deux phases :

- La schizogonie pré-érythrocytaire ou hépatique : lors du repas sanguin de l'anophèle femelle, des sporozoïtes vont être inoculés. Ces sporozoïtes vont rester une trentaine de minutes dans la peau, la lymphe et le sang. Les macrophages de notre organisme vont en détruire une partie. Cependant, certains sporozoïtes vont réussir à atteindre les hépatocytes via la circulation sanguine. Une fois dans la cellule hépatique, le parasite qui est mononucléé prend le nom de trophozoïte. Ces derniers vont donc se transformer en schizontes pré-érythrocytaires ou « corps bleus » qui sont des cellules multinucléées. Après une maturation de 7 à 15 jours, ces schizontes vont éclater et libérer des milliers de mérozoïtes (cellules mononucléées) dans le sang. La schizogonie hépatique est unique pendant le cycle puisque la cellule hépatique ne peut être infectée que par des sporozoïtes.

Chez certaines espèces comme : *P. vivax* ou *P. ovale*, certains trophozoïtes hépatiques vont rester latents. On les appelle alors hypnozoïtes. Ils sont responsables des rechutes ou accès reviviscents tardifs puisqu'ils entraînent une schizogonie hépatique retardée, avec la libération de mérozoïtes à distance de la piqûre du moustique. Les hypnozoïtes n'existent pas dans les infections à *P. falciparum*. Ils n'ont

pas été mis en évidence dans les infections à *P. malariae* (malgré l'existence de rechutes tardives) ou à *P. knowlesi*.

- **La schizogonie érythrocytaire :** Après leur libération, les mérozoïtes vont pénétrer les globules rouges. La pénétration du mérozoïte dans l'hématie, sa maturation en trophozoïte puis en schizonte va prendre entre 24 à 72 heures en fonction de l'espèce. Ce processus va conduire à la destruction de l'érythrocyte hôte et à la libération de 8 à 32 nouveaux mérozoïtes. A leur tour, ces nouveaux mérozoïtes vont pénétrer de nouveaux globules rouges et entraîner un nouveau cycle de réplication. C'est la phase clinique du cycle, la parasitémie s'élève, le sujet devient alors fébrile : c'est l'accès palustre.

Lors d'une primo-infection, le développement des parasites est asynchrone, c'est-à-dire que les schizontes hépatiques n'arrivent pas à maturité en même temps. De ce fait, la fièvre est souvent continue, anarchique et irrégulière.

En revanche, après plusieurs jours d'évolution et en l'absence de traitement, on observe une synchronisation du développement des parasites, les schizontes arrivent à maturité en même temps et entraînent la destruction de nombreux globules rouges de façon périodique. Ces périodes varient en fonction de l'espèce du parasite :

- toutes les 24 heures dite fièvre quotidienne pour *P. knowlesi* ;
- toutes les 48 heures dite fièvre tierce pour *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale* ;
- toutes les 72 heures dite fièvre quarte pour *P. malariae*.

Après plusieurs cycles érythrocytaires, certains trophozoïtes vont subir une maturation d'une dizaine de jours, accompagnée d'une différenciation sexuée : ils vont se transformer en gamétocytes à potentiel mâle ou femelle. Les gamétocytes matures passeront dans la circulation sanguine et y resteront pendant quelques semaines. (12)

I.6.2. Chez l'anophèle femelle

Lors d'un repas sanguin chez un sujet infecté, l'anophèle femelle va ingérer des parasites. Seuls les gamétocytes survivront dans l'estomac du moustique et ils se transformeront en gamètes mâles et femelles. Ces gamètes vont fusionner en un œuf libre et mobile que l'on nomme : ookinète. Cet œuf va se fixer à la paroi externe de l'estomac et se transformer en oocyste. Les cellules parasitaires se multiplient à l'intérieur de l'oocyste, produisant de nombreux sporozoïtes qui migrent vers les glandes salivaires du moustique. En effet, le sporozoïte est la forme infectante de la maladie. Ils sont prêts à être inoculés lors d'un repas sanguin du moustique chez un hôte. La durée du développement des sporozoïtes varie en fonction des conditions climatiques :

- entre 9 et 20 jours et entre 20°C et 30°C pour *P. falciparum* ;
- un peu plus rapide et avec des températures équivalentes (mais tolère des températures un peu plus basses) pour *P. vivax* ;
- un peu plus long pour *P. malariae*. (12)

I.6.3. Modalités de transmission

Les modalités de transmission de la maladie sont les suivantes :

- la maladie est transmise plutôt pendant la nuit par la piqûre d'un moustique qui est l'anophèle femelle infectée ;
- la phase sanguine du cycle rend possible d'autres modes de contamination : transmission congénitale, transmission transfusionnelle, transmission par greffe d'organe ou transmission accidentelle chez des professionnels de santé manipulant du sang contaminé par exemple. Cependant, ces transmissions restent exceptionnelles et n'influencent pas l'épidémiologie ; (12)
- et selon les conditions climatiques et notamment selon la température, le comportement des vecteurs varie et influe sur la transmission du paludisme.

I.7. Immunologie

La réponse immunitaire est variable d'un individu à un autre ainsi que d'une région géographique à une autre, elle dépend également de la capacité de l'anophèle à héberger le parasite. C'est pour cela que l'infection évolue différemment sur certains continents.

I.7.1. Particularités épidémiologiques

Selon l'OMS, plusieurs types de populations sont à risque de développer des formes graves de la maladie :

- Les jeunes enfants vivant dans des zones où la transmission est stable et n'ayant pas encore développé leur immunité les protégeant contre les formes graves de la maladie.
- Les femmes enceintes car le paludisme peut entraîner des fausses couches, une prématurité ainsi qu'un petit poids à la naissance, surtout lors de la 1^{ère} et 2^{ème} grossesse. De plus, le paludisme peut entraîner des décès maternels.
- Les personnes atteintes de VIH, notamment les femmes enceintes, en cas d'infection palustre du placenta ont un risque plus élevé de transmettre l'infection à leurs fœtus.
- Les voyageurs internationaux en provenance de zones exemptes de paludisme puisqu'ils ne sont pas immunisés.
- Les migrants provenant de zones d'endémie ainsi que leurs familles vivant dans des zones non infestées et qui retournent vivre dans leur pays d'origine : ils sont exposés puisque leur immunité a diminué voire même disparu. (12)

I.7.2. Zones épidémiologiques

L'épidémiologie est dépendante de plusieurs facteurs :

- la distribution des vecteurs : les anophèles ;
- leur capacité vectorielle ;
- les caractéristiques biologiques du parasite ;
- et le rôle de l'immunité.

I.7.3. Immunité naturelle

Il est estimé que certaines populations possèdent une immunité naturelle totale ou partielle contre le parasite. Au fil du temps, il y a eu une sélection de caractères génétiques protecteurs.

D'une part, les populations porteuses du groupe sanguin Duffy-négatif qui concerne une grande partie de la population africaine, présentent un développement non favorable à *P. vivax*. D'autre part, le groupe sanguin O, la drépanocytose hétérozygote, un déficit en G6PD sont moins favorables au développement de *P. falciparum*. D'autres facteurs sont identifiés tels que les groupes HLA notamment. (12)

I.7.4. Immunité acquise

L'immunité acquise se développe progressivement, lentement et nécessite de l'entretien : une exposition continue pour la stimuler. Cette immunité ne protège pas à 100% contre le paludisme, elle ne permet pas non plus de se débarrasser du parasite. En revanche, elle limite les formes cliniques graves. Ceci explique pourquoi en zone impaludée où la transmission est intense, la mortalité est plus élevée chez les jeunes enfants à partir de l'âge de 4 à 6 mois, lorsque la protection maternelle transmise diminue progressivement et jusqu'à 4 à 6 ans. Petit à petit, le risque d'accès grave diminue alors que le sujet tolère une parasitémie tout en restant asymptomatique. De ce fait, en zone de transmission intense, il reste exceptionnel qu'un adulte fasse un accès grave. (12)

L'immunité acquise est dite « non stérilisante » vis-à-vis du parasite et ne se développe qu'après une longue période d'exposition ininterrompue. Elle est transmissible aux nouveau-nés. Elle n'est pas totale et jamais définitive. Un sujet se déplaçant hors de la zone impaludée pendant quelques années va perdre progressivement sa protection. S'il retourne dans son pays, il redevient vulnérable, comme un sujet récemment arrivé en zone d'endémie. Cela explique que de nombreux accès palustres sont diagnostiqués chez des personnes africaines vivant en France depuis plusieurs années et qui sont retournées vivre dans leur pays d'origine. (12)

I.8. Physiopathologie

I.8.1. Le sang

Pendant la phase de schizogonie érythrocytaire, on observe une hémolyse régulière qui est responsable d'une anémie d'installation progressive grave et problématique notamment chez les jeunes enfants et les femmes enceintes. L'hémolyse libère de l'hémoglobine provoquant une surcharge rénale et est ensuite partiellement transformée en bilirubine dans le foie. L'excès d'hémoglobine est éliminé dans les urines entraînant ainsi une hémoglobinurie. (12)

I.8.2. La rate

La rate est un organe qui joue un rôle important lors d'une infection au paludisme. Elle essaie de séquestrer et d'éliminer les érythrocytes parasités. La rate exerce un rôle de filtre. Elle va détruire une minorité de trophozoïtes jeunes et une majorité de globules rouges contenant des formes plus matures du parasite *P. falciparum* avec des trophozoïtes âgés ou schizontes. Elle régule donc la parasitémie mais peut en contrepartie aggraver l'anémie. De ce fait, la rate devient hypertrophique, molle et congestive. La séquestration des plaquettes par la rate explique ainsi la thrombopénie qui peut survenir pendant une infection palustre. (12)

I.8.3. Le foie

La phase de schizogonie érythrocytaire n'entraîne pas de lésion inflammatoire. Peu de cellules hépatiques vont être parasitées. Leur destruction au moment de la schizogonie hépatique reste inaperçue. (12)

I.8.4. Accès palustre simple de l'adulte

I.8.4.1. Incubation

La période d'incubation est asymptomatique et correspond à la phase hépatocytaire :

- 7 jours minimum pour toutes les espèces ;
- jusqu'à 12 jours pour *P. falciparum* ;
- voire plus pour d'autres espèces. (12)

I.8.4.2. Invasion

L'invasion se caractérise par le début de la phase érythrocytaire. Elle débute par l'apparition de signes cliniques :

- un syndrome pseudo-grippal, accompagné d'une fièvre brutale, continue ou irrégulière ;
- un malaise général avec myalgies, céphalées et troubles digestifs (anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissements ainsi que de la diarrhée).

L'examen clinique revient, à ce stade, la plupart du temps normal. Le foie et la rate ne sont pas palpables. Plus tard, le foie pourra augmenter de volume et devenir douloureux ; la rate deviendra palpable, les urines seront rares et foncées.

Cette forme clinique est la plus souvent retrouvée en France chez des patients de retour de voyage en zone impaludée qui est dû à *P. falciparum* dans 90% des cas.

Le tableau clinique décrit ci-dessus est non spécifique et se tromper de diagnostic est un risque majeur, notamment si le soignant n'a pas la notion d'un voyage en zone d'endémie. Cependant, l'état du malade peut très rapidement évoluer vers un accès palustre grave, pouvant être potentiellement fatal en l'absence d'une prise en charge adaptée.

Aucun élément ne pourra dire si le malade évoluera vers un accès palustre grave. De ce fait, le diagnostic du paludisme est réellement une urgence médicale : « Toute fièvre, chez un patient de retour d'une zone d'endémie palustre est un paludisme jusqu'à preuve du contraire. » (12)

I.8.5. Accès palustre simple de l'adulte avec fièvre périodique

L'accès palustre est souvent caractérisé par une triade symptomatique avec : « frissons, chaleur, sueurs » qui intervient tous les 2 à 3 jours. Le plus souvent, elle est rapportée dans des infections à *P. vivax*, *P. ovale* ou encore *P. malariae* à la suite d'un primoaccès palustre non traité. Cependant, cette triade peut survenir longtemps après un épisode fébrile initial notamment dans les cas de reviviscence à cause des hypnozoïtes des espèces *P. vivax* ou *P. ovale* ou dans les cas d'accès tardifs à *P. malariae*.

L'accès est le plus souvent annoncé avec des prodromes débutant le soir et pendant une dizaine d'heures, associant de l'asthénie et des troubles digestifs. Les différents symptômes se font suite :

- de violents frissons pendant une heure : la température corporelle est supérieure ou égale à 39°C, la tension artérielle diminue et la rate augmente de volume ;
- de la chaleur pendant 3 à 4 heures : la température est supérieure à 40°C, des céphalées et des douleurs abdominales sont associées ;
- et des sueurs abondantes pendant 2 à 4 heures : la température diminue brutalement pouvant parfois entraîner une hypothermie, la tension artérielle remonte ; ensuite le patient peut ressentir une sensation de bien-être, un état d'euphorie qui termine le cycle de la crise.

Ce cycle correspond à la schizogonie érythrocytaire. Le rythme de ces accès est dépendant de l'espèce en cause :

- une fièvre quotidienne survenant toutes les 24 heures avec *P. knowlesi* ;
- une fièvre tierce avec un pic thermique survenant à J1 puis J3 puis J5... la phase de schizogonie dure 48 heures et concerne les espèces : *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale* ;
- et une fièvre quarte avec un pic thermique survenant à J1 puis J4 puis J7... la phase de schizogonie dure 72 heures et concerne l'espèce *P. malariae*.

Peu importe l'espèce responsable de l'infection, la répétition des accès va entraîner une intensification des symptômes notamment de l'anémie et de la splénomégalie. Ainsi, tout paludisme peut engendrer des séquelles graves en particulier chez les enfants. (12)

I.8.6. Accès palustre compliqué

L'accès palustre compliqué est une urgence médicale pouvant se traduire par une atteinte multiviscérale avec ou sans atteinte neurologique que l'on nomme neuropaludisme ou anciennement accès perniciosus. L'accès palustre est qualifié comme compliqué lorsqu'il est accompagné d'au moins un signe de gravité : le coma, les convulsions, l'ictère ou l'hyperbilirubinémie, l'insuffisance rénale, l'acidose métabolique, le syndrome de détresse respiratoire aiguë ou encore l'hyperparasitémie. L'évolution clinique d'un accès compliqué est le plus souvent rapide associée à un risque élevé de décès. (18)

Le paludisme nécessite une prise en charge rapide et adaptée pour limiter au mieux la mortalité. Un accès palustre grave peut entraîner une défaillance multiviscérale rapide. C'est pour cela qu'il est primordial de connaître les critères de gravité. Ces critères sont établis pour les cas de paludisme graves d'importation à *Plasmodium falciparum*. Ces critères sont valables pour la France métropolitaine et définissent ainsi si le patient a besoin d'une hospitalisation en urgence notamment dans une unité de soins intensifs après l'avis des médecins réanimateurs. (12)

Tableau 2 : Critères de gravité dans le cas de paludisme grave d'importation à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte (12)

Critères de gravité	Pronostic
Toute défaillance neurologique dont : <ul style="list-style-type: none"> • Obnubilation, confusion, somnolence, prostration, convulsions • Coma avec un score de Glasgow⁴ < 11 	+++
Toute défaillance respiratoire dont : <ul style="list-style-type: none"> • Ventilation mécanique ou ventilation non invasive • PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg • Signes radiologiques avec images interstitielles et/ou alvéolaires 	+++
Toute défaillance cardiocirculatoire : <ul style="list-style-type: none"> • PAS < 80 mmHg ± signes périphériques d'insuffisance circulatoire • Besoin de drogues vasoactives et lactates > 2 mmol/L 	+++
Hémorragie	++
<ul style="list-style-type: none"> • Ictère clinique • Bilirubine > 50 µmol/L 	+
Anémie profonde avec hémoglobine < 7 g/dL et hématocrite < 20 %	+
Hypoglycémie avec glycémie < 2,2 mmol/L	+
<ul style="list-style-type: none"> • Acidose : HCO₃ < 15 mmol/L • Acidémie : pH < 7,35 	+++
Hyperlactatémie > 2 mmol/L	+++
Hyperparasitémie > 4 %	+
Insuffisance rénale avec créatininémie > 265 µmol/L ou urée sanguine > 20 mmol/L	++

⁴ Le score de Glasgow permet d'évaluer l'état de conscience d'un patient à un instant donné et permet de le suivre dans le temps. (19)

Tableau 3 : Critères de gravité dans le cas de paludisme grave d'importation à *Plasmodium falciparum* chez l'enfant (12)

Critères de gravité	Pronostic
Toute défaillance neurologique avec un score de Glasgow entre 11 et 15 : <ul style="list-style-type: none"> • Obnubilation, confusion, somnolence, prostration, convulsions avec plus d'une crise par 24 heures, coma avec score de Glasgow < 11 	+++
Défaillance respiratoire : <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de détresse respiratoire aigu • Polypnée de Kussmaül⁵ • Images radiologiques interstitielles et/ou alvéolaires 	+++
Toute défaillance cardiocirculatoire : <ul style="list-style-type: none"> • Si l'enfant a moins d'un an : PAS < 70 mmHg et signes périphériques d'insuffisance circulatoire • Si l'enfant a plus d'un an : PAS < 80 mmHg et signes périphériques d'insuffisance circulatoire 	+++
Hémorragie	+++
Ictère clinique	++
Anémie profonde avec hémoglobine < 5 g/dL et hématocrite < 15%	+
Hypoglycémie avec glycémie < 2,2 mmol/L	+++
Acidose : <ul style="list-style-type: none"> • HCO₃ < 15 mmol/L • Excès de base < - 8 mmol/L • Acidémie avec pH < 7,35 	+++
Hyperlactatémie > 5 mmol/L	+++
Hyperparasitémie > 10 %	+
Insuffisance rénale : <ul style="list-style-type: none"> • Diurèse < 0,5 mL/kg/h • Créatininémie élevée pour l'âge après hydratation 	++

⁵ Polypnée de Kussmaül : respiration pathologique, lente, régulière et profonde avec une pause en fin d'inspiration et en fin d'expiration. (20)

I.8.7. Forme clinique chez l'enfant

Les signes cliniques de gravité, chez l'enfant, les plus importants sont des symptômes neurologiques tels que des convulsions ou des troubles de la conscience par exemple.

Chez l'enfant, il faut se méfier des formes trompeuses qui sont fréquentes. Il convient d'être vigilant face à des fièvres inconstantes, des troubles digestifs importants et un tableau abdominal pseudo-chirurgical.

Le paludisme chez l'enfant en zone infestée est assez courant. Les principales formes cliniques se développant sont les anémies graves et le neuropaludisme.

Il existe deux autres critères de mauvais pronostic chez l'enfant : l'hypoglycémie et l'acidose métabolique pouvant entraîner une détresse respiratoire. Les autres signes de gravité sont moins retrouvés que chez les sujets adultes.

Chez les enfants de 5 ans en moyenne, l'acquisition progressive d'un état de prémunition contre le paludisme permet de diminuer le risque d'accès grave. Pour les enfants voyageant en zone impaludée, la chimioprophylaxie sera à adapter et prescrite en fonction de la balance bénéfice-risque. (12)

C'est pourquoi il faut retenir que : « Toute convulsion fébrile chez un enfant au retour d'une zone d'endémie palustre doit faire évoquer un accès palustre grave. ». (16)

I.8.8. Forme clinique chez la femme enceinte

D'une manière générale, le paludisme est la cause d'une importante mortalité maternelle et infantile. En effet, chez la femme enceinte, il y a un risque accru d'accès palustre grave.

Un accès palustre peut être inquiétant chez la femme enceinte à cause de la colonisation du placenta par le parasite avec plusieurs risques :

- un risque d'accès grave pour la mère ;
- un risque d'anémie pour la mère ;
- et un risque pour le fœtus ou nouveau-né avec un avortement spontané ou un accouchement prématuré ainsi qu'un petit poids à la naissance (inférieur à 1,5 – 2 kg).

Les femmes enceintes primigestes sont plus exposées au risque d'accès palustres répétés et d'accès graves par rapport au reste de la population, du même âge et dans une même région.

Les accès palustres répétés vont aggraver les anémies déjà omniprésentes dans ces populations souvent défavorisées et carencées, ce qui augmente le risque de mort maternelle lors de l'accouchement. Pour rappel, l'infection par le paludisme augmente le risque d'anémie, d'avortement, d'accouchement prématuré et de petit poids à la naissance.

C'est pour cela qu'il est indispensable de traiter en urgence tout accès palustre chez la femme enceinte. En revanche, le paludisme congénital reste relativement rare. (12)

I.8.9. Forme clinique particulière : le paludisme viscéral évolutif

Cette forme clinique touche plus particulièrement les enfants vivant en zone d'endémie en cours d'acquisition de prémunition ainsi que les adultes non prémunis et devant faire face à des inoculations parasitaires répétées sans traitement suffisant. Sur le plan clinique, cela se traduit par une anémie, une splénomégalie, une température corporelle normale avec des pics de fièvre, et chez l'enfant on retrouve un retard staturopondéral. Lors d'un paludisme viscéral

évolutif, la parasitémie est souvent faible ou même négative, ce qui rend le diagnostic difficile. Si un traitement antipaludique adapté est mis en place, l'évolution sera favorable. (12)

I.8.10. Forme clinique particulière : la fièvre bilieuse hémoglobinurique

Ce phénomène est rare et correspond à un syndrome immunoallergique se manifestant après l'administration répétée d'antipaludiques. Cela se manifeste en une hémolyse intravasculaire disséminée avec un début brutal ponctué de violentes lombalgies et un état de prostration. Il s'en suit de fièvre, de vomissements alimentaires puis bilieux, un ictère hémolytique survient avec une anémie, un collapsus, une oligurie ou une oligoanurie avec des urines dites « porto ». Les facteurs déclenchants observés sont notamment une nouvelle prise d'antipaludiques. Attention, la fièvre bilieuse hémoglobinurique est un diagnostic différentiel de l'accès palustre grave. Le traitement est totalement différent et aucune molécule antipaludique ne doit être administrée. L'évolution favorable repose sur la rapidité à poser le bon diagnostic, de prise en charge, de correction de l'anémie ainsi qu'une reprise de la diurèse avant une évolution défavorable vers l'insuffisance rénale. (12)

I.9. Diagnostic

Le diagnostic du paludisme est une urgence absolue. En pratique, il faut retenir que : « Toute fièvre au retour d'une zone d'endémie est un paludisme jusqu'à preuve du contraire ».

