

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

**Soutenue publiquement le 7 septembre 2016  
Par Mlle Bigand Althéa**

---

**PALUDISME : TRAITEMENTS,  
PREVENTION ET CONSEILS AUX  
VOYAGEURS**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Christophe Carnoy, Maître de Conférences, Laboratoire d'Immunologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

**Assesseur :** Aliouat El Moukhtar, Professeur des Universités, Laboratoire de Parasitologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

**Membre extérieur :** Sébastien Piteux, Docteur en Pharmacie, Houdain



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie

M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

# TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS .....	5
LISTE DES TABLEAUX .....	7
INTRODUCTION.....	8
I- Généralités .....	10
I.1. Historique.....	10
I.2. Agents pathogènes .....	14
I.3. Vecteur de la maladie.....	20
I.3.1. Le stade œuf.....	22
I.3.2. Le stade larvaire .....	22
I.3.3. Le stade nymphal .....	23
I.3.4. Le stade adulte .....	23
I.4. Cycle du parasite.....	24
I.4.1. La phase hépatique.....	26
I.4.2. La phase de latence .....	26
I.4.3. La phase sanguine .....	27
I. 5. Effet du parasite sur le moustique.....	28
II. Epidémiologie.....	30
II. 1. Au niveau mondial .....	31
II. 1. 1. Afrique.....	31
II. 1. 1. 1. Afrique de l'Ouest .....	31
II. 1. 1. 2. Afrique Centrale .....	31
II. 1. 1. 3. Afrique de l'Est et du Sud (dans les zones à haut risque de transmission) .	31
II. 1. 1. 4. Afrique du Sud (dans les zones à faible capacité de transmission).....	32
II. 1. 2. Amérique Centrale.....	32
II. 1. 3. Asie.....	33
II. 1. 3. 1. Asie du Sud-Est .....	33
II. 1. 3. 2. Région pacifique de l'Ouest .....	33
II. 1. 4. Région méditerranéenne de l'Est.....	34
II. 1. 5. Europe.....	34
II. 1. 6. Conclusion au niveau mondial .....	34
II. 1. 7. France d'outre-mer .....	36
II. 2. Au niveau de la France métropolitaine.....	39
III- Clinique du paludisme .....	44
III. 1. L'accès palustre simple .....	44
III. 2. L'accès palustre grave.....	46
III. 3. Les complications liées au paludisme .....	50
III. 3. 1. Le neuropaludisme .....	51
III. 3. 2. Le paludisme viscéral évolutif .....	52
III. 3. 3. La fièvre bilieuse hémoglobinurique.....	53
III. 3. 4. La splénomégalie palustre hyper-immune .....	53
III. 3. 5. La néphrite quartane.....	54
III. 4. Les populations à risque.....	54
III. 5. Facteurs protecteurs.....	55
IV. Diagnostic .....	59
IV. 1. Diagnostic clinique .....	59
IV. 2. Diagnostic parasitologique.....	60

IV. 2. 1. Examens microscopiques directs .....	61
IV. 2. 1. 1. La goutte épaisse .....	61
IV. 2. 1. 2. Le frottis sanguin .....	62
IV. 2. 2. Test de détection rapide du paludisme (TDR) .....	69
IV. 2. 2. 1. Il peut s'agir d'anticorps dirigés contre des antigènes spécifiques d'espèces. ....	70
IV. 2. 2. 1. a. Spécifiques de <i>P. falciparum</i> .....	70
IV. 2. 2. 1. b. Spécifiques de <i>P. vivax</i> .....	71
IV. 2. 2. 2. Il peut s'agir d'anticorps présentant des réactivités croisées pour les 4 espèces.....	71
IV. 2. 2. 2. a. Anticorps anti-aldolases .....	71
IV. 2. 2. 2. b. Anticorps anti-pLDH .....	71
IV. 3. Autres techniques de diagnostic .....	72
IV. 4. Bilan des méthodes diagnostics privilégiées en fonction des régions .....	73
V. Traitements .....	73
V. 1. Arsenal thérapeutique disponible en France .....	73
V. 1. 1. Chloroquine (Nivaquine®).....	73
V. 1. 2. Atovaquone-proguanil (Malarone®).....	74
V. 1. 3. Dihydroartémisinine-pipéraquline (Eurartesim®) .....	75
V. 1. 4. Artéméther-luméfántrine (Riamet®).....	76
V. 1. 5. Quinine (Quinimax®, Quinine chlorhydrate Lafran®).....	76
V. 1. 6. Méfloquine (Lariam®) .....	77
V. 1. 7. Halofantrine (Halfan®) .....	78
V. 1. 8. Pyriméthamine-sulfadoxine (Fansidar®) .....	79
V. 1. 9. Antibiotiques à activité antipaludique .....	79
V. 1. 9. 1. Clindamycine (Dalacine®).....	79
V. 1. 9. 2. Doxycycline (DoxyPalu®, Granudoxy®, Doxy Gé®, Vibramycine®) .....	80
V. 2. Traitements curatifs du paludisme d'importation en France.....	80
V. 2. 1. Traitements de l'accès palustre simple à <i>P. falciparum</i> de l'adulte .....	81
V. 2. 2. Traitements de l'accès palustre simple à <i>P. falciparum</i> de l'enfant.....	84
V. 2. 3. Traitements de l'accès palustre simple à <i>P. falciparum</i> en cas de vomissements .....	85
V. 2. 4. Traitements de l'accès palustre simple à <i>P. falciparum</i> de la femme enceinte... ..	86
V. 2. 5. Traitement du paludisme grave à <i>P. falciparum</i> .....	86
V. 2. 6. Traitement des accès palustres liés aux autres espèces de <i>Plasmodium</i> .....	89
V. 3. Résistance mondiale aux traitements .....	90
V. 3. 1. L'émergence des résistances aux antipaludiques .....	90
V. 3. 2. L'expansion des résistances aux antipaludiques .....	91
V. 3. 3. Résistance aux antipaludiques .....	92
V. 4. Traitements pour les régions endémiques dans le monde .....	93
VI. Prévention .....	96
VI. 1. La prophylaxie antivectorielle chez le voyageur .....	96
VI. 1. 1. Les moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII) .....	97
VI. 1. 2. La protection vestimentaire.....	98
VI. 1. 3. Les répulsifs cutanés .....	98
VI. 1. 4. Autres mesures de protections .....	104
VI. 2. Protections des habitants en zone d'endémie.....	106
VI. 2. 1. Moustiquaires à imprégnation durable (MID) .....	106
VI. 2. 2. Pulvérisations intra-domiciliaires (PID) .....	107
VI. 2. 3. Gestion des gîtes larvaires.....	109

VI. 3. Résistance des vecteurs aux insecticides .....	110
VI. 4. Chimio prophylaxie du voyageur.....	112
VI. 4. 1. Schémas prophylactiques en fonction des zones .....	113
VI. 4. 2. Médicaments proposés en France pour une chimio prophylaxie du paludisme	114
VI. 4. 2. 1. Chloroquine (Nivaquine®) .....	116
VI. 4. 2. 2. Chloroquine-proguanil .....	116
VI. 4. 2. 3. Atovaquone-proguanil (Malarone®) .....	117
VI. 4. 2. 4. Méfloquine (Lariam®).....	117
VI. 4. 2. 5. Doxycycline .....	118
VI. 4. 3. Cas particuliers.....	119
VI. 4. 3. 1. Femmes enceintes .....	119
VI. 4. 3. 2. Séjours de longue durée (plus de trois mois) .....	119
VI. 4. 3. 3. Séjours itératifs de courte durée .....	120
VI. 4. 3. 4. Traitement présomptif.....	120
VII. Cas particuliers des officines d'aéroport .....	122
VII. 1. Sources d'information .....	122
VII. 2. Autorisation de dépannage exceptionnel en antipaludéen.....	123
VII. 3. Vigilance de toute l'équipe sur la survenue de fièvre chez un voyageur .....	124
VII. 4. Prise en charge à l'aéroport en cas de suspicion de paludisme .....	125
VII. 5. Notion de paludisme aéroportuaire.....	125
CONCLUSION .....	129
BIBLIOGRAPHIE .....	135