I.9.1. Objectifs du diagnostic

Dans un premier temps, l'objectif est de déterminer la présence ou non du parasite dans un échantillon sanguin devant être acheminé le plus rapidement possible au laboratoire. Une fois au laboratoire, les résultats doivent être rendus dans les deux heures suivantes. Le délai maximum entre le prélèvement sanguin et les résultats doit être de quatre heures.

Dans un second temps, si le diagnostic rendu s'avère positif, il convient de déterminer s'il s'agit d'une infection à *P. falciparum*. C'est cette espèce qui est responsable de la plupart des formes graves et des décès ainsi que des échecs thérapeutiques dus à la résistance du parasite à certains antipaludiques. La détermination de l'espèce permettra ainsi d'adapter au mieux le traitement pour une prise en charge optimale.

Dans un troisième temps, il faut rechercher des signes biologiques tels que la parasitémie pour l'identification de *P. falciparum*. La prise en charge pour les autres espèces est commune, c'est pourquoi l'identification des espèces autre que *P. falciparum* ne relève pas de l'urgence absolue.

Dans un dernier temps, lorsqu'un prélèvement s'avère positif, il convient de contacter le médecin clinicien directement. Le laboratoire devra garder une trace de cela. (14)

I.9.2. Éléments cliniques

Les tableaux cliniques du paludisme sont extrêmement diversifiés. Son diagnostic est une urgence absolue. Les symptômes cliniques pouvant survenir sont ceux qui ont été décrits précédemment.

Pour les cas de paludisme d'importation, la mise en évidence du parasite doit se faire le plus rapidement possible. De ce fait, il est important de faire un interrogatoire complet pour obtenir des renseignements épidémiologiques tels que le pays endémique du séjour, la date de retour du séjour ainsi que le traitement antipaludique prophylactique ou curatif antérieur. (14)

I.9.3. Éléments biologiques

Le paludisme est bien souvent une urgence vitale, c'est pour cela que le diagnostic parasitologique doit être rapide afin d'assurer une bonne prise en charge du patient. (14)

I.9.3.1. Thrombopénie

La thrombopénie correspond à un taux de thrombocytes ou plaquettes sanguines inférieur à 150 G/L (Valeur Usuelle (VU) = 150 – 450 G/L). (21) C'est une anomalie fréquente et précoce au cours d'une infection par le paludisme, indépendamment de l'espèce plasmodiale et du tableau clinique du patient. L'intensité de la thrombopénie peut varier et parfois être sévère (< 50 G/L). Elle représente un très bon signe d'orientation diagnostique. (12)

I.9.3.2. Anémie

L'anémie hémolytique est un bon signe d'orientation pour le diagnostic. Cependant, elle n'est pas toujours présente, surtout au début d'un accès de primo-invasion. On retrouve plutôt cette anémie chez des sujets présentant des accès de reviviscence ou de rechute. (12)

I.9.4. Diagnostic biologique direct

I.9.4.1. Goutte épaisse

C'est la méthode de référence. C'est une technique ancienne qui consiste à réaliser une micro-concentration. On examine quelques microlitres de sang après hémolyse des globules rouges et coloration selon la méthode de Giemsa. Le nombre de parasites sera ensuite compté. Le seuil de détection de cette technique est de 10 à 20 parasites par microlitre de sang. Cette technique demande une bonne expérience pour la lecture notamment. (12)

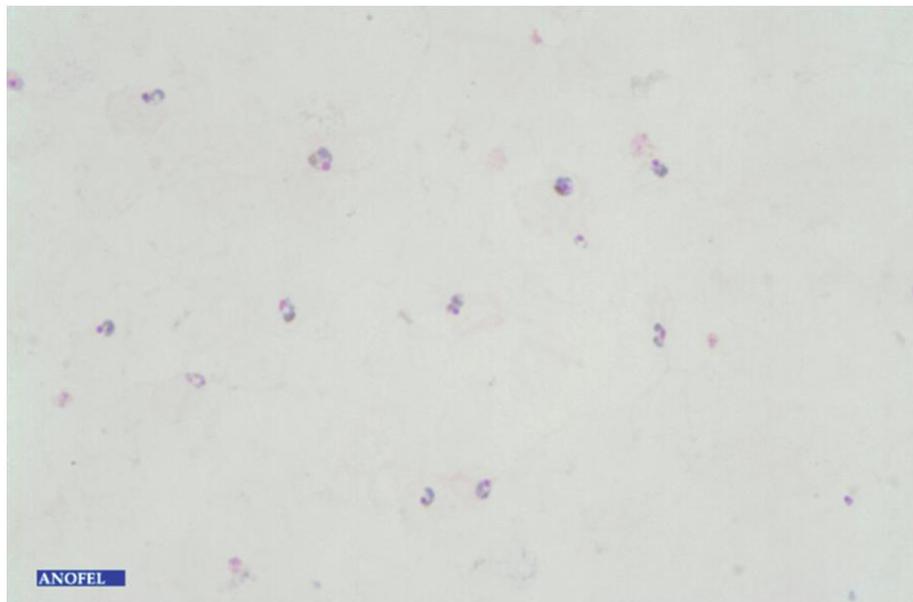


FIG. 6.7 Goutte épaisse de *P. falciparum* : trophozoïtes. Grossissement × 100.

Figure 10 : Observation microscopique de *Plasmodium falciparum* par la technique de la goutte épaisse (12)

I.9.4.2. Frottis mince

La lame est colorée selon la méthode de May-Grünwald-Giemsa ou de Giemsa après fixation à l'alcool. Les parasites deviennent colorés et sont observés à l'intérieur des globules rouges. Leur noyau apparaît en rouge et le cytoplasme est coloré en bleu. Le diagnostic est réalisé sur du sang veineux périphérique. (22) La quantité de sang nécessaire à la réalisation du frottis mince est plus faible que pour la goutte épaisse. Pour cette raison, cette méthode peut être mise en défaut en cas de parasitémie faible. La sensibilité de cette méthode est 10 à 20 fois moindre que celle de la goutte épaisse. Le seuil de détection de cette technique est de 100 à 200 parasites par microlitre de sang. (12)

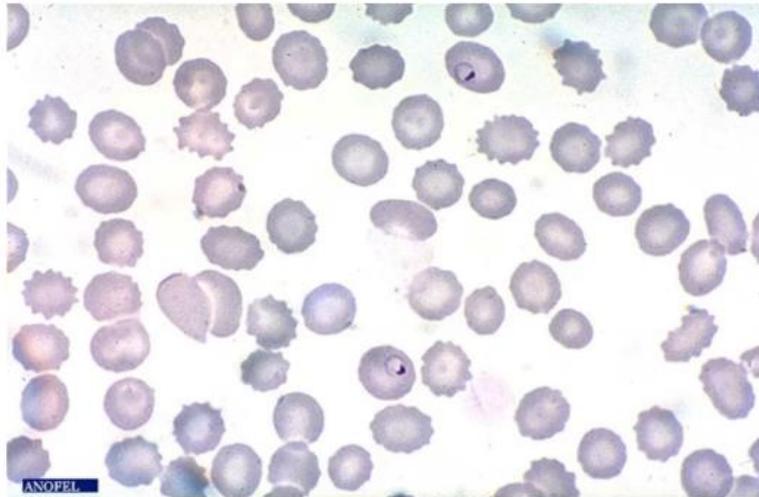


Figure 11 : Observation microscopique de trophozoïtes de *P. falciparum* par la technique du frottis mince (22)

I.9.4.3. Autres techniques

I.9.4.3.1. Tests de diagnostic rapide (TDR)

Les tests de diagnostic rapide sont simples à utiliser, peu onéreux et permettent d'obtenir un résultat rapide. Le principe est la mise en évidence de protéines parasitaires sur un faible volume de sang. Le but du test est de détecter avec la technique de l'immunochromatographie différents antigènes plasmodiaux. Les antigènes plasmodiaux sont différents en fonction de l'espèce du parasite :

- l'Histidine Rich Protein-2 (HRP2) pour *P. falciparum* ;
- les lactates déshydrogénases (pLDH) pour *P. falciparum* (Pf-pLDH) ou pour *P. vivax* (Pv-pLDH) ou pour toutes les espèces de *Plasmodium* humains (pan-pLDH) ;
- et l'aldolase qui est commune à toutes les espèces. (14)

Ce test est utilisé pour le diagnostic des espèces. La sensibilité à ce test est espèce dépendante. Pour l'espèce *P. falciparum*, la sensibilité est d'environ 100% pour des parasitémies supérieures à 0,002% soit environ 100 parasites par μL de sang. Pour cette même espèce, on préférera la détection par HRP2 que la détection par Pf-LDH. Pour l'espèce *P. vivax*, la sensibilité est d'environ 85% pour des parasitémies supérieures à 0,01% soit environ 500 parasites par μL de sang. Concernant les espèces *P. knowlesi*, *P. malariae* et *P. ovale*, leur sensibilité n'est pas optimale. (14)

La limite principale de ce test est qu'il ne permet pas de mesurer la parasitémie. En plus de la sensibilité limitée pour les faibles parasitémies et la détection des autres espèces que *P. falciparum*, il existe un phénomène de prozone qui peut être détecté sur les tests à l'HRP2. Cette prozone correspond à un résultat faux négatif lié à un excès d'antigènes à cause d'une forte parasitémie. De plus, en fonction de la zone géographique, il existe des souches de *P. falciparum* déficitaires en HRP2. C'est le cas notamment en région amazonienne du Pérou. Ces souches sont donc le plus souvent non détectées avec des tests basés sur l'HRP2. D'autre part, les résultats faux positifs restent rares. Deux raisons en découlent :

- l'antigène HRP2 persiste dans le sang pendant plusieurs semaines après un traitement efficace à cause de la faible clairance de cet antigène ;
- et les gamétocytes produisent des antigènes HRP2. (14)

Des résultats faux positifs ont été observés pour tous les antigènes chez des sujets aux profils particuliers :

- avec des troubles immunologiques tels que des maladies auto-immunes ;
- ou avec des troubles infectieux. (14)

En France, ce test est considéré comme une aide et non comme un élément de certitude au diagnostic. (12)

I.9.4.3.2. Biologie moléculaire

La biologie moléculaire permet de faire un diagnostic d'espèce avec une très bonne sensibilité. La technique du test PCR est utilisée. Le terme « PCR » vient de l'anglais : « Polymerase Chain Reaction » qui signifie réaction de polymérase en chaîne. Le principe de cette méthode est de détecter la présence d'un échantillon du matériel génétique d'un organisme vivant qu'il soit animal, végétal, bactérien ou encore viral après amplification. Chaque organisme vivant possède son propre et unique matériel génétique dans chacune de ses cellules. Après la détermination de la séquence génétique spécifique de l'organisme vivant auquel on s'intéresse, le laboratoire peut avec la technique PCR le rechercher dans des échantillons variés. (23)

La biologie moléculaire est à ce jour la technique la plus sensible et spécifique dans le diagnostic du paludisme d'importation. En comparaison avec les autres techniques, la PCR présente des performances largement supérieures pour l'identification des espèces et en particulier pour les espèces autres que *P. falciparum* et pour les infections mixtes. (14)

En raison de sa grande sensibilité, la technique du PCR peut détecter des charges parasitaires très faibles et indiquer un résultat positif alors que cette charge parasitaire n'est pas forcément responsable du tableau clinique du patient. Un résultat positif accompagné d'une parasitémie très faible voire nulle, doit conduire à considérer d'autres causes possibles de fièvre par le clinicien. (14)

Comme pour les TDR, la clairance de l'ADN est longue, c'est pourquoi la technique PCR n'est pas recommandée pour un suivi thérapeutique puisque le résultat peut rester positif jusqu'à 30 jours même après un traitement. (14)

En revanche, lorsque le résultat du test par la technique PCR revient négatif, du fait de sa grande détectivité, cela permet d'éliminer le diagnostic d'accès palustre au moment du prélèvement. (14)

Dans le cadre d'un diagnostic d'urgence, la détection par test PCR n'est pas réalisable en raison des délais trop longs d'obtention du résultat devant le caractère urgent de diagnostic. C'est pourquoi cette technique doit être utilisée comme technique de recours. (14)

De plus, ce test est très onéreux en comparaison au test de la goutte épaisse et au frottis sanguin. Cette technique ne nous informe pas du stade parasitaire.

I.9.5. Diagnostic biologique indirect

La sérologie n'a aucun intérêt dans le cadre d'un diagnostic d'urgence. Une sérologie positive indique uniquement un contact récent ou ancien avec le parasite.

Une sérologie est indiquée dans les cas suivants :

- le contrôle des donneurs de sang ou d'organes, si la sérologie revient positive, des examens complémentaires seront à réaliser ;
- les enquêtes épidémiologiques ;
- le diagnostic rétrospectif d'un accès palustre ;
- et le diagnostic d'un paludisme viscéral évolutif ou d'une splénomégalie palustre hyperimmune. (14)

II. Traitements curatifs

II.1. Objectifs de la prise en charge

Les objectifs de la prise en charge du paludisme sont :

- le traitement de la crise ainsi que la prévention des complications à *Plasmodium falciparum* ;
- et de limiter le risque de récurrence notamment avec *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*.

II.2. Prise en charge

L'arbre décisionnel de prise en charge en cas de suspicion d'accès palustre page suivante établit la démarche à suivre. En cas de suspicion de paludisme, c'est-à-dire présence de symptômes, on effectue un diagnostic parasitologique pour déterminer s'il s'agit d'une infection à *Plasmodium*. On utilise la technique du frottis sanguin, de la goutte épaisse et éventuellement des antigènes circulants. Ces tests ont été détaillés dans la partie I. Si le diagnostic s'avère positif, l'espèce doit être identifiée pour décider de la suite du traitement. Une infection à *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale* nécessitera un traitement ambulatoire. Une infection à *P. falciparum* induira une recherche des signes de gravité. D'un côté, en l'absence de signes de gravité, une recherche des critères permettant une prise en charge ambulatoire est effectuée. Ces critères seront détaillés ensuite. En fonction de la présence ou non de ces critères, le traitement ambulatoire peut être mis en place en prenant en compte le profil du patient. Si les critères de prise en charge ambulatoire ne sont pas réunis, ceci implique un traitement hospitalier par voie orale ou par voie intraveineuse (IV) lorsque cette dernière n'est pas utilisable. De l'autre côté, en présence de signes de gravité, décrits page suivante, le patient doit être hospitalisé en urgence en unité de surveillance continue et un traitement par l'artésunate en voie intraveineuse est mis en place.

Dans tous les cas, une surveillance étroite du traitement est requise : avec une surveillance clinique, et si besoin un contrôle de la parasitémie sera réalisé à J+3 après l'instauration du traitement. Si le patient est traité par la quinine par voie intraveineuse, un contrôle de la glycémie et un dosage de la quininémie sera effectué en raison de ses effets indésirables.

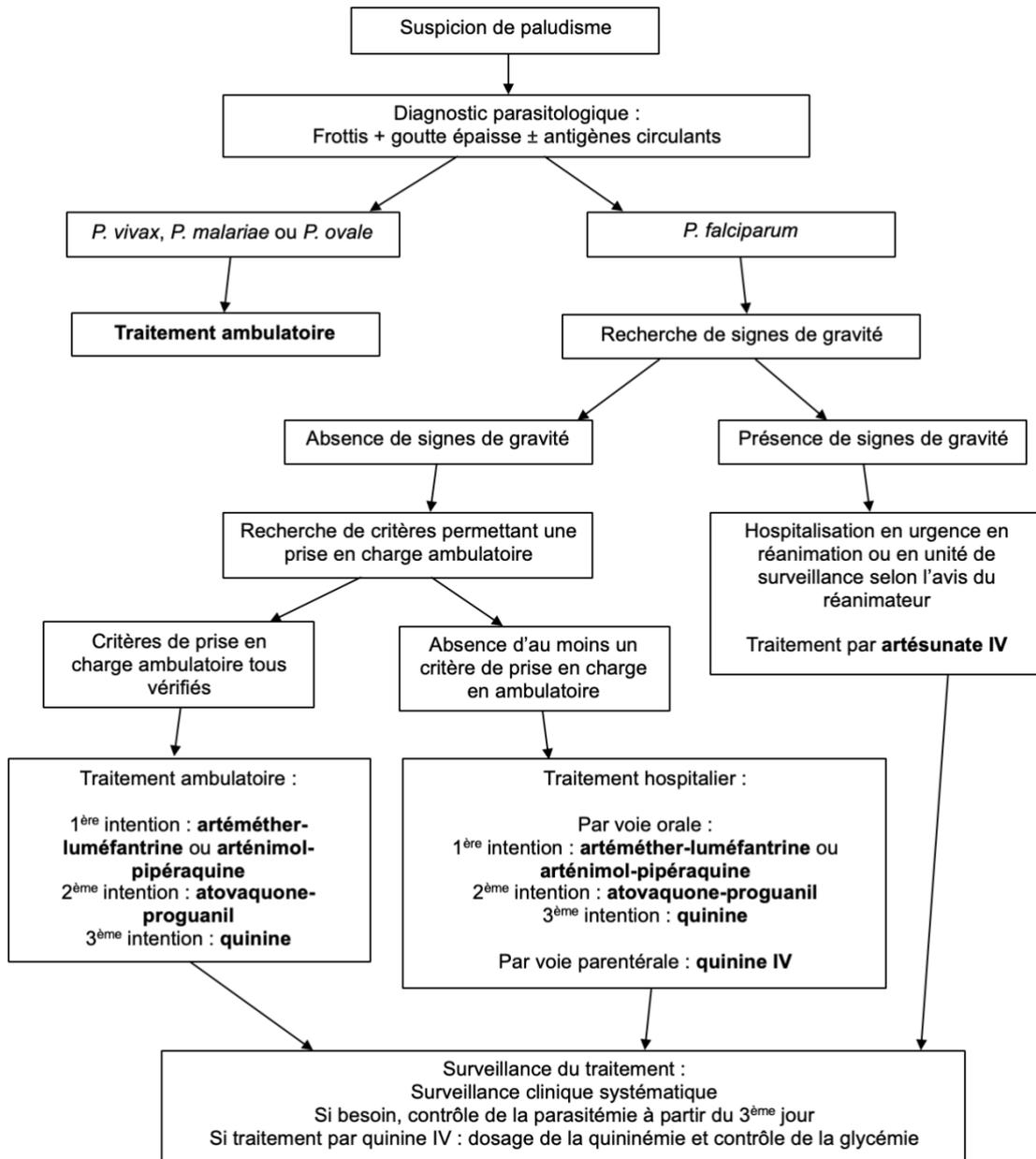


Figure 12 : Arbre décisionnel de la prise en charge du paludisme (24)

II.2.1. Critères permettant une prise en charge ambulatoire

Parmi ces critères, l'absence d'un seul implique l'hospitalisation du patient :

- un diagnostic parasitologique fiable avec un contact direct entre le médecin et le biologiste ;
- l'absence de situation d'un échec après un premier traitement ;
- un paludisme simple sans signe de gravité clinique ou biologique ;
- l'absence de troubles digestifs tels que des vomissements ou diarrhées importantes ;
- une parasitémie < 2% ;
- un taux de plaquettes > 50 000/mm³, hémoglobine > 10 g/dL, créatininémie < 150 µmol/L ;

- une absence de facteur de risque : sujet âgé, sujet fragilisé par une affection associée dont cardiopathie ou encore un patient splénectomisé ;
- l'absence de grossesse ;
- un patient entouré et garantissant une bonne observance ;
- la vérification d'une délivrance immédiate du traitement ;
- le patient réside à proximité d'un établissement hospitalier ;
- et des consultations de suivi à J+3, J+7 et J+28, avec un contact téléphonique possible. (25)

II.2.2. Signes de gravité

Les signes de gravité induisant une hospitalisation sont :

- des troubles digestifs tels que des vomissements et des diarrhées importantes ;
- des troubles neurologiques comme une obnubilation, une confusion, des convulsions ou bien encore le coma ;
- des signes de défaillance cardiorespiratoire ;
- un ictère ;
- des hémorragies ;
- une parasitémie supérieure à 4% ;
- une anémie ;
- une thrombopénie ;
- une insuffisance rénale ;
- lorsque la parasitémie est diminuée à cause de la chimioprophylaxie antipaludique ou de traitements insuffisants ;
- lorsqu'il existe un délai important entre les premiers symptômes et le diagnostic ;
- lorsque le sujet a moins de 15 ans ou plus de 65 ans ;
- et lorsqu'il existe une situation de précarité. (24)

II.3. Molécules disponibles

II.3.1. Artésunate

L'artésunate est un dérivé hémisynthétique de l'artémisinine qui ne possède pas d'autorisation de mise sur le marché. Cette molécule est utilisée par voie intraveineuse dans le traitement curatif de l'accès paludique grave à *P. falciparum*. En effet, il est recommandé depuis 2010 par l'OMS en première intention des formes graves de paludisme chez l'adulte, la femme enceinte quel que soit son terme et l'enfant sans limite d'âge. Le nom commercial de cette molécule est le MALACEF®. Cette spécialité se présente sous la forme de flacon de poudre (acide artésunique) accompagné d'un solvant (une ampoule de 1 mL de bicarbonate de sodium à 5%) destiné à être une solution injectable dosée à 60 mg. La reconstitution doit se faire avec des ampoules de 5 mL de sérum physiologique. Une fois reconstituée, l'artésunate

est la forme active du médicament. Le mélange est très instable et doit être injecté dans l'heure qui suit sa reconstitution. (14,24,26)

Depuis 2011, cette molécule est disponible en France grâce à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative⁶. Cependant, depuis le 1^{er} juillet 2021, les ATU sont remplacées par des autorisations d'accès précoce et compassionnel. C'est pourquoi à l'heure actuelle, le MALACEF[®] dispose d'une autorisation d'accès compassionnel⁷ (AAC). Cette spécialité est réservée à l'usage hospitalier. (24,27,28)

Compte tenu du caractère urgent pour le malade de débiter le traitement le plus tôt possible, il est nécessaire pour les pharmacies des établissements de santé de compter le MALACEF[®] dans leurs stocks et de pouvoir le délivrer au moment voulu. En cas d'indisponibilité dans les deux heures sur le site hospitalier, le traitement doit être débuté par de la quinine IV. Le relais par l'artésunate IV doit être mis en place dès que possible dans les 24 heures. (14,24)

II.3.1.1. Mécanisme d'action de l'artésunate

L'artésunate est un antiprotozoaire, dérivé hémisynthétique de l'artémisinine. L'action antipaludique de l'artésunate repose sur l'activation, par clivage induit par le fer, du pont de l'endoperoxyde de la dihydroartémisinine (DHA) qui est son métabolite actif. Cela génère ainsi un radical organique libre instable suivi d'une alkylation, où les radicaux libres se lient aux protéines du parasite ce qui entraîne la destruction des membranes parasitaires. (29)

II.3.1.2. Contre-indication à l'artésunate

Cette molécule est contre-indiquée si le patient est allergique à l'artémisinine ou à l'un de ses dérivés. (14)

II.3.1.3. Efficacité et tolérance de l'artésunate

La concentration maximale en artésunate est atteinte en une heure. La demi-vie de la DHA est de 45 minutes.