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

**Figure 1** : Changement climatique et modification de la répartition mondiale de *P. falciparum*

**Figure 2** : Pays où la transmission du paludisme est active en 2013

**Figure 3** : Evolution de l'incidence du paludisme en 2015 par rapport à l'année 2000, par pays (projections)

**Figure 4** : Distribution spatiale du paludisme à *P. falciparum* (2009)

**Figure 5** : Répartition géographique mondiale de *P. vivax* en 2005

**Figure 6** : Répartition mondiale de *P. ovale*

**Figure 7** : Répartition mondiale de *P. malariae*

**Figure 8** : Infections par *P. knowlesi* rapportées chez l'Homme et les macaques et limites naturelles de son vecteur et de son réservoir (2013)

**Figure 9** : Infections causées par *P. knowlesi* chez l'Homme jusque 2011

**Figure 10** : Distribution des principales espèces d'*Anopheles* potentiellement vectrices du paludisme

**Figure 11** : Cycle de vie de l'anophèle

**Figure 12** : Femelle anophèle lors d'un repas sanguin

**Figure 13** : Cycle de vie du parasite

**Figure 14** : Modification du comportement des anophèles infectés par *Plasmodium*

**Figure 15** : Les civilisations mondiales majeures après 1990

**Figure 16** : Pays où la transmission du paludisme est active, 2000 et 2015

**Figure 17** : Distribution de l'incidence annuelle du paludisme selon l'espèce plasmodiale en Guyane de 2005 à 2014

**Figure 18** : Nombre annuel de cas déclarés de paludisme d'importation aux Antilles françaises de 2005 à 2011

**Figure 19** : Espèce de *Plasmodium* selon le lieu de déclaration des cas de paludisme d'importation aux Antilles françaises de 2005 à 2011

**Figure 20** : Evolution du nombre de cas de paludisme importés à la Réunion de 2003 à 2012

**Figure 21** : Evolution du nombre de cas et de l'incidence du paludisme à Mayotte de 2003 à 2012

**Figure 22** : Evolution du paludisme d'importation, cas déclarés et cas estimés et évolution du nombre de voyageurs vers les zones impaludées en France métropolitaine de 1986 à 2013

**Figure 23** : Répartition régionales des cas de paludisme déclarés par le réseau des correspondants du CNR du Paludisme, France métropolitaine, année 2014, n=2299

**Figure 24** : Distribution des cas de paludisme d'importation par espèces, France métropolitaine, 2014, n=2290

**Figure 25** : Evolution des cas graves de paludisme d'importation en France de 2000 à 2014

**Figure 26** : Signes et symptômes du paludisme grave chez l'adulte et l'enfant

**Figure 27** : Comparaison des distributions géographiques passées et présentes du paludisme et des thalassémies en Afrique, en Eurasie et dans le Sud-Ouest du Pacifique

**Figure 28** : Morphologie de *P. falciparum*

**Figure 29** : Morphologie de *P. malariae*

**Figure 30** : Morphologie de *P. vivax*

**Figure 31** : Morphologie de *P. ovale*

**Figure 32** : Principe d'un test de détection rapide du paludisme

**Figure 33** : Tests de recherche d'antigènes palustres disponibles en France

**Figure 34** : Proportion de la population à risque ayant accès aux MID et proportion de la population dormant sous une MID, en Afrique subsaharienne, de 2000 à 2015

**Figure 35** : Proportion de la population à risque protégée par la PID en fonction des régions OMS, de 2009 à 2014

# LISTE DES TABLEAUX

**Tableau 1** : Nombre de cas de paludisme confirmé et de décès dû au paludisme de 2004 à 2013

**Tableau 2** : Nombre de cas de paludisme estimé par le BEH de 2004 à 2014

**Tableau 3** : Critères de gravité du paludisme définis par l'OMS (2000)

**Tableau 4** : Caractères distinctifs des parasites humains du paludisme observables sur frottis sanguins minces colorés

**Tableau 5** : Morphologie de la cellule hôte

**Tableau 6** : Morphologie du parasite

**Tableau 7** : Médicaments antipaludiques utilisables chez l'adulte pour le traitement du paludisme d'importation simple à *P. falciparum*

**Tableau 8** : Exemple de schéma posologique de la méfloquine pour le traitement curatif de l'accès palustre simple

**Tableau 9** : Traitements oraux du paludisme simple à *P. falciparum* chez l'enfant

**Tableau 10** : Tableau des doses d'artésunate par injection en fonction du poids chez l'adulte

**Tableau 11** : Répulsifs pour la protection contre les piqûres d'arthropodes : composition, nom commercial, présentation et mode d'utilisation

**Tableau 12** : Efficacité relative des moyens de prévention disponibles contre les piqûres de moustiques

**Tableau 13** : Médicaments utilisables pour la chimioprophylaxie du paludisme chez l'enfant et l'adulte

**Tableau 14** : Traitements curatifs présomptifs envisageables chez l'adulte

# INTRODUCTION

Près de 3,2 milliards de personnes, soit près de la moitié de la population mondiale, sont exposées au risque de contracter le paludisme (1). Le paludisme est une maladie vectorielle courante, potentiellement mortelle, dans de nombreuses zones tropicales et subtropicales (principalement en Afrique mais également en Asie et dans les Amériques (2)). L'infection est causée par des parasites transmis à l'Homme suite à une piqûre de moustiques femelles infectés (1). En 2015, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a compté 214 millions de cas de paludisme et 438 000 décès dans le monde. Environ deux tiers de ces décès (soit 70%) surviennent chez les enfants de moins de 5 ans (1).

Malgré différents programmes de lutte développés par l'OMS, la transmission du paludisme continue dans 95 pays et territoires (1). Ces pays à risque sont chaque année visités par plus de 125 millions de voyageurs internationaux (3).

Dans les pays industrialisés, la transmission du paludisme a disparu. Mais chaque année, de nombreux voyageurs contractent la maladie lorsqu'ils se rendent dans les pays ou territoires d'endémie palustre et plus de 10 000 d'entre eux tombent malade après leur retour dans leur pays d'origine (3). Pour les voyageurs internationaux se rendant dans des zones où l'on observe une transmission locale du paludisme et qui viennent de pays où la maladie ne se transmet pas, le risque de contracter un paludisme grave est important car ils n'ont pas acquis d'immunité. De même, les migrants en provenance de régions d'endémie palustre, habitant dans un pays exempt de paludisme, qui retournent dans leur pays d'origine courent également un risque en raison d'une baisse d'immunité ou de la perte totale d'immunité (3). Avec le nombre croissant de voyageurs chaque année, le nombre de cas de paludisme d'importation en France, pourtant évitable en respectant les règles de protection antivectorielle et chimioprophylactique, augmente depuis 2012 (rapport annuel des BEH, Recommandations sanitaires pour les voyageurs). Une meilleure information des voyageurs est donc aujourd'hui indispensable. De plus, avec l'émergence de résistances dans de nombreuses régions dans le monde, résistance du parasite envers les antipaludiques mais également résistance des moustiques envers certains insecticides, la lutte contre l'infection, son contrôle voire son éradication est toujours plus difficile.

Travaillant dans une officine d'aéroport (Roissy-Charles de Gaulles), je constate tous les jours que nous sommes le dernier point d'information accessible pour les voyageurs avant leur départ. Notre rôle est donc essentiel pour qu'ils puissent partir dans de bonnes conditions et ne pas courir de risque pour leur santé. Cette thèse a été élaborée dans le but d'informer les professionnels de santé sur la maladie mais surtout pour améliorer l'information et la prise en charge des voyageurs, avant leur départ mais également à leur retour.