Deux essais ont été réalisés en Asie et Afrique et ont démontré que l'artésunate avait un effet supérieur à la quinine concernant la mortalité chez l'adulte et l'enfant souffrant d'un accès palustre grave à *P. falciparum*. De plus, l'artésunate est mieux toléré et entraîne moins d'effets secondaires que la quinine. L'artésunate peut être utilisée en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sans adaptation posologique notamment. (14)

II.3.1.3.1. Essai SEAQUAMAT⁸

Le premier essai est SEAQUAMAT. Cet essai a été réalisé au Bangladesh, en Inde, en Indonésie et au Myanmar sur des patients admis à l'hôpital pour un accès grave de paludisme à *P. falciparum*. C'est un essai contrôlé randomisé ouvert. Le principal critère d'évaluation étant le décès du patient du au paludisme.

⁶ ATU nominative : mesure exceptionnelle permettant la mise à disposition d'un médicament ne disposant pas d'AMM en France pour des indications précises et pour une personne donnée.

⁷ AAC : dispositif permettant d'utiliser des médicaments ne disposant pas d'AMM en France pour des indications bien particulières pour traiter des maladies graves lorsqu'il n'existe pas de traitement adapté.

⁸ SEAQUAMAT : South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial.

Les patients ont reçu par voie intraveineuse :

- de l'artésunate à raison de 2 à 4 mg/kg de poids corporel en bolus à 0, 12 et 24 heures, puis tous les jours (n=730) ;
- ou de la quinine avec une dose de charge de 20 mg/kg en perfusion sur 4 heures, puis 10 mg/kg en perfusion sur 2 à 8 heures trois fois par jour (n=731). (30)

L'essai a été réalisé entre juin 2003 et mai 2005. Les critères d'inclusion des patients étaient : sujets âgés de plus de 2 ans, avoir un résultat positif au test rapide avec l'antigène HRP2 de *P. falciparum* et avoir un diagnostic d'accès sévère de paludisme. Les patients ayant été traités par de la quinine ou avec un dérivé de l'artémisinine avant l'admission sont exclus. Il en est de même si les patients ont une allergie connue à un des dérivés de l'artémisinine ou à la quinine. (30)

Durant l'essai, les patients suspectés d'être atteints d'un accès sévère de paludisme sont admis et examinés. Le diagnostic est ensuite confirmé avec un test rapide à l'antigène HRP2. Les patients sont ensuite répartis de manière aléatoire pour former le groupe qui recevra de l'artésunate et celui qui recevra de la quinine. En regardant l'arbre expliquant les profils de l'essai, nous observons que sur les 4 098 patients éligibles, seuls 1 461 patients ont pu accéder à l'étape de « randomisation ». (30)

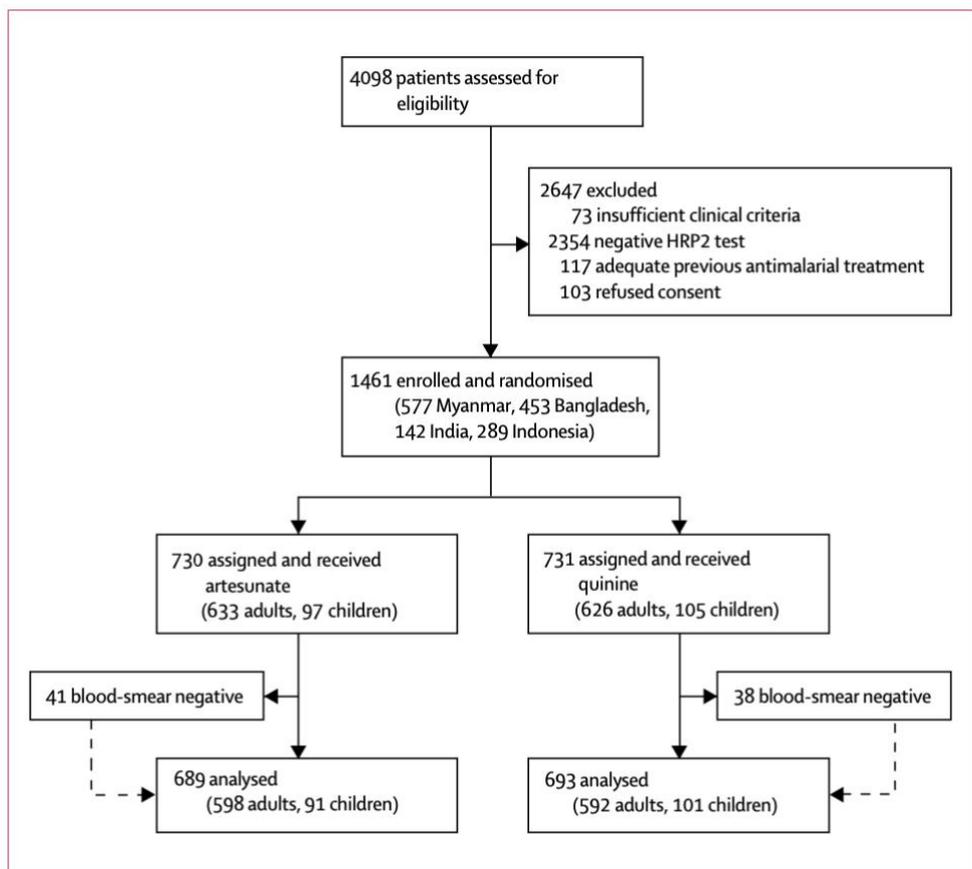


Figure 1: Trial profile

Figure 13 : Schéma expliquant les choix des profils des sujets pour l'essai SEAQUAMAT (30)

Concernant les résultats de l'essai, la mortalité est inférieure dans le groupe traité par l'artésunate (15%). Dans le groupe traité par la quinine, la mortalité est de 22%. Plusieurs effets indésirables aux traitements sont mentionnés dans la figure 14. Parmi eux, seule l'hypoglycémie présente une différence significative. Le groupe traité par la quinine a plus fréquemment rencontré cet effet secondaire par rapport au groupe traité par l'artésunate (3% contre moins de 1%). (30)

	Artesunate (n=730)	Quinine (n=731)	Mantel-Haenszel stratified OR/hazard ratio [hr] (95% CI)	p (stratified)	p for homogeneity
In-hospital death	107 (15%)	164 (22%)	0.60 (0.45-0.79)	0.0002	0.39
Death within 48 h of entry	61 (8%)	75 (10%)	0.81 (0.57-1.16)	0.25	0.67
Death after 48 h of entry	46 (6%)	89 (12%)	0.48 (0.33-0.70)*	0.0001	0.73
In-hospital death (blood-smear positive)	105 of 689 (15%)	157 of 693 (23%)	0.62 (0.47-0.82)	0.0007	0.29
Neurological sequelae	7 (1%)	3 (<1%)	2.3 (0.59-8.8)	0.22	0.34
Combined outcome: in hospital death or neurological sequelae	114 (16%)	167 (23%)	0.63 (0.48-0.82)	0.0007	0.36
Fetal death	5 of 23 (22%)	5 of 26 (19%)	1.33 (0.28-6.18)	0.72	0.34
Time to discharge (days); median (IQR, range)	5 (4-8, 0-54)	5 (4-8, 0-45)	hr 0.93 (0.83-1.04)	0.20	0.77
Time to speak (days); median (IQR, range)	1 (0-2, 0-35)	1 (0-2, 0-21)	hr 0.97 (0.84-1.13)	0.73	0.82
Time to eat (days); median (IQR, range)	2 (0-3, 0-21)	2 (0-4, 0-47)	hr 0.91 (0.79-1.04)	0.17	0.69
Time to sit (days); median (IQR, range)	2 (0-3, 0-30)	2 (0-3, 0-45)	hr 0.91 (0.80-1.05)	0.19	0.82
Convulsions after entry	31 (4%)	43 (6%)	0.70 (0.44-1.12)	0.14	0.09
Shock developing after entry	26 (4%)	36 (5%)	0.72 (0.43-1.21)	0.22	0.59
Hypoglycaemia after entry	6 (<1%)	19 (3%)	0.31 (0.12-0.78)	0.009	0.94
Blackwater fever developing after entry	49 (7%)	33 (5%)	1.58 (0.94-2.65)	0.08	0.54
Dialysis after entry	60 (8%)	48 (7%)	1.25 (0.85-1.85)	0.25	0.011
Vasopressor treatment after entry	23 (3%)	24 (3%)	0.92 (0.52-1.64)	0.78	0.28
Mechanical ventilation after entry	26 (4%)	39 (5%)	0.65 (0.39-1.1)	0.11	0.40

Data are number (%) unless otherwise stated. Analysis by intention to treat unless otherwise indicated. Results stratified by study site. *Excludes patients who died within 48 h.

Table 3: Results by treatment group

Figure 14 : Résultats de l'essai SEAQUAMAT (30)

En conclusion, cet essai montre que l'artésunate par voie intraveineuse réduit la mortalité des accès graves de paludisme en comparaison à la quinine. En effet, les bénéfices de l'artésunate ont bien été mis en évidence après le premier jour de traitement. D'après les résultats de l'essai, l'artésunate devrait être le traitement de première intention chez l'adulte souffrant d'un accès grave de paludisme. Cette molécule est plus efficace que la quinine, simple à administrer et sûre. (30)

Lorsque l'on regarde l'arbre de prise en charge d'un accès palustre avec signes de gravité, c'est bien l'artésunate qui est recommandé. (24)

II.3.1.3.2. Essai AQUAMAT⁹

Cet essai a débuté le 3 octobre 2005 et s'est terminé le 14 juillet 2010. Il a notamment été initié à la suite de l'essai SEAQUAMAT. AQUAMAT a concerné 11 centres dans neuf pays d'Afrique : Mozambique, Gambie, Ghana, Kenya, Tanzanie, Nigeria, Ouganda, Rwanda et la République Démocratique du Congo. Cet essai a étudié uniquement les enfants de moins de 15 ans. Les enfants étaient inclus lorsque le résultat au test de diagnostic rapide à *P. falciparum* à lactate déshydrogénase est positif, souffrant d'un accès palustre grave avec avis d'un clinicien et avec un consentement écrit d'un parent ou représentant légal. Les patients ayant été précédemment traités par de la quinine ou un dérivé de l'artémisinine par voie intraveineuse étaient exclus. Le principal critère de mesure était la mortalité. (31)

⁹ AQUAMAT : African Quinine Artesunate Malaria Treatment.

L'artésunate a été administré à raison de 2,4 mg/kg à 0, 12 et 24 heures puis une fois par jour jusqu'à ce que le relais par voie orale soit possible (n = 2 712). La solution est reconstituée et est ensuite administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire profonde. La quinine a été administrée à une dose de charge de 20 mg/kg à passer sur 4 heures puis une perfusion de 10 mg/kg à passer en 2 à 8 heures trois fois par jour jusqu'à pouvoir passer en per os (n = 2 713). La quinine était soit injectée en intraveineuse ou en intramusculaire avec une dilution différente et adaptée. (31)

11 148 enfants ont été évalués et soumis aux critères d'éligibilité. Parmi eux, ce sont 5 425 enfants qui ont pu accéder à l'essai, dont 2 712 enfants ont été retenus dans le groupe traité par l'artésunate et 2 713 ont été retenus dans le groupe traité par la quinine.

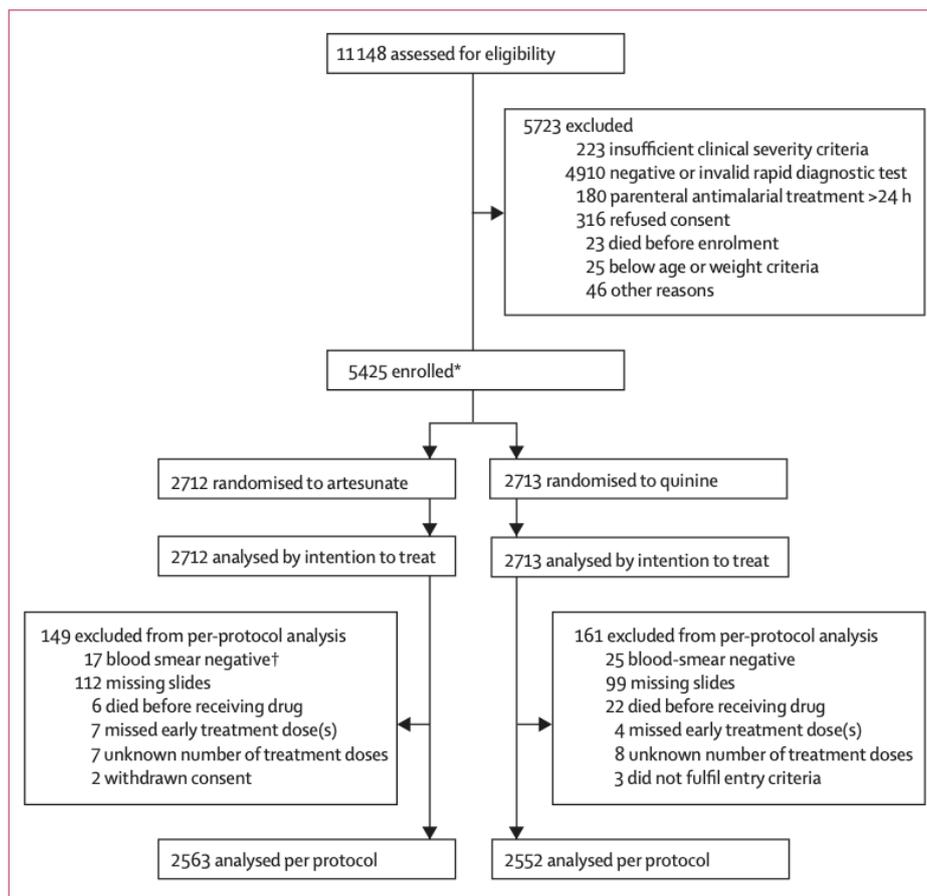


Figure 1: Trial profile

Figure 15 : Critères d'éligibilité et sélection des patients pour l'essai AQUAMAT (31)

En conclusion, cet essai démontre que l'artésunate diminue la mortalité chez les enfants africains atteints d'un accès grave de paludisme en comparaison avec la quinine. Dans les résultats publiés, on retrouve :

- 297 décès sur 2 713 enfants traités par la quinine ;
- 230 décès sur 2 712 enfants traités par l'artésunate.

L'effet secondaire se détachant une nouvelle fois comme dans l'essai SEAQUAMAT est l'hypoglycémie qui est plus fréquente avec la quinine qu'avec l'artésunate. (31)

II.3.2. Artéméther-Luméfantrine

Le nom commercial de l'association de ces deux molécules est le RIAMET®. Le dosage des comprimés est de 20 mg d'artéméther et de 120 mg de luméfantrine. Cette spécialité est recommandée dans le traitement de première intention de l'accès palustre simple à *P. falciparum*. L'artéméther est un dérivé de l'artémisine qui est efficace sur la souche *P. falciparum* résistante à certains autres antipaludéens. La luméfantrine appartient à la même famille que l'halofantrine¹⁰ qui n'est plus commercialisée à l'heure actuelle. Les deux principes actifs agissent au niveau de la vacuole digestive du parasite. La luméfantrine interfère avec la polymérisation intraparasitaire. L'artéméther agit via des radicaux libres toxiques. Les deux molécules bloquent ensuite la synthèse d'acides nucléiques et de protéines intraparasitaires. Ce médicament est indiqué chez l'adulte, chez l'enfant et le nourrisson pesant plus de 5 kg. (24,34)

Les comprimés doivent être pris au milieu d'un repas ou avec une boisson lactée pour améliorer l'absorption des principes actifs. Si le patient vomit dans l'heure qui suit la prise du comprimé, une dose devra être réadministrée. Les comprimés peuvent être écrasés pour faciliter la prise chez les jeunes enfants et les nourrissons. (34)

Concernant les posologies à administrer :

Tableau 4 : Posologies recommandées du RIAMET® en cas d'accès palustre non compliqué (34)

Sujets	Posologie
Adultes et enfants de plus de 12 ans et pesant plus de 35 kg	Dose totale : 4 comprimés en 6 prises soit 24 comprimés, à répartir sur 60 heures Au moment du diagnostic : 4 comprimés puis 5 prises de 4 comprimés à 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise
Enfants de 25 à moins de 35 kg	Au moment du diagnostic : 3 comprimés puis 5 prises de 3 comprimés à 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise
Enfants de 15 à moins de 25 kg	Au moment du diagnostic : 2 comprimés puis 5 prises de 2 comprimés à 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise
Enfants de 5 à moins de 15 kg	Au moment du diagnostic : 1 comprimé puis 5 prises d'un comprimé à 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise
Nourrissons de moins de 5 kg	Pas de données établies dans cette population, pas de recommandation.
Sujets âgés	Pas de données indiquant une adaptation posologique chez les patients âgés de plus de 65 ans.

¹⁰ L'halofantrine est un antipaludique de synthèse indiqué dans le traitement des accès palustres simples à *P. falciparum* et qui ne doit pas être utilisé en prophylaxie. Son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est archivée depuis le 30/01/2019. Une AMM est dite archivée lorsque son titulaire n'a pas demandé son renouvellement ou lorsqu'il n'a jamais été ou plus commercialisé depuis au moins trois ans. Cette situation est souvent liée à des raisons commerciales et est définitive. (32,33)

Attention, cette spécialité ne doit pas être prise pendant le premier trimestre de la grossesse. D'autres antipaludiques mieux adaptés et efficaces pourront être prescrits. (24,34)

Les principaux effets secondaires signalés sont : une perte d'appétit, des troubles du sommeil, des céphalées, des étourdissements, des palpitations, un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (ECG), des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales) et de l'asthénie. Les effets indésirables sont classés par fréquence selon la classification MeDRA. Ici, ce sont des effets rencontrés à la fréquence : très fréquent soit ≥ 1 cas sur 10, ou fréquent soit ≥ 1 cas sur 100 ou < 1 cas sur 10. (34)

II.3.2.1. Contre-indications à l'artéméther-luméfantrine

Il existe plusieurs contre-indications à l'utilisation de l'association d'artéméther et de luméfantrine :

- l'hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients ;
- en cas de paludisme sévère selon la définition de l'OMS ;
- en cas de traitement simultané avec un médicament métabolisé par le cytochrome CYP2D6 ;
- en cas d'antécédents familiaux de mort subite ou d'intervalle QT long congénital ou tout autre facteur de risque pouvant augmenter l'intervalle QTc¹¹ ;
- en cas de traitement pouvant allonger l'intervalle QTc comme : des antiarythmiques de classe Ia et III, des neuroleptiques et antidépresseurs, des macrolides, fluoroquinolones, imidazolés et antifongiques azolés, la flécaïnide ainsi que certains antihistaminiques non sédatifs ;
- en cas d'antécédents de troubles du rythme cardiaque symptomatiques, de bradycardie cliniquement significative ou d'insuffisance cardiaque congestive avec une diminution de la fraction d'éjection systolique du ventricule gauche ;
- en cas d'anomalie du ionogramme sanguin avec de l'hypokaliémie ou de l'hypomagnésémie ;
- et en cas de traitement simultané avec de puissants inducteurs enzymatiques du CYP3A4 (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne et le millepertuis). (24)

II.3.3. Arténimol-Pipéraquine

Le nom commercial de ce médicament associant ces deux molécules est l'EURARTESIM®. Cette spécialité contient 320 mg de pipéraquine et 40 mg d'arténimol. Ce médicament est recommandé en première intention dans le traitement de l'accès palustre simple à *P. falciparum* chez les adultes, les enfants ainsi que les nourrissons âgés de six mois et pesant plus de 5 kg. Nous rappelons qu'il est toujours nécessaire pour le prescripteur de se référer aux recommandations actuelles pour adapter au mieux le traitement en fonction de la région et des résistances acquises par le parasite. (24,36)

¹¹ Intervalle QTc : Intervalle QT corrigé, mesuré avec des battements par minute à 60. Il permet de comparer des intervalles QT ensemble qui eux sont mesurés avec des battements par minute différents. (35)

Ce médicament est un antipaludique, il va inhiber la reproduction du parasite du paludisme. Ses deux molécules ont des modes d'action différents. L'arténimol va être très concentré dans les hématies parasitées. Sa liaison endoperoxyde contribue à l'activité antipaludique en altérant le système membranaire du parasite via la formation de radicaux libres. Cela engendre l'inhibition de la pompe calcium ATPase du parasite, interfère avec le transport des électrons mitochondriaux et les protéines de transport du parasite et cela perturbe la fonction mitochondriale de *P. falciparum*. Quant à la pipéraquline, son mécanisme d'action n'est pas encore compris. Il semblerait qu'il soit similaire à celui de la chloroquine puisqu'ils sont proches structurellement parlant. Cette dernière se lie à l'hème toxique dans le parasite qui empêche donc sa détoxification par une étape de polymérisation. La pipéraquline a démontré une bonne activité antiparasitaire *in vitro* sur des souches de *Plasmodium* résistantes à la chloroquine. (36,37)

Le rythme de prises de ce traitement est d'une prise quotidienne à heure fixe et pendant trois jours. La dose est calculée en fonction du poids corporel du patient. (36)

Tableau 5 : Posologies recommandées de l'EURARTESIM® adaptées en fonction du poids du patient (36)

Poids corporel en kg	Dose quotidienne en mg		Nombre de comprimés par jour
	Pipéraquline	Arténimol	
5 à < 7	80	10	½ comprimé au dosage de 160/20 mg ¹²
7 à < 13	160	20	1 comprimé au dosage de 160/20 mg
13 à < 24	320	40	1 comprimé au dosage de 320/40 mg
24 à < 36	640	80	2 comprimés au dosage de 320/40 mg
36 à < 75	960	120	3 comprimés au dosage de 320/40 mg
> 75	1280	160	4 comprimés au dosage de 320/40 mg

Pour les patients pesant plus de 100 kg, il existe de maigres données sur l'adaptation posologique. Dans le registre européen de pharmacovigilance, 25 patients pesant un poids compris entre 100 et 121 kg ont reçu de l'EURARTESIM® à une dose de 4 comprimés au dosage de 320/40 mg pendant trois jours consécutifs. Finalement, chez 22 patients, on ne retrouvait plus d'infection parasitaire au moment du dernier examen microscopique du prélèvement sanguin. Chez les trois autres patients, il n'a pas été réalisé d'examen parasitologique du sang. En revanche, tous les patients ont atteint le stade de guérison. (36)

Concernant le mode d'administration, ce médicament doit être pris per os avec de l'eau et sans aliment. Pour cela, il convient d'espacer la prise du comprimé d'au moins trois heures après le dernier repas et ne pas manger pendant les trois heures suivant la prise du comprimé. Pour les enfants notamment, il est possible d'écraser et de mélanger les comprimés avec de l'eau pour faciliter la prise. Le mélange doit être pris immédiatement après la préparation. (36)

¹² Le dosage de 160/20 mg n'est pas disponible à la vente en France.

Si le patient vomit dans les trente minutes suivant la prise du médicament, il faut réadministrer une dose entière. Si le patient vomit dans les trente à soixante minutes après la prise du médicament, il convient de réadministrer une demi-dose. Le traitement ne devra pas être réadministré plus de deux fois. Si le patient vomit une nouvelle fois la seconde dose, le médecin prescripteur devra avoir recours à un autre traitement antipaludique. (36)

Si le patient oublie une dose, la dose oubliée doit être prise le plus vite possible puis le schéma recommandé doit être poursuivi normalement. (36)

Étant donné l'absence d'étude sur la cancérogenèse et de cures répétées chez l'Homme, l'administration doit être limitée à deux cures maximum sur une période de 12 mois. En raison de la longue demi-vie d'élimination de la pipéraquline qui est d'environ 22 jours, la deuxième cure doit être administrée en respectant un délai de deux mois après la fin de la première cure. En revanche, il n'existe pas de données sur la seconde cure de traitement. (36)

Concernant les populations particulières, aucune étude n'a été menée chez les sujets âgés, ou patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. C'est pourquoi l'EURARTESIM® devra être utilisé avec prudence chez ces sujets. (36)

Concernant la grossesse, cette spécialité ne doit pas être administrée pendant le premier trimestre de grossesse si d'autres antipaludiques adaptés et efficaces sont disponibles. Pour le deuxième et troisième trimestre, il existe un grand nombre de données : plus de 3 000 grossesses. Aucun effet n'a été mis en évidence pour le fœtus à ce stade de la grossesse. Néanmoins, on préférera utiliser un autre antipaludique sûr et efficace chez les femmes enceintes au deuxième et troisième trimestres. Cependant, si aucune alternative n'est possible, on pourra utiliser l'arténimol-pipéraquline. Concernant l'allaitement, la pipéraquline passe dans le lait maternel. Aucune donnée clinique n'est disponible, c'est pour cela que les femmes ne doivent pas allaiter pendant ce traitement. (36)

Les effets indésirables les plus retrouvés chez les adultes, comme fréquents soit à une fréquence de < 1 cas sur 10 sont : l'anémie, des céphalées, un allongement de l'intervalle QTc, de la tachycardie, ainsi que de l'asthénie... (36)

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), le service médical rendu de cette spécialité est important dans l'indication de l'AMM et dans le respect des contre-indications. (38)

II.3.3.1. Contre-indications à l'arténimol-pipéraquline

Il existe plusieurs contre-indications à l'utilisation de l'association d'arténimol et de pipéraquline :

- l'hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients ;
- en cas de paludisme sévère selon la définition de l'OMS ;
- en cas de syndrome de l'intervalle QT long congénital connu, ou autre pathologie susceptible d'allonger l'intervalle QTc ;
- en cas d'antécédents d'arythmies cardiaques symptomatiques ou de bradycardie cliniquement significative ;
- en cas d'affections cardiaques comme l'hypertension sévère, l'hypertrophie ventriculaire gauche, d'insuffisance cardiaque congestive avec diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, symptômes qui tendent vers une arythmie ;

- en cas d'hypokaliémie, d'hypocalcémie ou d'hypomagnésémie ;
- en cas de traitements concomitants avec des médicaments susceptibles d'augmenter l'intervalle QTc :
 - antiarythmiques,
 - neuroleptiques,
 - anti-infectieux avec les macrolides, les fluoroquinolones, les antifongiques imidazolés et triazolés ainsi que le pentamidine et le saquinavir.
 - certains anti-histaminiques non sédatifs,
 - la dompéridone, la méthadone, les alcaloïdes de la pervenche, le dropéridol, ...
- et en cas de traitement récent par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc et pouvant être toujours en circulation dans le sang pendant le traitement par l'EURARTESIM® en raison de leur longue demi-vie d'élimination : la méfloquine, l'halofantrine, la luméfantrine, la chloroquine, la quinine et autres médicaments antipaludiques. (36)

II.3.4. Atovaquone-Proguanil

Cette association de molécules porte le nom commercial de MALARONE®. Cette association de deux molécules est disponible à deux dosages différents :

- le dosage pédiatrique : 62,5/25 mg ;
- et le dosage adulte : 250/100 mg. (3,39,40)

L'atovaquone est un antiparasitaire antiprotozoaire, c'est un inhibiteur spécifique et puissant de la chaîne de transport des électrons des mitochondries eucaryotes chez certains parasites protozoaires. (41) Le proguanil est un antiparasitaire antipaludéen. Il est inactif par lui-même. Ce dernier va potentialiser l'action de l'atovaquone en diminuant le potentiel de membrane mitochondrial des parasites responsables du paludisme. Ceci explique la synergie d'action entre ces deux molécules. (42,43)

Cette association est indiquée dans :

- la prophylaxie du paludisme à *Plasmodium falciparum* ;
- et le traitement de l'accès palustre, non compliqué à *P. falciparum*.

Ce médicament doit être utilisé en seconde intention seulement en cas d'indisponibilité, d'intolérance, de contre-indication, d'interaction avec un traitement concomitant ou encore en cas d'échec d'un traitement à base de dérivés de l'artémisinine. (24)

Les comprimés doivent être pris au cours du repas ou avec une boisson lactée pour obtenir une meilleure absorption de l'atovaquone et ils doivent toujours être pris à heure fixe. La boisson peut être plus ou moins sucrée pour les enfants à cause du goût amer. (3,39)

En cas de vomissement dans l'heure qui suit la prise du comprimé, il est recommandé de prendre un nouveau comprimé. Chez les enfants, les comprimés peuvent être écrasés. (40)

Les contre-indications à l'utilisation de cette association de molécules sont :

- l'hypersensibilité à un des principes actifs ou à un excipient ;
- et l'insuffisance rénale sévère avec une clairance inférieure à 30 mL/minute dans le cadre d'une chimioprophylaxie antipaludique. (40)

Les posologies recommandées dans le traitement d'un accès palustre à *P. falciparum* non compliqué sont :

Tableau 6 : Posologies recommandées de la MALARONE® pour le traitement curatif de l'accès palustre non compliqué à *P. falciparum* (40)

Poids corporel en kg	Posologie recommandée
Sujets adultes et enfants > 40 kg	4 comprimés au dosage de 250/100 mg en une prise unique à heure fixe pendant 3 jours
Sujets pesant entre 31 et 40 kg	3 comprimés au dosage de 250/100 mg en une prise unique à heure fixe pendant 3 jours
Sujets pesant entre 21 et 30 kg	2 comprimés au dosage de 250/100 mg en une prise unique à heure fixe pendant 3 jours
Sujets pesant entre 11 et 20 kg	1 comprimé au dosage de 250/100 mg en une prise unique à heure fixe pendant 3 jours
Enfants pesant entre 9 et moins de 11 kg	3 comprimés au dosage de 62,5/25 mg en une prise unique à heure fixe pendant 3 jours
Enfants pesant entre 5 et 8 kg	2 comprimés au dosage de 62,5/25 mg en une prise unique à heure fixe pendant 3 jours

Dans le traitement curatif, on utilisera le dosage 250/100 mg pour les patients pesant plus de 11 kg et le dosage pédiatrique de 62,5/25 mg pour les patients pesant moins de 11 kg. Chez les patients de moins de 5 kg, on n'utilisera pas l'association atovaquone-proguanil car la sécurité et l'efficacité de ces molécules n'ont pas été établies dans cette population.

Concernant les effets indésirables, il a été observé une augmentation de l'INR pour les patients sous anti-vitamine K (AVK). Les AVK sont des anticoagulants oraux, on compte parmi eux : la warfarine, l'acénocoumarol et la fluindione. C'est pour cela que l'association avec des anticoagulants oraux est référée comme une précaution d'emploi. En effet, cette association augmente l'effet de l'anticoagulant et ainsi induit un risque hémorragique. Il est donc nécessaire de contrôler plus fréquemment l'INR et d'adapter la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement par la MALARONE® et après son arrêt. (40) Dans le cadre d'un traitement curatif, les effets indésirables pouvant être rencontrés sont d'ordre : hématologiques avec de l'anémie ou une neutropénie ; une hyponatrémie ; neurologiques avec des céphalées et des vertiges ; digestifs avec des douleurs abdominales, des nausées, des diarrhées, des vomissements ; une augmentation des enzymes hépatiques ; des éruptions cutanées ; un prurit ; une toux ou encore de la fièvre, ... (24)

Du côté des interactions médicamenteuses, la MALARONE® est déconseillée avec :

- la rifampicine : qui est un puissant inducteur enzymatique, qui diminue la concentration plasmatique de l'atovaquone ;
- et l'éfavirenz : qui est également un inducteur enzymatique, qui diminue la concentration plasmatique de l'atovaquone. (40)

En ce qui concerne l'utilisation de la MALARONE® pendant la grossesse en l'état des connaissances, pour l'aspect malformatif, les données sont nombreuses et rassurantes pour les femmes enceintes exposées au médicament au cours du premier trimestre de grossesse. Il n'est pas non plus tératogène chez l'animal. Pour l'aspect fœtal et néonatal, les données chez les femmes enceintes exposées à l'association atovaquone-proguanil pendant le deuxième et/ou troisième trimestre de grossesse ne sont pas nombreuses. Cependant, le recul de l'usage est relativement important et rien n'est alarmant. Pour l'allaitement, il n'existe pas de données avec l'utilisation de la MALARONE®. En revanche, cette association peut être utilisée chez les enfants pesant plus de 5 kg. C'est pour cela que si l'enfant allaité pèse au moins 5 kg, le traitement par la MALARONE® de la mère peut être envisagé, y compris si l'enfant reçoit un traitement lui-même. Si l'enfant allaité pèse moins de 5 kg, on suspendra l'allaitement le temps du traitement et on le reprendra 5 jours après la dernière prise de MALARONE®, soit environ 2 demi-vies d'élimination plasmatique de l'atovaquone. Pour rappel, si la mère est traitée par un antipaludique, cela ne protège pas l'enfant allaité contre la maladie. (44)

II.3.5. Quinine

La quinine est un amino-alcool naturel extrait de l'écorce de quinquina ou *Cinchona officinalis*. La quinine est utilisée en troisième et dernière intention dans le traitement d'un accès palustre simple. Cette molécule est disponible sous différentes formes : en comprimés ou en injectable. La posologie est exprimée en équivalence-base, c'est-à-dire quinine-base ou alcaloïdes-base. (24)

Plusieurs spécialités sont disponibles en France :

- QUINIMAX® :
 - en comprimés dosés à 125 mg et 500 mg en alcaloïdes-base ;
 - et en solution injectable dosée à 125 mg/1 mL, 250 mg/2 mL et 500 mg/4 mL en alcaloïdes-base.
- QUININE RENAUDIN® en solution injectable dosée à 245 mg/mL en quinine-base. (45–47)

La quinine est un antipaludique naturel qui va exercer une action schizonticide sanguine rapide sur les différentes espèces de paludisme. En revanche, elle n'exerce pas d'activité sur les formes intrahépatiques. Tous les alcaloïdes contenus dans la spécialité QUINIMAX® avec la quinine : la quinidine, la cinchonine, la cinchonidine sont des alcaloïdes extraits du quinquina. Ces substances actives contribuent à l'action schizonticide. La spécialité QUININE RENAUDIN® contient uniquement de la quinine. (47)

Pour la spécialité QUINIMAX® en comprimés, la posologie efficace est de 8 mg/kg d'alcaloïdes-base de quinquina en trois prises espacées de 8 heures pendant 5 à 7 jours, ce qui équivaut à 24 mg/kg d'alcaloïdes-base de quinquina en trois prises par jour. (46)

Tableau 7 : Posologies recommandées pour la spécialité QUINIMAX® en comprimés pour le traitement curatif d'un accès palustre simple (46)

Poids corporel en kg	Posologie recommandée
Personne de 9 à 11 kg	½ comprimé dosé à 125 mg trois fois par jour
Personne de 12 à 19 kg	1 comprimé dosé à 125 mg trois fois par jour
Personne de 20 à 27 kg	1,5 comprimés dosés à 125 mg trois fois par jour
Personne de 28 à 35 kg	2 comprimés dosés à 125 mg trois fois par jour
Personne de 36 à 43 kg	2,5 comprimés dosés à 125 mg trois fois par jour
Personne de 44 à 50 kg	3 comprimés dosés à 125 mg trois fois par jour
Personne de 51 à 59 kg	3,5 comprimés dosés à 125 mg trois fois par jour
Personne de 60 kg	1 comprimé dosé à 500 mg trois fois par jour

Pour la spécialité QUINIMAX® par voie injectable, deux voies sont possibles : la voie intraveineuse et la voie intramusculaire. Pour la voie intraveineuse, le produit devra être dilué dans une solution glucosée à 5% ou 10% de préférence ou éventuellement dans un soluté physiologique. Pour la voie intramusculaire, celle-ci devra être utilisée en dernier recours lorsqu'une perfusion intraveineuse est impossible à mettre en place en raison du risque de nécrose induit par le principe actif. (47)

Trois dosages sont disponibles : 125 mg/1 mL, 250 mg/2 mL et 500 mg/4 mL. Il est important d'être vigilant lors de la prescription et de l'administration de cette forme de quinine pour éviter les erreurs de dosage notamment chez les enfants. Ces erreurs sont le plus souvent dues à des erreurs de volume pouvant entraîner un surdosage et le décès. Il est donc conseillé pour le prescripteur d'écrire la dose par prise en mg avec la dose par prise en volumes et équivalent ampoule. Par exemple, QUINIMAX® 500 mg/4 mL : 500 mg correspondent à une ampoule de 4 mL. La vigilance doit être de mise lors de l'administration. (47)

Tableau 8 : Posologies recommandées pour la spécialité QUINIMAX® par voie injectable dans le traitement de l'accès palustre simple (47)

Poids corporel en kg	Voie intraveineuse	Voie intramusculaire
	3 injections de 8 mg/kg d'alcaloïdes-base, en perfusion IV lente de 4 heures, toutes les 8 heures	2 à 3 injections lentes et profondes par 24 heures de 8 mg/kg d'alcaloïdes-base
Patient de 60 kg et plus	1 ampoule de 500 mg/4 mL soit 4 mL Ou 2 ampoules de 250 mg Ou 4 ampoules de 125 mg par prise	
Patient de 30 à 50 kg	½ ampoule de 500 mg soit 2 mL Ou 1 ampoule de 250 mg Ou 2 ampoules de 125 mg par prise	
Patient de 16 à 30 kg	¼ d'ampoule de 500 mg soit 1 mL Ou 1 ampoule de 125 mg par prise	

Le dosage de QUINIMAX® 250 mg/2 mL n'est pas adapté aux patients pesant moins de 30 kg. Les dosages de QUINIMAX® 500 mg/4 mL et 125 mg/mL ne sont pas adaptés pour les patients pesant moins de 16 kg. La durée du traitement par la quinine est de 5 à 7 jours. Dès que le relais per os est possible, il doit être mis en place. (47)

Chez le patient insuffisant rénal, la posologie devra être diminuée de 30 à 50%.

Pour la quinine, certaines mises en garde sont à respecter. La quinine augmente la sécrétion d'insuline par le pancréas, ce qui peut amener à une hypoglycémie, en particulier chez l'enfant et la femme enceinte. Les symptômes de l'hypoglycémie peuvent être masqués par les troubles cliniques liés au paludisme. C'est pour cette raison qu'une surveillance de la glycémie est requise pendant le traitement. Cette surveillance s'effectue toutes les heures pendant la dose de charge puis toutes les quatre heures. Cette hypoglycémie peut être rétablie par une perfusion de solution glucosée concentrée. (24,46)

Les effets secondaires au traitement par la quinine sont :

- l'hypoglycémie ;
- les signes de cinchonisme avec des acouphènes, des vertiges, des céphalées, des troubles de la vision, une baisse de l'acuité auditive, des nausées qui sont réversibles à l'arrêt du traitement ;
- des convulsions à fortes doses ;
- des manifestations allergiques cutanées avec un prurit, de l'urticaire et une éruption cutanée généralisée ;
- une anémie hémolytique aiguë pouvant se compliquer d'insuffisance rénale aiguë (fièvre bilieuse hémoglobinurique) ;

- une thrombopénie ou un purpura thrombocytopénique ;
- et des modifications de l'ECG avec notamment une augmentation de l'intervalle QTc. (46)

Le traitement par la quinine implique plusieurs surveillances notamment. La quinine plasmatique totale doit être dosée quotidiennement pendant au minimum 72 heures. Le prélèvement s'effectue en fin de perfusion. La quininémie efficace doit être comprise entre 10 et 12 mg/L ou 30 à 36 mmol/L. Pendant le traitement, on surveillera attentivement la fréquence cardiaque, la glycémie ainsi que la pression artérielle. Pour la cardiotoxicité, on effectuera un ECG pour mesurer l'intervalle QRS et QT avant le début du traitement puis tous les jours pendant le traitement. (24,47)

Concernant la femme enceinte, selon le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), les données publiées sur la femme enceinte traitée par la quinine pour un accès palustre sont nombreuses et rassurantes. La quinine peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse et peu importe la voie d'administration. Il convient de rassurer la patiente si la grossesse est découverte au cours du traitement par la quinine. Seulement quelques cas d'atteintes oculaires et auditives ont été rapportés chez des enfants dont les mères avaient pris une dose importante de quinine dans un but abortif. Pour l'allaitement, la quantité de quinine passant dans le lait maternel et ingérée par l'enfant est faible : environ 2% de la dose maternelle de quinine en mg/kg. Les données chez les enfants allaités par des femmes prenant de la quinine ne rapportent pas d'éléments inquiétants, seulement si l'enfant a un déficit en G6PD puisque cela entraîne un risque d'hémolyse. En conclusion, l'allaitement d'un enfant est possible pendant un traitement par la quinine à condition qu'il n'ait pas de déficit en G6PD. (48)

II.3.5.1. Contre-indications avec la quinine

L'utilisation de la quinine est contre-indiquée avec :

- un antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique ;
- un antécédent d'hypersensibilité à l'un des composants ;
- et des troubles de la conduction intra-ventriculaire en dehors du contexte d'urgence.

La quinidine est contre-indiquée avec de nombreuses molécules :

- d'autres antiarythmiques du fait de la présence de la quinidine : amiodarone, sotalol, ... ;
- le cobicistat, l'ombitasvir et paritaprévir, les inhibiteurs de protéases boostés par le ritonavir, la tétrabénazine et le voriconazole, la pipéraquline, l'hydroxyzine, la dompéridone, le citalopram, l'escitalopram, la spiramycine, l'érythromycine en IV, la vincamine en IV, le vandétanib, le torémifène, la méquitazine et la moxifloxacine, ... (46)

II.3.6. Primaquine

La primaquine est une molécule qui est en attente d'évaluation à long terme. Cette substance active est disponible depuis 2020 en France dans le cadre d'une ATU de cohorte et qui

possède aujourd'hui une autorisation d'accès précoce¹³ (AAP). La primaquine est indiquée dans le traitement radical dont la prévention des rechutes du paludisme à *P. vivax* et *P. ovale*, à la suite d'un traitement schizonticide érythrocytaire. (24)

La HAS a autorisé l'utilisation de la primaquine dans cette indication notamment à cause de la fréquence des récurrences d'accès palustres à *P. vivax* ou *P. ovale* malgré un traitement schizonticide bien suivi. De plus, les données sont rassurantes en termes d'efficacité pour la prévention des rechutes. En France, il n'existe pas d'autres alternatives actuellement. (24,49)

Avant la prise de la primaquine, un test de dépistage quantitatif du déficit en G6PD doit être effectué. En cas de déficit sévère en G6PD, c'est-à-dire un taux < 10% d'activité enzymatique, la primaquine est alors contre-indiquée. En cas de déficit léger à modéré après avoir évalué la balance bénéfice-risque, le schéma posologique sera adapté et une surveillance hématologique sera de mise. Si l'activité G6PD est normale, on recommandera une surveillance de la numération formule sanguine ainsi que le taux d'hémoglobine pendant le traitement. Attention, les tests au G6PD présentent quelques limites, c'est pour cela que les médecins prescripteurs doivent considérer le risque résiduel d'hémolyse. (49)

Les posologies recommandées sont les suivantes :

Tableau 9 : Posologies recommandées pour la Primaquine Sanofi 15 mg en comprimé (49)

Population	Absence de déficit en G6PD	Déficit en G6PD léger à modéré	Déficit sévère en G6PD
Adultes	30 mg une fois par jour pendant 14 jours	0,75 mg/kg/semaine soit 45 mg une fois par semaine pendant 8 semaines	Contre-indiqué
Enfants et adolescents de plus de 50 kg	0,5 mg/kg/jour soit 30 mg une fois par jour pendant 14 jours		
Enfants et adolescents de moins de 50 kg	Posologie à adapter au poids, Primaquine Sanofi 15 mg en comprimé est réservée aux patients pesant plus de 50 kg		

Les comprimés de primaquine sont à avaler entiers avec de l'eau et de préférence au cours d'un repas pour éviter les effets indésirables à type de douleurs ou crampes abdominales par exemple. (49)

Il faut être prudent quant à l'utilisation de la primaquine. En effet, cette dernière présente un caractère génotoxique. Les femmes et hommes en âge de procréer doivent donc utiliser une contraception efficace pendant et après le traitement. Tout d'abord, avant un traitement par la primaquine tous les individus qu'ils soient hommes ou femmes doivent être informés des risques sur le fœtus et interrompre tout projet de grossesse avant, pendant et après le traitement par cette molécule puisqu'elle est contre-indiquée pendant la grossesse. Pour cela, un test de grossesse doit être effectué avant le début du traitement pour toutes les femmes en

¹³ AAP : dispositif dérogatoire exceptionnel permettant la mise à disposition ainsi que la prise en charge financière d'un médicament selon une indication avant son remboursement par l'Assurance Maladie.