## I- Généralités

### I.1. Historique

Le paludisme (du latin « palus » = marais) également appelé malaria en anglais (« mauvais air » en italien) est une parasitose causée par un hématozoaire du genre *Plasmodium*. Ce parasite est principalement transmis la nuit par la piqûre d'une femelle moustique du genre *Anopheles*, elle-même contaminée après avoir piqué un individu impaludé (4).

La notion de cette maladie apparaît dans d'anciens écrits d'Égypte ancienne. En atteste notamment le papyrus d'Elbers datant de 1550 ans avant Jésus-Christ qui préconisait déjà à la population vivant sur le bord du Nil de s'enduire le corps d'une mixture afin d'éviter les piqûres de moustiques. Le papyrus Edwin Smith, quant à lui, mentionnait des formules à réciter avant la période endémique pour « repousser le souffle morbide ». C'est lors de la crue du Nil, induisant l'éclosion des œufs d'anophèles au niveau des terres, que la transmission du paludisme est à son maximum et que survient les accès fiévreux. Selon Hérodote vers 430 avant JC, les égyptiens dormaient sous leur filet de pêche la nuit pour se protéger des piqûres de moustiques et auraient ainsi inventé la moustiquaire (5).

En Chine, les symptômes d'une maladie fébrile, qui se nommera paludisme plus tard, ont été décrit dans le Nei Jing, le plus ancien ouvrage de médecine chinoise traditionnelle datant de 2700 ans avant Jésus-Christ (6).

Ces fièvres sont soignées traditionnellement par le *Qinghao*, l'*Artemisia annua*. Dès le 4<sup>ème</sup> siècle, des méthodes de préparation de cette plante sont décrites par Ge Hong afin de traiter des fièvres intermittentes (7). Ce n'est cependant qu'en 1972 que l'artémisinine, le principe actif de l'armoise de Chine, sera isolé par Youyou Tu (8), récompensée en 2015 par le prix Nobel de Médecine pour la découverte d'un nouveau traitement contre le paludisme (9). Aujourd'hui, l'artémisinine est qualifiée par l'OMS comme étant le plus grand espoir contre le paludisme.

En Europe, faisant suite à de nombreuses expéditions vers le Nouveau Monde, le quinquina (*Cinchona*) a été importé en 1633. Cette plante était utilisée par les autochtones du Pérou en décoction pour guérir les fièvres. Appelée « poudre des Jésuites », la poudre d'écorce de quinquina a permis de guérir Louis XIV d'une fièvre persistante en 1649 et plus tard son fils,

atteint de fièvre de paludisme lors de l'assainissement des marais de Versailles en 1679. En 1820, deux pharmaciens français, Joseph Pelletier et Joseph Caventou isolent la quinine, le principe actif du quinquina (10).

La quinine a été le premier médicament efficace contre le paludisme mais est désormais moins efficace que l'artémisinine récemment découverte.

C'est en 1880, qu'Alphonse Laveran, un médecin militaire français résidant à Constantine en Algérie, découvre le parasite dans les globules rouges de ses patients atteints de fièvre. Il décrit ainsi plusieurs formes érythrocytaires du parasite (11). Sa découverte fera de lui le prix Nobel de médecine en 1907.

L'italien Camillo Golgi décrit en 1885 deux formes de la maladie : une forme induisant une fièvre tous les deux jours (tierce) ou tous les trois jours (quarte).

En 1890, Giovanni Batista Grassi et Raimondo Filetti nomment *Plasmodium vivax* et *P. malariae* comme étant les parasites du paludisme humain. En 1897, l'américain William Welch découvre *P. falciparum* responsable de la fièvre tierce. C'est beaucoup plus tard, en 1965, que le premier cas d'infestation humaine par *P. knowlesi* a été rapporté (6).