âge de procréer. La contraception doit être adaptée et poursuivie au-delà de la fin du traitement :

- chez les femmes traitées en âge de procréer : la prise de la contraception devra continuer pendant trois mois après la dernière prise du comprimé ;
- et chez les hommes traités et dont la partenaire est en âge de procréer : la contraception devra se poursuivre pendant trois mois après la dernière prise de primaquine. (46)

La primaquine est donc contre-indiquée pendant la grossesse en raison d'un éventuel déficit en G6PD du fœtus mais également à cause du potentiel génotoxique *in vitro* et *in vivo* révélé dans certains essais. Pour l'allaitement, la primaquine passe dans le lait maternel. A cause du caractère génotoxique, d'un éventuel déficit en G6PD du nourrisson ainsi que les effets indésirables pouvant survenir chez l'enfant, l'allaitement pendant un traitement à la primaquine est contre-indiqué. (49)

La primaquine entraîne certains effets indésirables tels que :

- des troubles gastro-intestinaux avec des nausées, vomissements, douleurs abdominales. La prise du médicament pendant un repas permettra d'atténuer ces effets ;
- des sensations de vertiges ;
- une éruption cutanée ou encore un prurit ;
- des arythmies avec un allongement de l'intervalle QT notamment à doses élevées ;
- et des troubles hépatologiques avec une leucopénie, une anémie hémolytique, ...

En cas d'apparition de signes évoquant une anémie hémolytique : des urines foncées, un essoufflement, une pâleur ; et en cas de diminution des leucocytes, le traitement par la primaquine doit être interrompu immédiatement. (24,49)

II.3.6.1. Contre-indications à la primaquine

Les contre-indications à l'utilisation de la primaquine sont :

- l'hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients ;
- un déficit sévère en G6PD avec un taux < 10% d'activité enzymatique ;
- la grossesse ;
- et l'allaitement. (49)

II.3.7. Mefloquine

La méfloquine dont le nom commercial est le LARIAM® est disponible au dosage de 250 mg. Les comprimés sont quadrisécables. Cette molécule est indiquée dans le traitement des accès palustres simples contractés en zone de résistance aux amino-4-quinoléines c'est-à-dire la chloroquine. Nous rappelons qu'il est toujours indispensable de se référer aux recommandations des autorités sanitaires nationales et internationales concernant les chimiorésistances. (50)

La posologie recommandée dans le traitement curatif est de 25 mg/kg et doit être administrée dans les 24 heures. La dose sera répartie en 2 à 3 prises toutes les 6 heures minimum afin d'éviter au mieux les effets secondaires. Le schéma posologique peut se tenir comme ceci :

Tableau 10 : Posologies recommandées du LARIAM® dans le traitement curatif d'un accès palustre simple (50)

Poids corporel en kg	Posologie recommandée
Entre 5 et 20 kg	¼ de comprimé à 250 mg/2,5 kg Ou 1 comprimé à 250 mg/10 kg En 2 prises espacées de 12 heures
Entre 21 à 30 kg	2 à 3 comprimés à 250 mg En 2 prises espacées de 12 heures
Entre 31 et 45 kg	3 à 4 comprimés à 250 mg Soit 2 à 3 comprimés puis 1 comprimé 6 à 8 heures plus tard
Entre 46 et 60 kg	5 comprimés à 250 mg Soit 3 comprimés puis 2 comprimés 6 à 8 heures plus tard
Plus de 60 kg	6 comprimés à 250 mg Soit 3 comprimés puis 2 comprimés 6 à 8 heures plus tard puis 1 dernier comprimé 6 à 8 heures plus tard

Pas de données disponibles pour des doses supérieures à 6 comprimés de 250 mg chez des sujets de poids important

Pas de données chez les nourrissons de moins de 3 mois et pesant moins de 5 kg, pas d'utilisation de la méfloquine en traitement curatif dans cette population

A savoir que si malgré un traitement bien conduit par la méfloquine, une absence d'amélioration dans les 48 à 72 heures persiste et que la parasitémie est toujours positive, il convient de penser à une résistance du parasite à la méfloquine et ainsi choisir un autre traitement antipaludique. Par ailleurs, si une chimioprophylaxie est bien conduite par la méfloquine et que le sujet contracte un accès palustre, il faudra suspecter une résistance à la molécule et convenir d'un traitement antipaludique autre que la méfloquine. Il faut savoir que l'espèce *P. falciparum* présente une résistance croisée entre la méfloquine et l'halofantrine. De ce fait, si on suspecte une résistance à la méfloquine, l'halofantrine ne devra pas être utilisée. Des résistances multiples de *P. falciparum* à la méfloquine ont notamment été rapportées dans les régions d'Asie du Sud-Est. (50)

La méfloquine a un goût amer et légèrement piquant. Les comprimés doivent être avalés sans les croquer avec une boisson et de préférence pendant un repas. Chez les enfants et personnes ayant des problèmes de déglutition, les comprimés peuvent être écrasés et dissous dans de l'eau. (50)

Il existe des contre-indications avec la méfloquine :

- l'hypersensibilité au principe actif ou d'autres substances apparentées telles que la quinine ou la quinidine par exemple ;
- l'hypersensibilité à un des excipients présents dans la composition du comprimé ;
- une dépression active, un antécédent de dépression, une anxiété généralisée, une psychose, une tentative de suicide, des idées suicidaires, des comportements où l'individu se met en danger, une schizophrénie ou encore d'autres troubles psychiatriques induisent la contre-indication de la méfloquine dans le cadre d'une chimioprophylaxie antipaludique ;
- des antécédents de convulsions dans le cas de prescription prophylactique ;
- une insuffisance hépatique sévère ;
- un traitement simultané avec de l'acide valproïque ainsi qu'avec du valpromide ;
- l'association avec de l'halofantrine pendant le traitement avec de la méfloquine et pendant les 15 semaines suivant la dernière dose puisqu'il existe un risque d'allongement de l'intervalle QTc ;
- et des antécédents de fièvre bilieuse hémoglobinurique ou une complication du paludisme avec une hémolyse intravasculaire aiguë responsable d'une hémoglobinurie. (50)

La méfloquine présente de nombreux effets indésirables qui peuvent s'avérer graves. Parmi eux, on retrouve les troubles neuropsychiatriques avec de l'anxiété, de la paranoïa, une dépression, des hallucinations ou encore une psychose. Certains de ces symptômes doivent être considérés comme des prodromes inducteurs d'effets indésirables plus graves comme : les rêves anormaux ou cauchemars, des insomnies, une anxiété aiguë, une dépression, une agitation ou une confusion mentale. En lien avec ces symptômes, des cas de suicides, d'idées suicidaires, de comportements de mise en danger de soi-même avec des tentatives de suicide ont été rapportés. Ces effets peuvent apparaître et persister même plusieurs mois après l'arrêt du traitement. A cause de ces nombreux effets secondaires, la méfloquine n'est plus recommandée à l'heure actuelle en traitement curatif de l'accès palustre simple sans vomissement, ni trouble neurologique. (24,50)

La méfloquine peut entraîner des convulsions. En conséquence, cette molécule est contre-indiquée chez les patients épileptiques. En revanche, en cas de traitement curatif et de nécessité absolue, l'administration de méfloquine peut être envisagée sous surveillance étroite. La méfloquine peut induire des polyneuropathies avec comme symptômes : des douleurs, des sensations de brûlures, des troubles sensitifs et encore une faiblesse musculaire, ... Si ces symptômes surviennent, le traitement doit être interrompu avant qu'ils se développent en un trouble irréversible. Des troubles visuels peuvent apparaître et nécessitent eux aussi l'arrêt du traitement. Les patients peuvent développer des symptômes à titre de dyspnée, de toux sèche, de fièvre, de céphalées pendant le traitement ce qui s'apparente à une pneumopathie d'origine allergique. De même, ces symptômes nécessitent une consultation médicale et l'arrêt du traitement. (50)

En cas d'accès palustre, avec les importantes doses de méfloquine administrées, il est souvent difficile de faire la différence entre un effet indésirable et les symptômes de la maladie. (50)

Rappelons que tout séjour en zone d'endémie palustre est déconseillé au cours de la grossesse. L'utilisation de la méfloquine en prévision ou au cours d'une grossesse reste possible à certaines conditions. Il est impératif de prendre en compte le profil des effets indésirables entraînés par la méfloquine ainsi que les nombreuses contre-indications. En effet, les données publiées chez les femmes enceintes exposées à cette molécule sont très nombreuses, rassurantes et aucun élément inquiétant n'est à retenir. Peu de données sont disponibles pour l'allaitement et l'utilisation de la méfloquine, mais à ce jour, aucun élément alarmant n'a été retenu. Le passage de la molécule dans le lait n'a été évalué que dans le cas d'une prise unique d'un comprimé dosé à 250 mg chez seulement deux patientes. La quantité reçue par l'enfant représente 4% de la dose maternelle en mg/kg. Selon l'OMS, la méfloquine peut être administrée au cours d'un allaitement. Pour ces raisons, après avoir évalué les potentiels effets indésirables et contre-indications avec la méfloquine, son utilisation peut être envisagée, y compris si l'enfant reçoit un traitement à base de méfloquine ou une autre molécule antipaludique. (51)

Du côté des interactions médicamenteuses, il convient d'être vigilant avec :

- les vaccins : l'administration d'un vaccin vivant oral contre la fièvre typhoïde en même temps que la méfloquine ne peut pas garantir l'immunisation. Il convient d'effectuer ce type de vaccination au moins trois jours avant la prise de méfloquine.
- Les inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4 : la méfloquine n'a pas d'activité sur le système enzymatique du cytochrome P450 ce qui n'induit pas de modification du métabolisme des médicaments administrés avec la méfloquine. En revanche, des molécules qui sont inductrices ou inhibitrices du cytochrome P450 vont modifier le métabolisme de la méfloquine. Cela va amener à une augmentation ou à une diminution des concentrations plasmatiques de la méfloquine. Une surveillance clinique sera recommandée dans ce cas.
- L'acide valproïque et le valpromide : en raison du risque de convulsions induites par l'effet proconvulsivant de la méfloquine et l'augmentation du métabolisme de l'acide valproïque. C'est une contre-indication.
- L'halofantrine : l'administration de l'halofantrine en même temps et pendant les 15 semaines qui suivent le traitement par la méfloquine entraîne un allongement de l'intervalle QTc. C'est une contre-indication. (50)

II.4. Cas particuliers

II.4.1. Paludisme à *Plasmodium falciparum* et situation de précarité

Dans certaines situations socio-économiques difficiles, certains patients peuvent refuser l'hospitalisation. L'hospitalisation d'un adulte peut être évitée en instaurant un traitement dans un hôpital, un service d'urgence ou une consultation de médecine tropicale, avec un suivi minimum de 2 heures après la première dose d'antipaludique et à condition de fournir au patient le reste du traitement. Cette méthode doit être accompagnée d'explications détaillées des posologies, en s'assurant de leur parfaite compréhension, et en programmant un rendez-vous obligatoire de consultation après 72 heures de traitement. (24)

II.4.2. Chez l'enfant et le nourrisson

Chez les enfants, en cas d'accès palustre simple, les thérapeutiques utilisées en première intention sont l'artésunate et l'artéméther-luméfantrine. En seconde intention, l'association atovaquone-proguanil sera utilisée. Enfin, en troisième et dernière intention, la quinine par voie orale sera recommandée. (24)

En cas d'accès palustre compliqué chez l'enfant, la prise en charge doit être effectuée en réanimation pédiatrique et le traitement de première intention à administrer est l'artésunate par voie intraveineuse. La voie intraveineuse sera privilégiée tant qu'une prise par voie orale restera impossible. La quinine par voie IV restera envisageable mais on préférera utiliser l'artésunate en raison d'une meilleure efficacité et de la sécurité de cette molécule. (24)

II.4.3. Chez la femme enceinte

Dans le cadre d'une grossesse, il est recommandé de ne pas se rendre en zone d'endémie palustre. Tout séjour pouvant être reporté doit l'être. Il est en effet inutile de prendre des risques importants pour la mère et le futur enfant à naître. Toutefois, si une femme enceinte doit partir en zone d'endémie, elle devra suivre toutes les recommandations avec les mesures de prévention ainsi que suivre une chimioprophylaxie recommandée. (52)

Si une femme enceinte contracte le paludisme, le traitement d'un accès palustre non compliqué à *P. falciparum* reposera sur la quinine ou sur l'atovaquone-proguanil pendant le premier trimestre de la grossesse. Ensuite, pour le second et troisième trimestres, l'association artéméther-luméfantrine sera plus adaptée. Une surveillance étroite obstétricale sera nécessaire tout au long du traitement. Néanmoins, la grossesse représente un risque de développer un accès palustre compliqué, c'est pourquoi on préférera hospitaliser la femme enceinte au sein d'une unité de surveillance continue dans la majorité des cas. (24)

III. Traitements prophylactiques

Il existe différents médicaments antipaludiques utilisés dans le cadre de la chimioprophylaxie. Ils ne peuvent être délivrés que sur ordonnance et ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie dans le cadre d'un voyage. A savoir que certaines mutuelles peuvent prendre en charge un forfait de chimioprophylaxie antipaludique et de vaccinations. Il n'est pas recommandé de se procurer le traitement dans le pays de destination, ni sur internet. La durée de la prescription devra couvrir la totalité du séjour. (3,39)

III.1. Objectifs de la prise en charge

Dans le cadre d'un traitement prophylactique, les objectifs de la prise en charge sont les suivants :

- la prévention des accès palustres dont certains sont potentiellement fatals (*P. falciparum*) ;
- et la prévention des récurrences d'accès palustres à distance (*P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*). (25)

III.2. Prise en charge

La chimioprophylaxie antipaludique est un traitement prescrit lorsqu'il est nécessaire par exemple, lors d'un voyage en zone d'endémie palustre. Selon la zone visitée par le voyageur, les recommandations en vigueur sont différentes en raison des potentielles résistances observées. Pour cela, il convient de se référer pour chaque voyage effectué aux informations données par l'institut Pasteur, ainsi qu'aux recommandations sanitaires aux voyageurs de mai 2023 du HCSP, tableau n°10. Dans ce tableau, les critères suivants sont présents :

- la non-transmission du paludisme dans 85 pays sur les 179 cités, ainsi que l'Europe ;
- les zones de forte ou faible transmission selon les données de l'OMS ;
- si la transmission a un caractère saisonnier avec les mois de transmission ou les conditions climatiques favorisant cette transmission ;
- si la transmission est sporadique ou irrégulière ;
- si la transmission a lieu de manière localisée, dans des foyers bien précis ;
- et les pourcentages relatifs d'infections aux différentes espèces (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. knowlesi*). (25)

L'arbre décisionnel de la prophylaxie du paludisme va dépendre de plusieurs critères. La prescription d'une chimioprophylaxie va dépendre entre autres du voyageur, du temps de séjour en zone impaludée, de l'itinéraire, des zones visitées (milieux urbains, forêts, déserts, campagnes, ...), des moyens financiers du voyageur, du profil du patient (en tenant compte des éventuelles contre-indications à certains traitements), ... Dans la prévention contre le paludisme, on retrouvera toujours la prévention contre les piqûres de moustiques qui est elle, à suivre avec rigueur. (25)

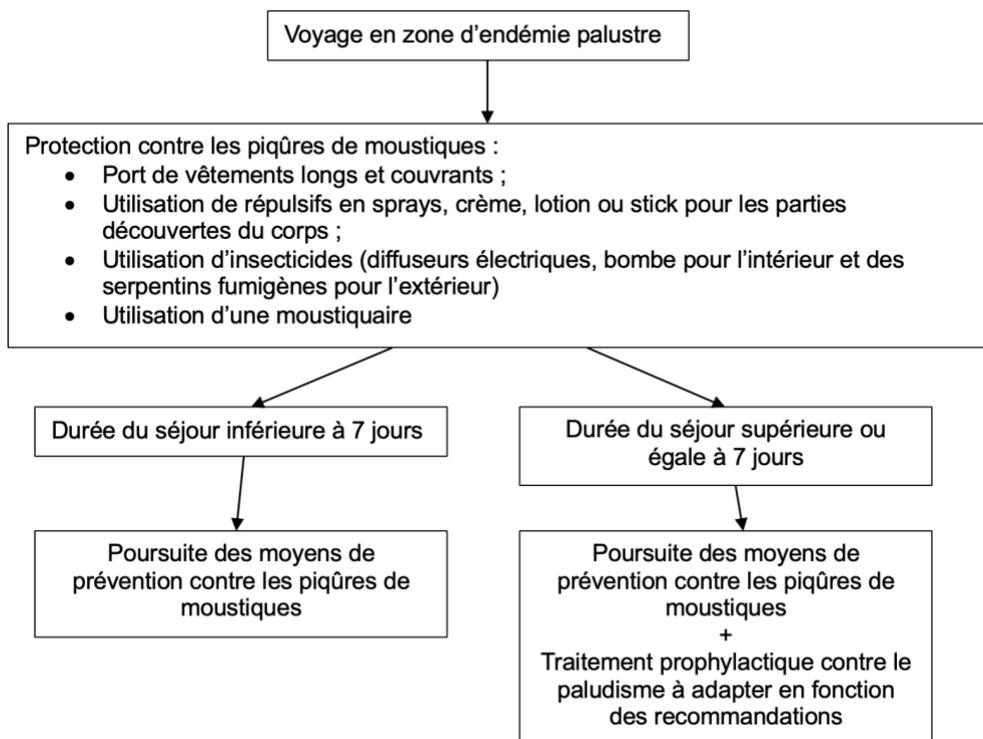


Figure 16 : Recommandations pour la prophylaxie du paludisme (25)

III.3. Molécules disponibles en chimioprophylaxie

Plusieurs molécules antipaludiques sont disponibles en chimioprophylaxie : l'association atovaquone-proguanil, la doxycycline ainsi que la méfloquine. Nous aborderons rapidement le cas de la chloroquine qui n'est actuellement plus recommandée. (39)

III.3.1. Atovaquone-Proguanil

Le nom commercial de cette association de deux molécules est : MALARONE®. Cette association de deux molécules est disponible à deux dosages différents :

- le dosage pédiatrique : 62,5/25 mg ;
- et le dosage adulte : 250/100 mg. (3,39,40)

L'atovaquone est un antiparasitaire antiprotozoaire, c'est un inhibiteur spécifique et puissant de la chaîne de transport des électrons des mitochondries eucaryotes chez certains parasites protozoaires. (41) Le proguanil est un antiparasitaire antipaludéen. Il est inactif par lui-même. Ce dernier va potentialiser l'action de l'atovaquone en diminuant le potentiel de membrane mitochondrial des parasites responsables du paludisme. Ceci explique la synergie d'action entre ces deux molécules. (42,43)

Cette association est indiquée dans :

- la prophylaxie du paludisme à *P. falciparum* ;
- et le traitement de l'accès palustre, non compliqué à *P. falciparum*.

Ces deux molécules s'avèrent efficaces contre les souches sensibles et résistantes à *P. falciparum*, c'est pourquoi elles sont recommandées dans le cadre d'une prophylaxie.

Les comprimés doivent être pris au cours du repas ou avec une boisson lactée pour obtenir une meilleure absorption de l'atovaquone et ils doivent toujours être pris à heure fixe. Le traitement doit démarrer le jour de l'arrivée ou 24 à 48 heures avant l'arrivée en zone d'endémie. Les comprimés sont à prendre tout au long du séjour ainsi que pendant une semaine au retour du voyage. (3,39)

En cas de vomissement dans l'heure qui suit la prise du comprimé, il est recommandé de prendre un nouveau comprimé. Chez les enfants, les comprimés peuvent être écrasés. (40)

Les contre-indications à l'utilisation de cette association de molécules sont :

- l'hypersensibilité à un des principes actifs ou à un excipient ;
- et l'insuffisance rénale sévère avec une clairance inférieure à 30 mL/minute dans le cadre d'une chimioprophylaxie antipaludique. (40)

Les posologies sont les suivantes :

- pour les personnes pesant un poids supérieur à 40 kg : 1 comprimé au dosage adulte (250/100 mg) par jour ;
- pour les enfants pesant entre 11 et 40 kg : on utilise les comprimés au dosage pédiatrique (62,5/25 mg) :
 - entre 11 et < 21 kg : 1 comprimé par jour ;
 - entre 21 et < 31 kg : 2 comprimés par jour ;
 - entre 31 et ≤ 40 kg : 3 comprimés par jour ;
 - > 40 kg : 1 comprimé au dosage adulte par jour ;
- pour les enfants entre 5 et moins de 11 kg : l'association atovaquone-proguanil peut être utilisée en prophylaxie hors AMM. Les comprimés pédiatriques ne sont pas sécables, cela nécessite une préparation en pharmacie à un dosage adapté au poids de l'enfant, ou également en utilisant un coupe-comprimé :
 - entre 5 et 7 kg : il faut une dose équivalente à ½ comprimé au dosage pédiatrique ;
 - entre 8 et < 11 kg : il faut une dose équivalente à ¾ comprimé au dosage pédiatrique. (3,39)

Concernant les effets indésirables, il a été observé une augmentation de l'INR pour les patients sous AVK. Les AVK sont des anticoagulants oraux, on compte parmi eux : la warfarine, l'acénocoumarol et la fluindione. C'est pour cela que l'association avec des anticoagulants oraux est référée comme une précaution d'emploi. En effet, cette association augmente l'effet de l'anticoagulant et ainsi induit un risque hémorragique. Il est donc nécessaire de contrôler plus fréquemment l'INR et d'adapter la posologie de l'anticoagulant pendant le traitement par la MALARONE® et après son arrêt. D'une manière générale, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors des essais cliniques dans le cadre d'une prophylaxie antipaludique sont : des douleurs abdominales, des céphalées et des diarrhées. (40)

En ce qui concerne l'utilisation de la MALARONE® pendant la grossesse, en l'état des connaissances, pour l'aspect malformatif les données sont nombreuses et rassurantes pour les femmes enceintes exposées au médicament au cours du premier trimestre de grossesse. Il n'est pas non plus tératogène chez l'animal. Pour l'aspect fœtal et néonatal, les données

chez les femmes enceintes exposées à l'association atovaquone-proguanil pendant le deuxième et/ou troisième trimestre de grossesse ne sont pas nombreuses. Cependant, le recul de l'usage est relativement important et rien n'est alarmant. Pour l'allaitement, il n'existe pas de données avec l'utilisation de la MALARONE®. En revanche, cette association peut être utilisée chez les enfants pesant plus de 5 kg. C'est pour cela que si l'enfant allaité pèse au moins 5 kg, le traitement par la MALARONE® de la mère peut être envisagé, y compris si l'enfant reçoit un traitement lui-même. Si l'enfant allaité pèse moins de 5 kg, on suspendra l'allaitement le temps du traitement et on le reprendra 5 jours après la dernière prise de MALARONE®, soit environ 2 demi-vies d'élimination plasmatique de l'atovaquone. Pour rappel, si la mère est traitée par un antipaludique, cela ne protège pas l'enfant allaité contre la maladie. (44)

III.3.2. Doxycycline

La doxycycline est un antibiotique de la famille des tétracyclines. Elle est disponible aux dosages de 50 et 100 mg. (53)

Cette molécule est indiquée dans le traitement prophylactique du paludisme du voyageur dans les zones d'endémie, en cas de résistance, de contre-indication ou encore d'intolérance à la méfloquine. (54)

Les posologies sont les suivantes :

- chez l'enfant de plus de 8 ans et pesant moins de 40 kg : 50 mg par jour ;
- chez l'enfant de plus de 8 ans et pesant plus de 40 kg : 100 mg par jour ;
- et chez l'adulte : 100 mg par jour. (3,39)

Le traitement prophylactique antipaludique doit débuter la veille du départ en zone d'endémie, et doit être poursuivi tout au long du séjour ainsi que pendant 4 semaines après le retour de voyage. L'observance quotidienne est indispensable. (3,39)

Concernant les contre-indications, la doxycycline est contre-indiquée avant l'âge de 8 ans. (3,39)

Les effets indésirables pouvant être rapportés sont des photodermatoses dues à une phototoxicité notamment. Pour cela, on conseille de prendre le comprimé le soir et d'utiliser une protection solaire tout au long du traitement. Il existe également un risque d'ulcérations œsophagiennes, pour cela le comprimé devra être pris au cours du repas et le patient ne devra pas s'allonger dans l'heure suivant la prise du comprimé. (39,54)

Il existe une contre-indication médicamenteuse à laquelle il faut être vigilant : l'association avec des rétinoïdes. En effet, il existe un risque d'hypertension intracrânienne. (54)

Traiter une femme enceinte par la doxycycline en traitement prophylactique peut être envisagé à certaines conditions. Concernant l'aspect malformatif, les données publiées chez les femmes exposées à la molécule pendant leur premier trimestre de grossesse sont nombreuses et rassurantes. Il est donc possible de traiter la femme enceinte au premier trimestre. Cependant, lors de traitements longs (supérieurs à deux semaines) et d'administration au troisième trimestre, les cyclines peuvent entraîner une coloration des futures dents de lait de l'enfant. La théorie estime que ces effets peuvent survenir à partir de la 14^{ème} semaine d'aménorrhée mais les données ne concernent que des expositions à partir de la 28^{ème} semaine d'aménorrhée. Ce risque ne concerne que les dents de lait et pas les

dents définitives puisque leur calcification ne débute qu'après la naissance. Pour ces raisons, l'administration de la doxycycline au-delà du premier trimestre de grossesse reste à discuter. Si la prescription d'une autre molécule est possible, cette autre molécule devra être privilégiée surtout en cas de traitement prolongé. En revanche, si la doxycycline présente un rapport bénéfice-risque positif, son utilisation peut être possible au-delà du premier trimestre de grossesse en sachant que le seul effet indésirable pouvant survenir est la coloration des dents de lait de l'enfant. Du côté de l'allaitement, pour des traitements d'environ une semaine par cette molécule chez une femme allaitant son enfant, il existe un recul d'usage qui ne témoigne d'aucun effet particulier à signaler, pas même de coloration des dents de lait. Les cyclines, groupe auquel appartient la doxycycline, sont contre-indiquées chez les enfants de moins de 8 ans. La quantité de doxycycline qu'un enfant peut ingérer à travers le lait maternel lors d'une prise unique ou d'un traitement de quelques jours reste faible, c'est-à-dire environ 4 à 8% de la dose maternelle en mg/kg. La demi-vie d'élimination plasmatique de la doxycycline est longue et dure entre 16 à 22 heures. Ceci peut entraîner une accumulation de la molécule chez l'enfant allaité. De ce fait, les préconisations à propos de l'allaitement sont les suivantes :

- si le traitement est de courte durée (une semaine) et que la doxycycline est nécessaire, son utilisation est envisageable chez la femme allaitante ;
- et en cas de traitement prolongé, ce qui est souvent le cas dans le cadre des chimioprophylaxies antipaludiques, la doxycycline ne devra pas être utilisée en raison du manque de données dans ce contexte. (55)

III.3.3. Méfloquine

La méfloquine dont le nom commercial est le LARIAM® est disponible au dosage de 250 mg. Les comprimés sont quadrisécables. Cette molécule est indiquée dans la chimioprophylaxie du paludisme en zone d'incidence élevée du paludisme chimiorésistant. Nous rappelons qu'il est toujours indispensable de se référer aux recommandations des autorités sanitaires nationales et internationales concernant les chimiorésistances. (50)

Les posologies recommandées dans la chimioprophylaxie antipaludique sont :

- chez l'adulte et l'enfant de plus de 45 kg : 1 comprimé dosé à 250 mg par semaine ;
- chez les sujets pesant entre 15 et 45 kg, il est recommandé 5 mg/kg de méfloquine :
 - entre 15 et ≤ 19 kg : ¼ de comprimé dosé à 250 mg par semaine ;
 - entre > 19 et ≤ 30 kg : ½ de comprimé dosé à 250 mg par semaine ;
 - entre > 30 et ≤ 45 kg : ¾ de comprimé dosé à 250 mg par semaine.

En France, la méfloquine ne possède pas d'AMM dans la chimioprophylaxie antipaludique chez les enfants pesant moins de 15 kg. (3,39) Cependant, selon le CDC Yellow Book 2024¹⁴, l'utilisation de la méfloquine est possible chez les enfants à partir de 5 kg toujours à une dose de 5 mg par kg et par semaine. Pour les enfants pesant entre 5 kg et ≤ 9kg, cela correspond à une dose équivalente à 1/8^{ème} de comprimé dosé à 250 mg par semaine. Pour les enfants pesant un poids > 9 kg et jusqu'à un poids ≤ 14 kg, cela correspond à ¼ de comprimé dosé à

¹⁴ CDC Yellow Book : Centers for Disease Control and Prevention, ouvrage américain destiné aux professionnels de santé concernant la prise en charge et les recommandations aux voyageurs internationaux. (56)

250 mg par semaine. Ces dosages nécessitent des préparations magistrales adaptées. (3,39,57)

Le traitement par la méfloquine doit débuter au moins 10 jours avant le départ en voyage, notamment pour les sujets naïfs de la méfloquine pour qui il est nécessaire d'effectuer deux prises afin de vérifier l'absence d'effets indésirables. Cette deuxième prise doit être faite 3 jours avant le départ. Les prises suivantes seront effectuées les semaines suivantes à jour fixe tout au long du séjour et pendant trois semaines après le retour de la zone d'endémie. (3,39,50)

La méfloquine a un goût amer et légèrement piquant. Les comprimés doivent être avalés sans les croquer avec une boisson et de préférence pendant un repas. Chez les enfants et personnes ayant des problèmes de déglutition, les comprimés peuvent être écrasés et dissous dans de l'eau. (50)

La méfloquine présente de nombreux effets indésirables qui peuvent s'avérer graves. Parmi eux, on retrouve les troubles neuropsychiatriques avec de l'anxiété, de la paranoïa, une dépression, des hallucinations, une psychose, ... Certains de ces symptômes doivent être considérés comme des prodromes inducteurs d'effets indésirables plus graves comme : les rêves anormaux ou cauchemars, des insomnies, une anxiété aiguë, une dépression, une agitation ou une confusion mentale. En lien avec ces symptômes, des cas de suicides, d'idées suicidaires, de comportements de mise en danger de soi-même avec des tentatives de suicide ont été rapportés. Les patients recevant la méfloquine en chimioprophylaxie doivent être informés du risque de survenue de ces différents effets et sont tenus de consulter un médecin si des effets se manifestent ou si leur état mental change afin que le traitement chimioprophylactique soit changé. Ces effets peuvent apparaître et persister même plusieurs mois après l'arrêt du traitement. De ce fait, la méfloquine ne doit pas être prescrite et utilisée en traitement de prévention chez des sujets présentant ou ayant déjà présenté des troubles psychiatriques. (50)

De plus, la méfloquine peut induire une toxicité cardiaque. Les patients doivent consulter un médecin en cas de symptômes de troubles cardiaques ou de palpitations par exemple. Les autres effets indésirables signalés en cas de traitement prophylactiques par la méfloquine sont : des nausées, des vomissements ou encore des vertiges. (50)

Il existe des contre-indications avec la méfloquine :

- l'hypersensibilité au principe actif ou d'autres substances apparentées telles que la quinine ou la quinidine par exemple ;
- l'hypersensibilité à un des excipients présents dans la composition du comprimé ;
- une dépression active, un antécédent de dépression, une anxiété généralisée, une psychose, une tentative de suicide, des idées suicidaires, des comportements où l'individu se met en danger, une schizophrénie ou encore d'autres troubles psychiatriques induisent la contre-indication de la méfloquine dans le cadre d'une chimioprophylaxie antipaludique ;
- des antécédents de convulsions dans le cas de prescription prophylactique ;
- une insuffisance hépatique sévère ;
- un traitement simultané avec de l'acide valproïque ainsi qu'avec du valpromide ;

- l'association avec de l'halofantrine pendant le traitement avec de la méfloquine et pendant les 15 semaines suivant la dernière dose puisqu'il existe un risque d'allongement de l'intervalle QTc ;
- et des antécédents de fièvre bilieuse hémoglobinurique ou une complication du paludisme avec une hémolyse intravasculaire aiguë responsable d'une hémoglobinurie. (50)

Rappelons que tout séjour en zone d'endémie palustre est déconseillé au cours de la grossesse. L'utilisation de la méfloquine en prévision ou au cours d'une grossesse reste possible à certaines conditions. Il est impératif de prendre en compte le profil des effets indésirables entraînés par la méfloquine ainsi que les nombreuses contre-indications. En effet, les données publiées chez les femmes enceintes exposées à cette molécule sont très nombreuses, rassurantes et aucun élément inquiétant n'est à retenir. Peu de données sont disponibles pour l'allaitement et l'utilisation de la méfloquine, mais à ce jour aucun élément alarmant n'a été retenu. Le passage de la molécule dans le lait n'a été évalué que dans le cas d'une prise unique d'un comprimé dosé à 250 mg chez seulement deux patientes. La quantité reçue par l'enfant représente 4% de la dose maternelle en mg/kg. Selon l'OMS, la méfloquine peut être administrée au cours d'un allaitement. Pour ces raisons, après avoir évalué les potentiels effets indésirables et contre-indications avec la méfloquine, son utilisation peut être envisagée, y compris si l'enfant reçoit un traitement à base de méfloquine ou une autre molécule antipaludique. Il est important de rappeler également que la prise d'une chimioprophylaxie antipaludique par la mère ne protège pas son enfant allaité contre la maladie. (51)

Du côté des interactions médicamenteuses, il convient d'être vigilant avec :

- les vaccins : l'administration d'un vaccin vivant oral contre la fièvre typhoïde en même temps que la méfloquine ne peut pas garantir l'immunisation. Il convient d'effectuer ce type de vaccinations au moins trois jours avant la prise de méfloquine.
- Les inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4 : la méfloquine n'a pas d'activité sur le système enzymatique du cytochrome P450 ce qui n'induit pas de modification du métabolisme des médicaments administrés avec la méfloquine. En revanche, des molécules qui sont inductrices ou inhibitrices du cytochrome P450 vont modifier le métabolisme de la méfloquine. Cela va amener à une augmentation ou à une diminution des concentrations plasmatiques de la méfloquine. Une surveillance clinique sera recommandée dans ce cas.
- L'acide valproïque et le valpromide : en raison du risque de convulsions induites par l'effet proconvulsivant de la méfloquine et l'augmentation du métabolisme de l'acide valproïque. C'est une contre-indication.
- L'halofantrine : l'administration de l'halofantrine en même temps et pendant les 15 semaines qui suivent le traitement par la méfloquine entraîne un allongement de l'intervalle QTc. C'est une contre-indication. (50)

III.3.4. Chloroquine

La chloroquine n'est plus recommandée à l'heure actuelle dans la chimioprophylaxie antipaludique. Le nom commercial est NIVAQUINE®. Cette spécialité se présentait sous forme

de comprimés dosés à 100 mg et n'est plus commercialisée en France depuis le 30/09/2022. (25,39,58)

A cause de sa composante génotoxique, cette molécule devait être prescrite en association avec une contraception efficace pendant plusieurs mois chez les femmes et hommes en âge de procréer. (39)

L'association médicamenteuse (SAVARINE®) contenant de la chloroquine et du proguanil aux dosages respectifs de 100 et 200 mg n'est également plus commercialisée depuis le 07/07/2020. (59)

III.4. Cas particuliers

III.4.1. Chez l'enfant

Dans le cas de jeunes enfants, les voyages en zone avec un risque élevé de transmission paludique peuvent être déconseillés en raison notamment, de la balance bénéfico-risque. La chimioprophylaxie doit tenir compte du profil du patient. Dans tous les cas, une consultation pour préparer le départ en voyage est nécessaire auprès d'un médecin. (25)

La prévention passe par la lutte contre les piqûres de moustiques, en particulier la nuit. L'enfant doit dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide et elle doit être correctement disposée autour de lui. Il n'existe pas de répulsif recommandé avant l'âge de 2 ans. Passé les 2 ans, on privilégiera des répulsifs à base d'éthylhexanediol (EHD) ou du diéthyltoluamide (DEET) à des concentrations maximales respectives de 30% et 15%. En revanche, en pratique, sur les recommandations américaines, le HCSP autorise que des produits à base de DEET puissent être utilisés à partir de l'âge de 6 mois en l'absence d'antécédents convulsifs. (25)

Les chimioprophylaxies antipaludiques sont à adapter en fonction du poids de l'enfant et des contre-indications, en particulier les cyclines avec la doxycycline. En première intention, l'association médicamenteuse de l'atovaquone-proguanil est recommandée. La doxycycline l'est également pour les enfants de plus de 8 ans. Ces deux traitements ont une bonne efficacité qui est comparable. L'atovaquone-proguanil dispose d'une forme adaptée pour les enfants pesant plus de 40 kg. Pour les plus jeunes enfants, ce traitement peut être utilisé hors AMM avec une préparation magistrale adaptée. En dernière intention, c'est la méfloquine qui peut être utilisée à une posologie pédiatrique à partir de 15 kg. La forme galénique du comprimé quadrisécable n'est cependant pas forcément facile à administrer. En raison des nombreux effets indésirables et des modalités de prises de la méfloquine, on ne la considère qu'en dernière intention et n'est que très peu utilisée. (25)

III.4.2. Chez la femme en âge de procréer, pendant la grossesse et l'allaitement

Pendant une grossesse, les voyages en zone d'endémie palustre, en zones tropicales ou encore en zones de multirésistance sont fortement déconseillés. Ces voyages sont déconseillés en raison des risques infectieux notamment. En effet, une infection palustre au cours de la grossesse peut entraîner un avortement spontané, un accouchement prématuré, ou encore un petit poids à la naissance. C'est pour ces raisons que la prévention est indispensable si le voyage ne peut pas être différé. (25,60)

La prévention contre les piqûres de moustiques avec le port de vêtements longs et couvrants, dormir sous une moustiquaire, l'utilisation de répulsifs à des concentrations recommandées

pour les femmes enceintes et allaitantes sont des exemples de moyens de lutte contre les piqûres de moustiques. Pour les répulsifs, les produits à base de DEET avec une concentration de 30 à 50% ne sont pas recommandés pour les femmes enceintes et allaitantes exception faite des zones où le risque de transmission est élevé. Les répulsifs à base d'IR3535, d'icaridine et d'huile d'*Eucalyptus citriodora* sont à privilégier pour la femme enceinte à condition que leurs concentrations ne dépassent pas les 20%. Concernant l'usage des répulsifs et l'allaitement, il convient de bien rappeler à la mère de se laver les mains avant la mise au sein de l'enfant allaité. (25,61)

Chez la femme enceinte, les traitements chimioprophylactiques antipaludiques sont utilisables selon les conditions suivantes :

- l'atovaquone-proguanil est utilisable quel que soit le terme de la grossesse ;
- la doxycycline est utilisable au 1^{er} trimestre de la grossesse mais est contre-indiquée à partir du 2^{ème} trimestre en raison du risque de coloration des dents de lait de l'enfant ;
- et la méfloquine peut être utilisée en prenant en compte le risque de survenue des nombreux effets indésirables et ce même plusieurs mois après le traitement, c'est pour cela qu'elle est recommandée seulement en dernière intention. (25)

Chez la femme allaitante, une chimioprophylaxie antipaludique peut être prescrite. Attention, cette chimioprophylaxie prise par la mère ne protège pas son enfant. L'enfant pourra recevoir lui-même un traitement. Les traitements possibles pour une femme allaitante sont les suivants :

- la doxycycline à condition que le traitement ne dure pas plus d'une semaine ;
- l'atovaquone-proguanil est à privilégier chez l'enfant de plus de 5 kg en cas de traitement prolongé comme c'est souvent le cas lors de chimioprophylaxies antipaludiques ;
- si l'enfant pèse moins de 5 kg, l'allaitement se doit d'être interrompu et ce jusqu'à 5 jours après l'arrêt du traitement ;
- et la méfloquine peut être utilisée en dernier recours après avoir pris en compte le risque de survenue de nombreux effets indésirables et ce même plusieurs mois après le traitement. (25)

III.4.3. Chez la personne âgée

Dans le cas de personnes âgées, il faut s'assurer de la bonne compatibilité entre la chimioprophylaxie antipaludique et un éventuel traitement chronique du patient. Il convient de faire attention si les molécules du traitement de prévention contre le paludisme nécessitent des adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale ou hépatique par exemple. Ces mesures doivent être respectées chez tout patient en général. De manière générale avec les chimioprophylaxies antipaludiques chez la personne âgée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. (25)

III.4.4. En fonction de la durée du séjour

III.4.4.1. En cas de longs séjours

Les longs séjours en zone d'endémie peuvent concerner des expatriés. Les expatriés sont, le plus souvent, non immuns. Lorsqu'ils séjournent plus de trois mois, la chimioprophylaxie antipaludique leur est recommandée pendant les 3 à 6 premiers mois et peut éventuellement être poursuivie en fonction du risque de transmission et après une consultation médicale sur place. Un traitement présomptif peut être prescrit au patient, en revanche celui-ci ne doit être pris que dans certaines conditions. Le patient est informé de la possibilité de développer un accès palustre lors du retour de zone d'endémie, y compris dans les deux mois suivant son retour et se doit de consulter immédiatement un médecin s'il ressent des symptômes. (25)

III.4.4.2. En cas de courts séjours en zone à faible risque et de courts séjours répétés

En cas de séjours durant moins de 7 jours en zone où le risque de transmission est faible, la chimioprophylaxie n'est pas nécessaire à la condition de respecter avec rigueur les mesures de protection contre les piqûres de moustiques. (25)

Certaines populations font des séjours courts et répétés en zone de transmission. Ces séjours peuvent être liés à un contexte professionnel par exemple. Dans ce cas-là, une chimioprophylaxie prolongée n'est pas recommandée. Ici, il peut être envisagé la prescription d'un traitement présomptif par la médecine du travail. Le respect des mesures de protection contre les piqûres de moustiques doivent être suivies. (25)

III.4.4.3. Le traitement présomptif

Un traitement présomptif, ou également appelé traitement de réserve, est un traitement pouvant être pris par le patient en cas de suspicion d'accès palustre. Ce traitement doit rester exceptionnel et est prévu à l'avance par le médecin qui rédige une ordonnance. Le recours à ce traitement sans avis médical n'est à envisager seulement si toute prise en charge médicale est impossible dans les 12 heures. Ce traitement ne doit pas être utilisé lors du retour de voyage. Les molécules recommandées pour ce traitement, en tenant compte pour chaque patient du risque d'effets indésirables et de contre-indications, sont :

- l'artéméther-luméfantrine ;
- l'arténimol-pipéraquline ;
- et l'atovaquone-proguanil en dernière intention. (25)

Tableau 11 : Traitements curatifs antipaludiques présomptifs envisageables chez l'adulte (25)

Molécules	Posologie	Remarques
Artéméter-luméfantrine	4 comprimés dosés à 20/120 mg en une prise unique A H0, H8, H24, H36, H48 et H60 à partir de 35 kg	A prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée A éviter chez la femme enceinte pendant le 1 ^{er} trimestre
Arténimol-pipéraquline	Entre 36 et < 75 kg : 3 comprimés dosés à 40/320 mg par prise, en 1 prise par jour pendant 3 jours Entre 75 et 100 kg : 4 comprimés du même dosage par prise, en 1 prise par jour pendant 3 jours	A prendre à jeun, à distance des repas Ne pas utiliser pendant la grossesse si d'autres molécules sûres et adaptées sont disponibles
Atovaquone-proguanil	A partir de 40 kg : 4 comprimés dosés à 250/100 mg en 1 prise par jour, pendant 3 jours	A prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée

Le patient doit être mis en garde des risques qui existent en achetant les médicaments hors de France à cause des nombreuses contrefaçons circulants dans les pays en développement. Il est donc fortement déconseillé de se procurer le traitement sur place. (25)

Dans tous les cas, une consultation médicale en urgence ainsi qu'une recherche parasitologique doivent être établies le plus rapidement possible. (23)

III.4.5. Au temps de la COVID-19

L'infection au SARS-CoV-2 présente un tableau clinique assez similaire à un accès palustre. Les symptômes peuvent être : de la fièvre, des frissons, de la fatigue, des myalgies, des troubles digestifs ou encore des troubles respiratoires, ... Le tableau clinique seul ne permet pas de différencier l'infection au SARS-CoV-2 d'un accès palustre. Il est donc essentiel de sensibiliser les professionnels de santé quant à la prévention du voyageur en cas de départ en zone d'endémie. Les professionnels de santé doivent évoquer un paludisme dans le cas de fièvre survenant dans les trois mois suivant un retour d'une zone d'endémie palustre. Les voyageurs doivent consulter un service d'urgence en cas de fièvre survenant au retour d'une zone d'endémie. Les biologistes doivent rechercher un paludisme en cas de thrombopénie sans étiologie connue. (25)

IV. Mesures de prévention

Les mesures de prévention contre le paludisme reposent sur : la protection personnelle anti-vectorielle ainsi que sur la chimioprophylaxie antipaludique lorsqu'elle est nécessaire. La protection personnelle anti-vectorielle est indispensable et peut être la seule mesure de protection nécessaire dans les régions à faible risque de paludisme. Là où le risque de paludisme est plus élevé, la chimioprophylaxie antipaludique doit venir compléter les autres mesures de protection. Cette prophylaxie médicamenteuse est adaptée individuellement et est établie en fonction du type de séjour ainsi que du lieu. (39)

IV.1. Prévention individuelle

IV.1.1. Protection contre les piqûres

Pour se protéger des piqûres d'insectes dans des pays à climat chaud ou tropical notamment, il est recommandé de :

- Se protéger avec l'application de répulsifs cutanés, en particulier sur les zones non couvertes par des vêtements.
- Dormir la nuit sous une moustiquaire elle-même imprégnée d'insecticides dans les zones impaludées. La moustiquaire doit être en bon état (c'est-à-dire sans trou dans le maillage) et correctement disposée de façon à ne pas laisser de passage pour les insectes. La journée, il faut la replier et la maintenir fermée afin qu'aucun insecte ne puisse s'y loger.
- Porter des vêtements longs, amples et couvrants pour sortir.