En 1897, le britannique Ronald Ross émet l'hypothèse que le vecteur responsable de la transmission de la maladie pourrait être un moustique et prouve qu'une période d'incubation est nécessaire entre la piqûre et l'apparition des parasites dans le sang. Un an plus tard, Grassi et son équipe confirment cette hypothèse en prouvant que les moustiques femelles du genre *Anopheles* sont les vecteurs du paludisme. Le cycle sporogonique du plasmodium au sein de ce vecteur a été décrit par Ross et Grassi au même moment (11).

En 1994, Miller confirme les écrits égyptiens cités précédemment en publiant les résultats de tests immunologiques pratiqués sur différentes momies d'Egypte couvrant une période de 3200 ans avant JC à 550 après JC : 40% des momies (7 sur 18) ont révélé l'antigène de *P. falciparum*, confirmant l'origine ancienne de la maladie (5).

Actuellement le paludisme constitue la première endémie mondiale : près de la moitié de la population mondiale, soit 3,2 milliards de personnes, est susceptible d'être infectée par le parasite, selon le rapport 2015 de l'OMS (12).

Historiquement présent au niveau mondial, le paludisme a aujourd'hui disparu d'Europe et d'Amérique du Nord comme en atteste la figure 1.

Figure 1 : Changement climatique et modification de la répartition mondiale de *P. falciparum* (13)