Ce sont ces mesures qui se révèlent être les plus efficaces.

Selon le type de logement, le système de climatisation permet de diminuer le risque de piqûres. Des mesures d'appoints peuvent être utilisées telles que des insecticides, en bombe ou en diffuseur, ou des raquettes électriques. Pour l'extérieur et les vérandas, des serpentins fumigènes peuvent être utilisés. (3,39)

Pour résumer, les différentes mesures de prévention contre les piqûres de moustiques, voici le tableau ci-dessous :

Tableau 12 : Moyens de prévention disponibles contre les piqûres de moustique (3,39)

<p>Moyens recommandés</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Moustiquaires imprégnées d'insecticides pour lit, berceau ou poussette en fonction de l'âge et du vecteur • Moustiquaires non imprégnées (si impossibilité de l'imprégner) • Moustiquaires grillagées aux fenêtres et aux portes • Répulsifs cutanés sur les parties du corps non couvertes, en complément du port de vêtements amples, couvrants et légers
<p>Moyens d'appoint</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diffuseurs électriques d'insecticides (à l'intérieur) • Raquettes électriques • Pulvérisation à l'intérieur de « bombes » insecticides • Climatisation • Ventilation • Serpentins fumigènes (pour l'extérieur)
<p>Moyens non recommandés, dont l'efficacité n'a pas été démontrée et sont donc à ne pas utiliser</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bracelets anti-moustiques • Huiles essentielles • Appareils sonores à ultrasons • Vitamine B1 • Homéopathie • Rubans • Papiers et autocollants gluants sans insecticide

IV.1.1.1. Répulsifs cutanés

Parmi les différents produits actuellement sur le marché, seules quelques substances actives sont recommandées contre les piqûres de moustiques. Ces substances sont :

- le DEET (N,N-diéthyl-m-toluamide),
- l'IR 3535 (N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle),
- l'icaridine (Carboxylate de Sec-butyl 2-(2-hydroxyéthyl)pipéridine-1) ou KBR3023,
- et l'huile d'*Eucalyptus citriodora* hydratée et cyclisée (produit naturel, le dérivé de synthèse est le PMD (para-menthane-3,8 diol)). (3,39)

Ces substances sont soumises à réglementation. Ici, elles appartiennent au groupe TP19 dans le règlement biocides de l'Union Européenne 528/2012. (3,39) Dans ce règlement, les substances sont classées en groupes puis par type de produits. Les substances citées au-dessus appartiennent au groupe 3 « produits de lutte contre les nuisibles », et sont classées sous type de produits 19 « répulsifs et appâts ». La définition utilisée pour qualifier ces produits est : « *Produits utilisés pour lutter contre les organismes nuisibles (qu'il s'agisse d'invertébrés comme les puces ou de vertébrés comme les oiseaux, les poissons ou les rongeurs), en les*

repoussant ou en les attirant, y compris les produits utilisés, pour l'hygiène humaine ou vétérinaire, directement sur la peau ou indirectement dans l'environnement de l'Homme ou des animaux ». (62) Dans le cadre de cette réglementation, certains produits n'ont pas encore fait l'objet d'évaluation et ne disposent donc pas encore d'AMM. Les produits bénéficiant d'une AMM sont reconnaissables grâce à la présence d'un numéro d'AMM sur leurs étiquettes tel que : FR-AAAA-XXXX. (3,39)

IV.1.1.1.1. Produits à base de DEET et d'IR3535

Actuellement, la majorité des produits à base de DEET et IR3535 sont titulaires d'une AMM et ont donc un Résumé des Caractéristiques Produits (RCP). Ce RCP référence les instructions d'emploi permettant de garantir l'efficacité du produit et un risque acceptable pour l'Homme et l'environnement. On y retrouve les quantités à appliquer, le nombre d'application par jour en fonction du profil du patient ainsi que la durée estimée de protection. D'un produit à un autre, ces informations peuvent varier notamment en raison de la concentration de la substance active dans le produit, de sa toxicité et de la formulation complète du produit. (3,39)

Le DEET a un spectre d'activité large sur les arthropodes. Les arthropodes se composent des moustiques, des culicoides, des simulies, des phlébotomes, des aoûtats et des tiques dures. Cette substance a plutôt un aspect huileux et est très irritante pour les yeux. Les produits à base de DEET avec une concentration de 30% à 50% ne sont pas recommandés chez la femme enceinte, ni chez l'enfant de moins de 2 ans, hormis dans les régions à risque élevé de maladies à transmission vectorielle. En revanche, l'utilisation du DEET à faible concentration de 10% maximum est possible chez l'enfant dès l'âge de 6 mois. (3,39,63,64)

L'IR3535 possède un spectre d'activité large sur les arthropodes et peu d'effets toxiques sont décrits. Sa texture non huileuse et son odeur faible sont souvent appréciées. Cette substance peut être utilisée dès l'âge de 6 mois, à une concentration maximale de 20% et dès l'âge de 24 mois à une concentration maximale de 35%. Concernant les femmes enceintes, elles peuvent l'utiliser si la concentration ne dépasse pas 20%. (3,39,63,64)

IV.1.1.1.2. Produits à base d'icaridine et d'huile d'*Eucalyptus citriodora* hydratée et cyclisée

Ces deux substances sont en cours d'évaluation au niveau européen, les produits qui en contiennent ne possèdent donc pas d'AMM.

Pour ces produits, il est vivement recommandé de se référer à la posologie inscrite sur les étiquettes et veiller à les respecter. Le nombre d'applications chez l'enfant ne dépassera pas 2 fois par jour, tandis que chez l'adulte, il sera de 3 fois par jour. Concernant les bébés et les femmes enceintes, il est conseillé d'utiliser des produits avec une concentration du principe actif qui sera inférieure à 20%.

L'icaridine possède un large spectre de protection à une concentration de 20% à 25%, et peut être utilisée chez l'enfant dès l'âge de 24 mois à la concentration maximale de 25%.

L'huile d'*Eucalyptus citriodora* n'a pas été totalement investiguée notamment quant à sa toxicité. Elle est très irritante pour les yeux. Son efficacité serait similaire à celle du DEET contre les moustiques. Elle ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 3 ans. Cette huile n'est pas une huile essentielle. (3,39)

IV.1.1.1.3. Autres produits et bon usage des répulsifs cutanés

Les autres produits indiquant une action répulsive mais qui n'appartiennent pas au groupe des biocides TP19, ne sont pas recommandés. En effet, il n'est pas recommandé l'usage des huiles essentielles en tant que répulsif.

De plus, voici quelques conseils à respecter pour le bon usage des répulsifs cutanés :

- bien lire la notice d'utilisation, et respecter les conditions d'usage (âge limite, nombre d'applications par jour, appliquer sur la peau seulement les produits dédiés pour cela, ...);
- appliquer les répulsifs sur la peau exposée aux risques de piqûres et pas sur la peau couverte par les vêtements ;
- utiliser de préférence des répulsifs sous forme de crème ou de lotion plutôt qu'en spray en raison du risque d'inhalation ou d'ingestion du produit lors de l'application ;
- ne pas appliquer le produit sur une peau lésée, abimée ou irritée, ni près des yeux ou de la bouche. Ne pas appliquer sur les mains ou le visage d'un enfant, ni sur les mains et sur la poitrine d'une femme allaitante. L'application du produit doit se faire de préférence par un adulte chez un enfant de moins de 12 ans ;
- lors de l'application, pulvériser d'abord le produit dans la main avant de l'appliquer sur les zones exposées ;
- en cas d'application concomitante avec une crème solaire : il convient d'appliquer d'abord la protection solaire, puis le répulsif en respectant un intervalle de 20 minutes minimum ;
- après une baignade, il convient de réappliquer du répulsif, tout en respectant la limite maximale du nombre d'application par jour ;
- quand le risque de piqûre n'est plus présent, il est recommandé de laver la peau à l'eau et au savon pour retirer le répulsif appliqué auparavant ;
- lors d'application de répulsif en spray, il ne faut pas le pulvériser dans une pièce fermée ou proche d'aliments destinés à la consommation ;
- attention à ne pas utiliser le répulsif proche de flammes s'il comporte un caractère inflammable ;
- et enfin, il convient de tenir les répulsifs hors de la portée des enfants. (3,39)

IV.1.1.2. Insecticides destinés aux tissus

L'utilisation d'insecticides destinés à l'imprégnation des vêtements a longtemps occupé une place importante dans les mesures de protection personnelle contre les piqûres. C'est majoritairement la perméthrine qui est présente dans ces produits. La perméthrine est une substance active biocide appartenant à la famille des pyréthrinoïdes approuvée en Europe. (3,39)

Les pyréthrinoïdes sont des dérivés synthétiques des pyréthrines issues des fleurs du *Chrysanthemum*.

De récentes études ont été menées sur la balance bénéfico-risque à propos de l'usage de la perméthrine ainsi que des pyréthrinoïdes en général pour l'imprégnation de tissus. Depuis

2019, l'usage de vêtements imprégnés par la perméthrine n'est plus recommandée par l'OMS mis à part pour des groupes spécifiques comme les militaires ou des réfugiés par exemple où l'utilisation de moustiquaires imprégnées est impossible. Les données littéraires concernant cette décision considèrent que l'utilisation de vêtements imprégnés en population générale n'est pas efficace contre le paludisme. Le rapport bénéfice-risque s'avère défavorable, il n'est donc plus recommandé d'imprégner les tissus d'habillement pour prévenir les piqûres d'arthropodes même pour une utilisation de courte durée en cas d'exposition forte notamment. (3,39,65)

L'INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale) a publié en 2021 un rapport complétant celui de l'année 2013 sur les pesticides et leurs effets sur la santé humaine. Cette expertise collective a permis de dresser un état des lieux des connaissances ainsi qu'une analyse critique de données scientifiques internationales publiées depuis 2013. Ce sont plus de 5 300 documents qui ont été analysés par un groupe d'experts multidisciplinaires. Ce rapport nous informe sur les effets portés sur la santé humaine liés à une exposition chronique comme en milieu professionnel ou à une exposition ponctuelle comme pendant une grossesse par exemple. Les résultats ressortant des données scientifiques en cas d'exposition chronique en milieu professionnel sont : des risques de myélomes multiples, de cancers de la prostate ou de leucémies avec un niveau de présomption moyenne. En cas d'exposition ponctuelle (femmes enceintes ou enfants en bas-âges en population générale), des risques de troubles du développement neuropsychologique et moteur de l'enfant ont été observés avec un niveau de présomption fort. De plus, l'exposition aux pyréthrinoïdes pendant la grossesse a été mise en lien avec l'augmentation de troubles du comportement chez l'enfant tels que l'anxiété. Ce lien est appuyé avec des données expérimentales sur les rongeurs qui témoignent d'une hyperperméabilité de la barrière hémato-encéphalique aux pyréthrinoïdes lors des stades les plus précoces du développement. (3,39,66,67)

À la suite de ces récentes études, la balance bénéfice-risque liée à l'utilisation de vêtements imprégnés avec de la perméthrine en population générale est défavorable. Les sprays insecticides à base de pyréthrinoïdes destinés à l'imprégnation de vêtements ne sont donc plus recommandés pour les voyageurs sauf pour des exceptions justifiées par le niveau de risque et l'absence d'alternative. (3,39)

IV.2. Conseils aux délivrances apportées par le pharmacien d'officine

Lors de la délivrance de chimioprophylaxies antipaludiques à l'officine, il convient de rappeler de nombreux conseils au patient. Nous lui recommandons de suivre le schéma de prises tel qu'il est indiqué et ce, pendant ainsi qu'au retour du séjour. Le schéma de posologie peut varier en fonction de l'évolution des résistances notamment, il est donc important de se tenir informé avant chaque nouveau séjour. Nous rappelons que la chimioprophylaxie antipaludique n'est pas efficace à 100% et qu'il est donc essentiel de se protéger contre les piqûres d'anophèles. L'observance lors d'un traitement de chimioprophylaxie antipaludique doit être rigoureuse pour avoir une protection optimale.

Pendant le voyage et dans les trois mois suivant le retour, une consultation médicale urgente est nécessaire si le patient est fébrile. Toute fièvre au retour d'une zone d'endémie palustre, même avec des mesures de prévention et une chimioprophylaxie antipaludique bien suivie, doit faire évoquer le diagnostic d'un accès palustre.

IV.3. A propos de l'*Artemisia*

Pendant un temps, l'utilisation de la plante *Artemisia* dans la prévention et le traitement du paludisme sous forme de tisanes ou gélules a été promue par des associations ou encore des médias. Beaucoup de voyageurs l'ont donc utilisée à tort pour se protéger du paludisme. Or, tous les produits (tisanes, gélules ou autres préparations dérivées de la plante *Artemisia*) n'ont pas fait la preuve d'efficacité dans le cadre d'études cliniques contrôlées. Leur innocuité n'est donc pas établie. Depuis 2012, l'OMS déconseille formellement son usage. Ces produits ne disposent pas d'AMM que ce soit en Europe ou encore aux Etats-Unis. En 2015 et 2017, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) est intervenue et a interdit de la vente sur internet ou par des associations des produits à base d'*Artemisia* comportant l'indication « prévention et traitement du paludisme ». De plus, dans un communiqué du 19 février 2019, l'académie de médecine publie une mise en garde concernant ces produits. Pour ces raisons, l'utilisation de la plante entière d'*Artemisia* sous forme de tisanes, de gélules dans la prévention ou le traitement du paludisme n'est pas autorisée et doit être interdite. Il convient de se référer aux recommandations en vigueur concernant la chimioprophylaxie antipaludique. Tout professionnel de santé ayant connaissance d'effets indésirables ou de cas de paludisme contractés sous l'usage détourné de l'*Artemisia* doit le signaler à l'ANSM (pharmacovigilance) ou au Ministère chargé de la Santé. Les voyageurs doivent être informés de la non-protection et des risques qu'entraîne un traitement par l'*Artemisia* et que cela constitue une perte de chance en cas de développement du paludisme. (3,39,68)

IV.4. Vaccins

IV.4.1. Vaccin RTS,S/AS01 - MOSQUIRIX®

Depuis le 6 octobre 2021, l'OMS recommande l'utilisation d'un vaccin destiné aux enfants vivant en zone d'endémie dans le cadre de la lutte antipaludique globale. Le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 est utilisé dans la prévention du paludisme à *P. falciparum* chez les enfants vivant dans les régions où la transmission est modérée à élevée. Son nom commercial est le MOSQUIRIX®. (69) Développé par le laboratoire britannique GlaxoSmithKline (GSK) depuis 1987, ce vaccin utilise la technique acquise pour le développement du vaccin Engerix-B contre l'hépatite B. (70) Le vaccin RTS,S/AS01 est composé d'une protéine de fusion qui combine un tétrapeptide d'une région conservée de la protéine circumsporozoïte qui est la protéine la plus abondante à la surface des sporozoïtes de *P. falciparum*, un épitope de cette protéine reconnu par les lymphocytes T ; et à la partie N-terminale, l'antigène HBs du virus de l'hépatite B (RTS). Cette protéine à trois composants est associée à l'antigène HBs (S). Les protéines RTS et S vont fusionner pour donner des particules pseudovirales exprimant RTS et S à leur surface. Cette protéine vaccinale est associée à un adjuvant « AS01 ». Ce vaccin va permettre le développement d'anticorps qui vont agir avant l'étape hépatique du cycle parasitaire chez l'Homme. Il va également conférer une protection contre le virus de l'hépatite B du fait de sa composition, cependant ce vaccin ne doit pas être utilisé à des fins de protection contre l'hépatite B. Ce vaccin peut être administré selon le schéma vaccinal suivant :

- à la première dose, l'enfant doit être âgé de 6 semaines jusqu'à 17 mois : il doit recevoir 3 doses de 0,5 mL, chacune espacées d'un mois entre chaque dose ;
- et la quatrième dose est recommandée 18 mois après la troisième dose. (69)

Les essais de phase III ont eu lieu de 2009 à 2014 dans sept pays d'Afrique Subsaharienne avec 15 459 participants dont 6 537 nourrissons âgés de 6 à 12 semaines et 8 922 enfants âgés de 5 à 17 mois. L'objectif de ces essais est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du vaccin sur une année de suivi après la troisième dose dans les deux groupes d'enfants, et également l'efficacité de la quatrième dose à la fin de l'année de suivi. Concernant la sécurité du vaccin, son innocuité est comparable à celle des autres vaccins administrés chez les enfants. Des cas de convulsions fébriles ont été rapportés, plus fréquemment chez des nourrissons pour qui la vaccination a été débutée à l'âge de 5 mois, surtout après la troisième dose de vaccin mais aucune complication grave n'est à signaler. Un résumé des résultats des essais cliniques de phase III sont présentés dans le tableau ci-dessous : (70)

Tableau 13 : Principaux résultats d'efficacité du vaccin RTS,S/AS01 lors des essais cliniques de phase III (70)

Groupes d'âges	Nourrissons de 6 à 12 semaines (n = 6 537)	Enfants de 5 à 17 mois (n = 8 922)
Efficacité du vaccin contre les accès palustres Groupe avec 3 doses (IC¹⁵ à 95%)	18,3 % (11,7 – 24,4)	28,3 % (23,3 – 32,9)
Efficacité du vaccin contre les accès palustres Groupe avec 4 doses (IC à 95%)	25,9 % (19,9 – 31,5)	36,3 % (31,8 – 40,5)
Efficacité du vaccin contre les accès palustres graves Groupe avec 3 doses (IC à 95%)	10,3 % (-17,9 – 31,8)	1,1 % (-23,0 – 20,5)
Efficacité du vaccin contre les accès palustres graves Groupe avec 4 doses (IC à 95%)	17,3 % (-9,4 – 37,5)	32,2 % (13,7 – 46,9)

En 2019, une étude pilote a été lancée dans trois pays du continent africain : le Malawi, le Ghana et le Kenya. De cette étude, il ressort :

- plus des 2/3 des enfants issus de ces trois pays qui ne dormaient pas sous une moustiquaire ont pu bénéficier de ce vaccin ;
- environ 90% des enfants de ces trois pays ont reçu l'accès à au moins une mesure préventive : moustiquaires imprégnées d'insecticides ou vaccin antipaludique ;
- du fait de la vaccination antipaludique, aucun impact négatif n'a été relevé quant à l'utilisation des moustiquaires, le recours aux autres vaccinations pour les enfants ou encore la prise en charge des maladies fébriles ;
- le vaccin a un profil de sécurité favorable et acceptable ;

¹⁵ IC à 95% : intervalle de confiance à 95%.

- une réduction significative de 30 % du paludisme grave dans l'ensemble de ces trois pays chez l'enfant, même dans des zones où lorsque le vaccin était initié, la moustiquaire imprégnée était largement répandue et où l'accès au diagnostic et au traitement était bon ;
- et une diminution de l'efficacité vaccinale est notée au bout de 5 ans, mais cela ne remet pas en cause la stratégie vaccinale qui concerne les nourrissons et jeunes enfants. (69,70)

Cette étude pilote de 2019 a permis à l'OMS en octobre 2021 de recommander cette vaccination à grande échelle pour améliorer la santé infantile et sauver des vies. L'OMS estime que son profil d'innocuité est favorable à son utilisation dans le monde et que ce vaccin ne diminuera pas l'utilisation des autres moyens de prévention antipaludique tels que les moustiquaires imprégnées d'insecticides par exemple. Il convient de considérer ce vaccin comme une arme supplémentaire de prévention contre le paludisme. (70)

Ce vaccin suscite cependant certaines inquiétudes et interrogations. En effet, l'efficacité de ce vaccin est très en-dessous des attentes du niveau d'efficacité optimal d'un vaccin antipaludique fixé par l'OMS lui-même. L'objectif en question de l'OMS est la mise en place d'une vaccination antipaludique efficace à 75% d'ici 2030. Dans les pays concernés par la recommandation de l'OMS, les moyens financiers nécessaires au développement de cette stratégie vaccinale de faible couverture ne seront-ils pas utilisés au détriment des moyens de lutte actuels qui eux assurent un taux de protection supérieur à celui de la vaccination ? Compte tenu de la difficulté de certains pays à vacciner la population pédiatrique, le schéma vaccinal de quatre doses à administrer en l'espace d'un an pour obtenir un taux d'efficacité de 30% est-il rationnel ? De ce fait, pour combien d'enfants ce schéma vaccinal sera-t-il réellement complété ? (70)

Le paludisme reste un problème majeur de santé publique. Dans ce contexte, le vaccin RTS,S/AS01 doit apparaître comme un outil supplémentaire dans la lutte antipaludique. Il ne doit en aucun cas prendre la place des autres mesures de prévention acquises par les populations et au contraire doit être complémentaire à ces différentes mesures. Malgré la vaccination, il convient d'évoquer le diagnostic de paludisme devant toute fièvre chez un enfant. L'éducation sanitaire menée est importante pour que le public comprenne les avantages et les limites de cette vaccination. (70)

L'étape suivante serait de trouver un vaccin plus efficace avec un bénéfice sanitaire plus important que le RTS,S/AS01. Ce vaccin ne concerne que la population pédiatrique, il n'a pas pour indication la vaccination des adultes en zone d'endémie ou encore des voyageurs puisque son efficacité et sa tolérance n'ont pas été évaluées. (70) Il faut savoir que ce vaccin n'est pas disponible en France. (67)

IV.4.2. Vaccin R21/Matrix-M

Un second vaccin a été mis au point par l'Université d'Oxford et fabriqué par le Serum Institute of India (SII). Ce vaccin se nomme R21/Matrix-M. Ce vaccin comporte l'adjuvant « Matrix-M[®] » qui permet d'améliorer la réponse immunitaire. Cet adjuvant a été développé par la société Novavax[®], il provient de saponines qui sont des composés naturels extraits de l'écorce d'un arbre chilien : *Quillaja saponaria*. Le vaccin R21/Matrix-M a reçu une autorisation de mise sur le marché au Ghana par l'Autorité de régulation des aliments et médicaments de ce pays. Ce vaccin est destiné aux enfants âgés de 5 à 36 mois, tranche d'âge qui est très à risque de

décès par le paludisme. Il peut être fabriqué à grande échelle et à un coût modeste, ce qui permettra à l'avenir de pouvoir fournir d'autres pays africains qui souffrent d'une mortalité infantile importante. Le schéma vaccinal comprend trois doses ainsi qu'une dose de rappel un an plus tard. Les essais de phase IIb ont montré une efficacité certaine à hauteur de 77%. Ce pourcentage permet d'atteindre l'objectif fixé par l'OMS d'avoir un vaccin au moins efficace à 75%. (22)

Les essais de phase IIb ont été réalisés et publiés. Ces essais ont été réalisés au Burkina Faso sur des enfants âgés de 5 à 17 mois. Au total, 450 enfants ont été éligibles, ont participé à l'essai et 409 d'entre eux ont reçu la dose de rappel. Les enfants ont été répartis de manière aléatoire en trois groupes. Le premier groupe a reçu le vaccin R21/Matrix-M faiblement dosé à 25 µg. Le deuxième groupe a reçu le vaccin R21/Matrix-M hautement dosé à 50 µg. Le troisième groupe a lui reçu un vaccin antirabique et fait office de groupe témoin. Les patients éligibles ont donc reçu avant le début du pic saisonnier de transmission de paludisme trois doses du vaccin entre le 7 mai 2019 et le 13 juin 2019. Environ 12 mois plus tard, les enfants ont reçu une dose de rappel du même vaccin injecté qu'au schéma initial entre le 2 juin 2020 et le 2 juillet 2020. (73,74) Les résultats obtenus 12 mois après la dose de rappel sont les suivants :

Tableau 14 : Résultats obtenus des trois groupes de 14 jours jusqu'à 12 mois après la dose de rappel (74)

	Nombre de participants ayant contracté au moins un épisode symptomatique de paludisme	Efficacité en pourcentage (IC à 95%)
Groupe 1 <ul style="list-style-type: none"> Selon définition 1¹⁶ Selon définition 2¹⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> 67/132 (51%) 72/132 (55%) 	<ul style="list-style-type: none"> 71% 71%
Groupe 2 <ul style="list-style-type: none"> Définition 1 Définition 2 	<ul style="list-style-type: none"> 54/137 (39%) 65/137 (47%) 	<ul style="list-style-type: none"> 80% 77%
Groupe 3 <ul style="list-style-type: none"> Définition 1 Définition 2 	<ul style="list-style-type: none"> 121/140 (86%) 124/140 (89%) 	

Les résultats obtenus après les essais de phase IIb sont donc très satisfaisants puisque l'efficacité est supérieure à celle du vaccin MOSQUIRIX® et atteint l'objectif fixé par l'OMS d'un taux d'efficacité supérieur à 75%. La sécurité de ce vaccin semble satisfaisante puisqu'il ne

¹⁶ Définition 1 des symptômes cliniques du paludisme : température axillaire supérieure ou égale à 37,5°C et une densité du parasite *P. falciparum* supérieure à 5 000 par µL de sang.

¹⁷ Définition 2 des symptômes cliniques du paludisme : température axillaire supérieure ou égale à 37,5°C ou antécédents de fièvre ou les deux dans les 24 dernières heures et une densité du parasite *P. falciparum* supérieure à 0 par µL de sang.

ressort pas de problème majeur à la suite des vaccinations. Les essais de phase III à plus grande échelle concernent environ 4 800 participants âgés de 5 à 36 mois dans plusieurs pays africains dont le Burkina Faso, le Kenya ou encore la Tanzanie. Les résultats de ces essais n'ont pas encore été publiés. (70,73,74)

Conclusion

Le paludisme demeure un réel problème de santé publique touchant plusieurs millions de personnes. La lutte contre cette maladie est permanente. La situation dans certaines régions est préoccupante, notamment en Afrique où la mortalité infantile imputable au paludisme reste la plus élevée. Pour combattre ce fléau, des mesures de prévention ont été développées : les traitements curatifs, les traitements prophylactiques ainsi que la protection personnelle anti-vectorielle, ...

Les traitements curatifs permettent de sauver des vies lorsque l'infection est présente et que les moyens de prévention n'ont pas été suivis ou ont été insuffisamment suivis par exemple. De nombreuses molécules existent et restent efficaces. Une prise en charge rapide et adaptée est nécessaire pour obtenir une guérison. Selon le profil du patient, le traitement sera adapté.

Les chimioprophylaxies antipaludiques concernent surtout les voyageurs. Elles restent le moyen de prévention le plus efficace lorsqu'elles sont bien prises et tolérées. Les molécules prescrites sont définies selon les recommandations en vigueur par un médecin. Les modalités de prises doivent être clairement expliquées et comprises par le patient afin d'obtenir la meilleure observance et donc la meilleure efficacité du traitement possible. Le choix de la molécule se fait en fonction de plusieurs critères : le profil du patient, les ressources financières dont il dispose, les contre-indications possibles, le rapport bénéfice-risque avec les éventuels effets indésirables pouvant survenir, ... L'enjeu actuel concernant ces traitements est l'émergence de résistances de certaines souches de *Plasmodium* à certaines molécules. C'est pour cette raison que la surveillance épidémiologique est indispensable. Les résultats de cette surveillance permettent l'actualisation des recommandations en fonction de régions et des sensibilités des souches de *Plasmodium*.

La protection personnelle anti-vectorielle fait partie de l'arsenal antipaludique et fait preuve d'une très bonne efficacité. Cette prévention se traduit par la lutte contre les vecteurs : *Anopheles*. Les différents moyens de lutte vont regrouper : le port de vêtements longs, amples et couvrants ; l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides, la nuit ; l'utilisation de répulsifs cutanés, ... ces mesures sont recommandées pour tous les voyageurs à destination de zones à risque d'exposition au paludisme. Ces mesures permettent également de lutter contre les autres risques liés aux arthropodes. Ces mesures sont efficaces à la condition de les suivre scrupuleusement. L'information et l'éducation des populations résidant en zones impaludées sont essentielles pour lutter contre les piqûres de moustiques et lutter contre le paludisme.

Pour finir, le paludisme demeure en 2023 un fléau mondial. Les recherches progressent avec notamment l'arrivée de deux vaccins qui semblent être prometteurs. Cependant, les moyens mis en œuvre pour la mise en place des vaccinations des populations à risque ne doivent pas interrompre les moyens de lutte actuels qui sont eux, très efficaces. Les recherches et investissements doivent se poursuivre et s'intensifier sans aller au détriment des mesures de protection personnelle anti-vectorielle actuelles, pour espérer un jour, pouvoir éradiquer cette maladie du globe terrestre.

Références bibliographiques

1. Institut Pasteur [Internet]. 2015 [cité 18 juill 2022]. Paludisme Institut Pasteur. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/paludisme>
2. Paludisme WHO [Internet]. [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/malaria>
3. HCSP. Recommandations sanitaires 2023 pour les voyageurs [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2023 mai [cité 4 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1314>
4. La petite et la grande histoire du paludisme – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 21 août 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/la-petite-et-la-grande-histoire-du-paludisme/>
5. 18 mai 2022 : centenaire du décès d'Alphonse Laveran | Ministère des Armées [Internet]. 2022 [cité 30 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.defense.gouv.fr/sante/actualites/18-mai-2022-centenaire-du-deces-dalphonse-laveran>
6. Institut Pasteur [Internet]. 2016 [cité 30 sept 2022]. Alphonse Laveran (1845-1922). Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/alphonse-laveran-prix-nobel-1907>
7. Prevention CC for DC and. CDC - Malaria - About Malaria - History - Ross and the Discovery that Mosquitoes Transmit Malaria Parasites [Internet]. 2017 [cité 21 août 2023]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/malaria/about/history/ross.html>
8. naturelle M national d'Histoire. Inventaire National du Patrimoine Naturel. [cité 21 août 2023]. Plasmodium falciparum Welch, 1897 - Agent du paludisme, Agent de la malaria. Disponible sur: https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/840915
9. Liste des maladies à déclaration obligatoire [Internet]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-a-declaration-obligatoire/liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire>
10. Gentilini M, Danis M. Le paludisme autochtone. Médecine Mal Infect. 1 juin 1981;11(6):356-62.
11. Conseil National de l'Ordre des Médecins [Internet]. 2019 [cité 21 août 2023]. Maladies à déclaration obligatoire. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/medecin/sante-publique/maladies-declaration-obligatoire>
12. ClinicalKey Student: Parasitoses et mycoses [Internet]. Disponible sur: [https://clinicalkeymeded.elsevier.com/reader/books/9782294765070/epubcfi/6/36\[%3Bvnd.vst.idref%3Db9782294764288000051\]/4/2/8/4/4\[p0210\]/19:57\[cac%2Ce.\]](https://clinicalkeymeded.elsevier.com/reader/books/9782294765070/epubcfi/6/36[%3Bvnd.vst.idref%3Db9782294764288000051]/4/2/8/4/4[p0210]/19:57[cac%2Ce.])

13. Maladies à transmission vectorielle [Internet]. [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>
14. Strady C. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation.
15. eANOFEL [Internet]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: http://www.eanofel.fr/4daction/w3_Identification
16. ClinicalKey Student: Parasitoses et mycoses [Internet]. [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: [https://clinicalkeymeded.elsevier.com/reader/books/9782294765070/epubcfi/6/36\[%3Bvnd.vs.t.idref%3Db9782294764288000051\]/4/2/8/4/4\[p0210\]/19:57\[cac%2Ce.\]](https://clinicalkeymeded.elsevier.com/reader/books/9782294765070/epubcfi/6/36[%3Bvnd.vs.t.idref%3Db9782294764288000051]/4/2/8/4/4[p0210]/19:57[cac%2Ce.])
17. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 19 sept 2023]. Image: Cycle de vie de Plasmodium. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/multimedia/image/cycle-de-vie-de-plasmodium>
18. ANOFEL, HOUZE S, FAVENNEC L. Objectif internat pharmacie : Parasitologie - Mycologie. 1ère édition. ELSEVIER MASSON; 2022. 75 p.
19. Gazzah DM. Le score de Glasgow.
20. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=Kussmaul%20%28respiration%20de%29#>
21. Constantes biologiques adultes 2009.pdf [Internet]. [cité 11 août 2023]. Disponible sur: http://www.cnci.univ-paris5.fr/pharmacie/Constantes_biologiques_adultes_2009.pdf
22. CNR du paludisme [Internet]. [cité 21 août 2023]. Diagnostic. Disponible sur: <https://cnr-paludisme.fr/activites-dexpertise/diagnostic/>
23. Heens E. PCR : signification, définition, fonctionnement [Internet]. Biogroup. 2022 [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://biogroup.fr/actualites/technique-pcr-signification-definition-fonctionnement/>
24. Paludisme : traitement - Prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 8 août 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/recos/details/1845/paludisme_traitement/prise_en_charge
25. VIDAL [Internet]. [cité 4 févr 2023]. Recommandations Paludisme : prophylaxie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/paludisme-prophylaxie-1470.html>
26. ATU nominative MALACEF (Artésunate) [Internet]. [cité 8 août 2023]. Disponible sur: <https://api.vidal.fr/data/put/com/vidal/data/put/090026e5802cc919.pdf>
27. ANSM [Internet]. [cité 8 août 2023]. Accès compassionnel. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/acces-compassionnel>

28. ANSM [Internet]. [cité 8 août 2023]. ATU/RTU - Malacef. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/malacef>
29. RCP artésunate amivas [Internet]. [cité 8 août 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/artesunate-amivas-epar-product-information_fr.pdf
30. Dondorp A, Nosten F, Stepniowska K, Day N, White N, South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 27 sept 2005;366(9487):717-25.
31. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *The Lancet*. 13 nov 2010;376(9753):1647-57.
32. Autorisation - Minigraphie [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=65020374>
33. Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. 2023 [cité 7 août 2023]. Autorisation d'AMM archivée. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/autorisation-d-amm-archivee>
34. RIAMET 20 mg/120 mg cp - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 23 août 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/riamet_20_mg_120_mg_cp-18327.html
35. Taboulet P. Intervalle QT. 2. QT corrigé (QTc) [Internet]. e-cardiogram. 2019 [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cardiogram.com/intervalle-qt-3a-qt-corrige-qtc/>
36. EURARTESIM 320 mg/40 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/eurartesim_320_mg_40_mg_cp_pellic-112514.html
37. VIDAL [Internet]. [cité 2 sept 2023]. EURARTESIM. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/eurartesim-51444.html>
38. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 2 sept 2023]. EURARTESIM (tétraphosphate de pipéraquline tétrahydraté/ arténimol pipéraquline (tét...)). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2962279/fr/eurartesim-tetraphosphate-de-piperaquine-tetrahydrate/-artenimol-piperaquine-tet
39. SPF. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 2 juin 2022, n°Hors-série Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2022 (à l'attention des professionnels de santé) [Internet]. [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-2-juin-2022-n-hors-serie-recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2022-a-l-attention-des-professionn>

40. MALARONE 250 mg/100 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/malarone_250_mg_100_mg_cp_pellic-10497.html#effets_indesirables
41. VIDAL [Internet]. [cité 4 août 2023]. Atovaquone : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/atovaquone-7731.html>
42. Résumé des caractéristiques du produit - ATOVAQUONE/PROGUANIL VIATRIS 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68476867&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
43. VIDAL [Internet]. [cité 4 août 2023]. Proguanil : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/proguanil-6860.html>
44. MALARONE - CRAT [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.le-crat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=malarone>
45. QUININE RENAUDIN 245 mg/ml sol inj p perf IV - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/quinine_renaudin_245_mg_ml_sol_inj_p_perf_iv-14100.html
46. QUINIMAX 125 mg cp pellic séc - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/quinimax_125_mg_cp_pellic_sec-14085.html
47. QUINIMAX 250 mg/2 ml sol inj - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/quinimax_250_mg_2_ml_sol_inj-14090.html
48. Quinine - CRAT [Internet]. [cité 4 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.le-crat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=quinine>
49. PRIMAQUINE SANOFI 15 mg cp pellic [AAP] - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 4 sept 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/primaquine_sanofi_15_mg_cp_pellic_aap-213563.html#indications
50. LARIAM 250 mg cp séc - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/lariam_250_mg_cp_sec-9914.html#formes_et_presentations
51. Méfloquine - CRAT [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.le-crat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=m%C3%A9floquine>

52. Chimio prophylaxie antipaludique et grossesse - CRAT [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: https://www.le-crat.fr/spip.php?page=article&id_article=443
53. DOXYCYCLINE ARROW 100 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/doxycycline_arrow_100_mg_cp_pellic-20221.html#pharmacodynamie
54. DOXY 100 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/doxy_100_mg_cp_pellic-5584.html#indications
55. Doxycycline - CRAT [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.le-crat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=doxycycline>
56. CDC Yellow Book 2024 | Travelers' Health | CDC [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home>
57. Malaria | CDC Yellow Book 2024 [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/malaria#table528>
58. VIDAL [Internet]. [cité 6 août 2023]. NIVAQUINE 100 mg cp séc supprimé. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/nivaquine-100-mg-cp-sec-11880.html>
59. VIDAL [Internet]. [cité 6 août 2023]. SAVARINE cp pellic supprimé. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/savarine-cp-pellic-14830.html>
60. Voyages et grossesse - CRAT [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: https://www.le-crat.fr/spip.php?page=article&id_article=31
61. Répulsifs, grossesse et allaitement - CRAT [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: https://www.le-crat.fr/spip.php?page=article&id_article=444
62. Règlement (UE) no 528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.
63. Recommandations en matière de protection contre les piqûres de moustiques - ARS Paca [Internet]. [cité 10 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.paca.ars.sante.fr/media/11555/download?inline>
64. Recommandations de bonnes pratiques : Protection Personnelle antivectorielle - Société française de parasitologie [Internet]. [cité 10 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/upload/recommandations/recoantivectoriel-1e8789aef8261f1430275e0b5eed6905.pdf>

65. PREVENTION. In: WHO Guidelines for malaria [Internet] [Internet]. World Health Organization; 2021 [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574704/>
66. Inserm. Pesticides et effets sur la santé [Internet]. [cité 18 sept 2023] p. 1036. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2021-07/inserm-expertisecollective-pesticides2021-rapportcomplet-0.pdf>
67. Inserm. Résumé Pesticides et effets sur la santé [Internet]. [cité 18 sept 2023] p. 3. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2021-06/inserm-expertisecollective-pesticides2021-resume.pdf>
68. Proposition d'un traitement du paludisme par des feuilles d'Artemisia. Bull Académie Natl Médecine. mai 2019;203(3-4):122-3.
69. VIDAL [Internet]. [cité 4 juill 2023]. L'Organisation mondiale de la santé recommande la vaccination contre le paludisme dans le cadre d'une lutte globale contre cette maladie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/28085-l-organisation-mondiale-de-la-sante-recommande-la-vaccination-contre-le-paludisme-dans-le-cadre-d-une-lutte-globale-contre-cette-maladie.html>
70. Un premier vaccin contre le paludisme recommandé par l'OMS [Internet]. [cité 4 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/un-premier-vaccin-contre-le-paludisme-recommande-par-loms>
71. Le vaccin antipaludique R21/Matrix-M™ développé par l'Université d'Oxford reçoit une autorisation réglementaire pour une utilisation au Ghana | Université d'Oxford [Internet]. 2023 [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ox.ac.uk/news/2023-04-13-r21matrix-m-malaria-vaccine-developed-university-oxford-receives-regulatory>
72. Matrix-M™ Adjuvant Technology | Novavax [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.novavax.com/science-technology/matrix-m-adjuvant-technology>
73. Le vaccin de rappel contre le paludisme montre une efficacité élevée et durable chez les enfants africains, atteignant l'objectif d'efficacité de 75 % spécifié par l'OMS | Université d'Oxford [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ox.ac.uk/news/2022-09-08-malaria-booster-vaccine-shows-durable-high-efficacy-african-children-meeting-who>
74. Dattoo MS, Natama HM, Somé A, Bellamy D, Traoré O, Rouamba T, et al. Efficacy and immunogenicity of R21/Matrix-M vaccine against clinical malaria after 2 years' follow-up in children in Burkina Faso: a phase 1/2b randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. déc 2022;22(12):1728-36.

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.

Le paludisme, entre prévention, traitements prophylactiques et curatifs

Le paludisme est une infection causée par un parasite du genre *Plasmodium* qui touche une centaine de pays dans le monde. Plusieurs espèces de ce parasite sont mises en cause. Ce parasite est transmis par l'intermédiaire d'un vecteur : l'*Anopheles*. Lorsque l'infection se développe, une prise en charge rapide et adaptée doit être mise en place pour sauver le patient. Pour lutter contre cette maladie, des traitements dits prophylactiques existent. Ils sont destinés notamment aux voyageurs à destination de zones à risque de transmission. A cela s'ajoutent des mesures de prévention individuelle : le port de vêtements longs et couvrants, l'utilisation de répulsifs cutanés, la mise en place de moustiquaires imprégnées d'insecticides par exemple. Ces mesures sont indispensables pour les populations résidant en zone à risque ainsi que pour les voyageurs. L'émergence de résistances reste une des principales préoccupations face au paludisme. Les recherches progressent et ont permis l'élaboration de deux vaccins prometteurs. Cependant, la mortalité liée au paludisme reste trop élevée et nécessite la poursuite des recherches des moyens de lutte contre cette maladie pour à terme, pouvoir l'éradiquer de notre planète.

Mots-clés : paludisme, prévention, traitement, prophylaxie, curatif, Plasmodium, vecteur

Malaria: prevention, prophylaxis, and treatments

Malaria is an infection caused by a parasite of the genus *Plasmodium*, which affects around a hundred countries worldwide. Several species of this parasite are involved. The parasite is transmitted by a vector: the *Anopheles* mosquito. When infection develops, rapid and appropriate treatment is required to save the patient. To fight against the disease, prophylactic treatments are available. These are intended in particular for travellers to areas at risk of transmission. In addition, there are individual preventive measures, such as wearing long, loose-fitting clothing, using mosquito repellents and installing insecticide-impregnated mosquito nets. These measures are essential for people living in high-risk areas, as well as for travellers. The emergence of resistance to malaria remains a major concern. Research is progressing and has led to the development of two promising vaccines. However, malaria-related mortality is still too high, and research into ways of combating the disease must continue in order to eventually eradicate it from our planet.

Keywords: malaria, prevention, treatment, prophylaxis, curative, Plasmodium, vector