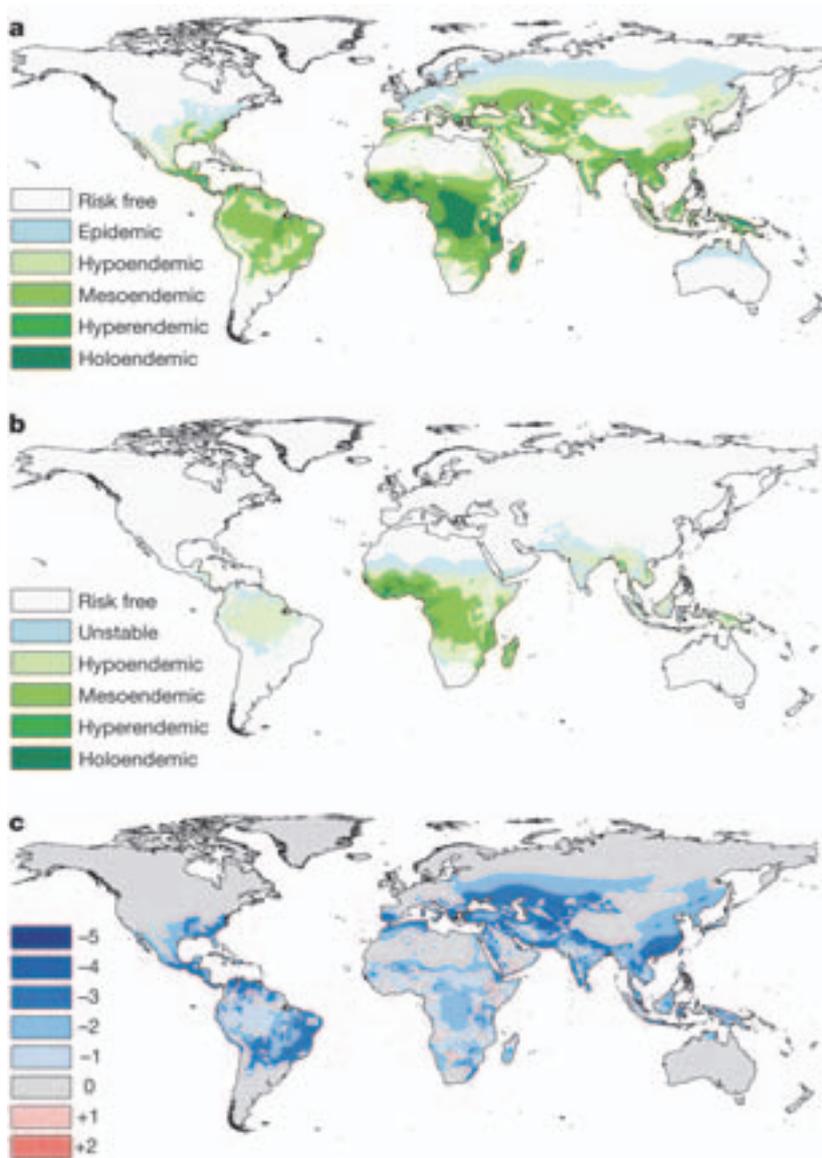


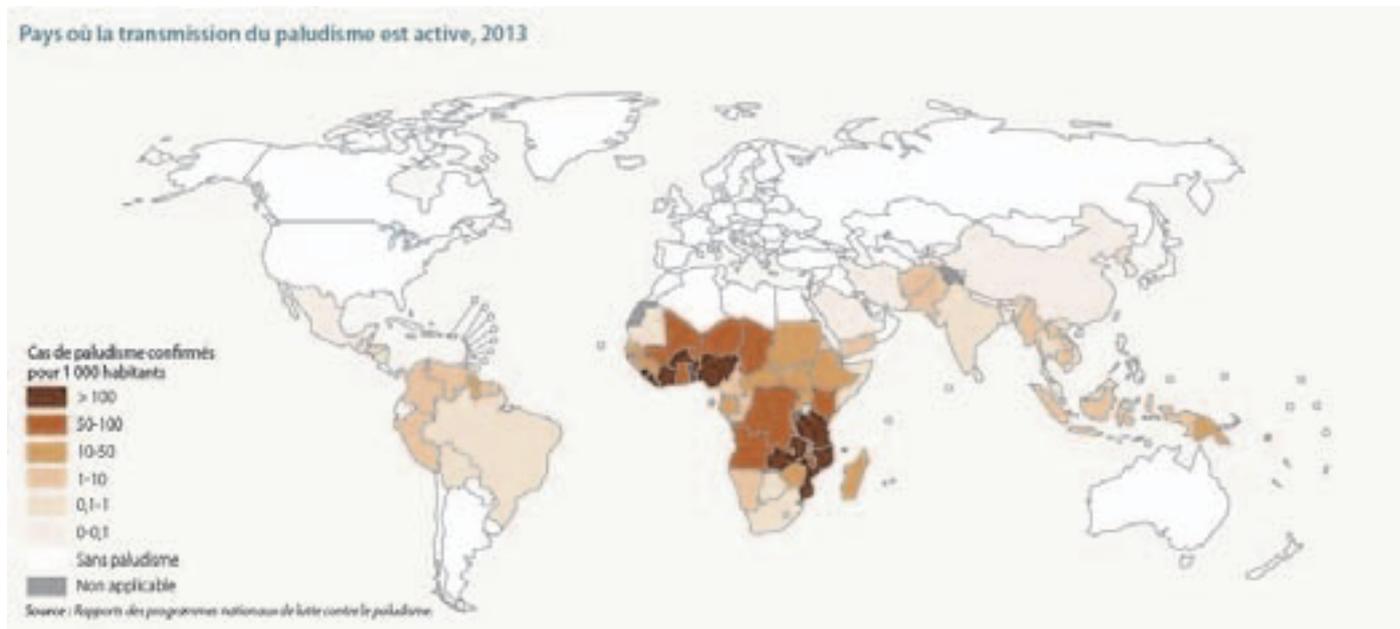
Figure 1.a : répartition mondiale de *P. falciparum* dans les années 1900.

Figure 1.b : répartition mondiale de *P. falciparum* en 2007.

Figure 1.c : différence d'endémicité de *P. falciparum* entre 2007 et 1900. Une valeur négative indique une baisse du niveau endémique, une valeur positive indique une recrudescence du parasite.

Les régions les plus à risque se situent au niveau de l'Afrique subsaharienne qui représente à elle seule la survenue de plus de 88% des cas de contraction de paludisme, l'Asie du Sud-Est (10%) et enfin l'Amérique du Sud, notamment au niveau du bassin amazonien (figure 2) (12).

Figure 2 : Pays où la transmission du paludisme est active en 2013 (14)

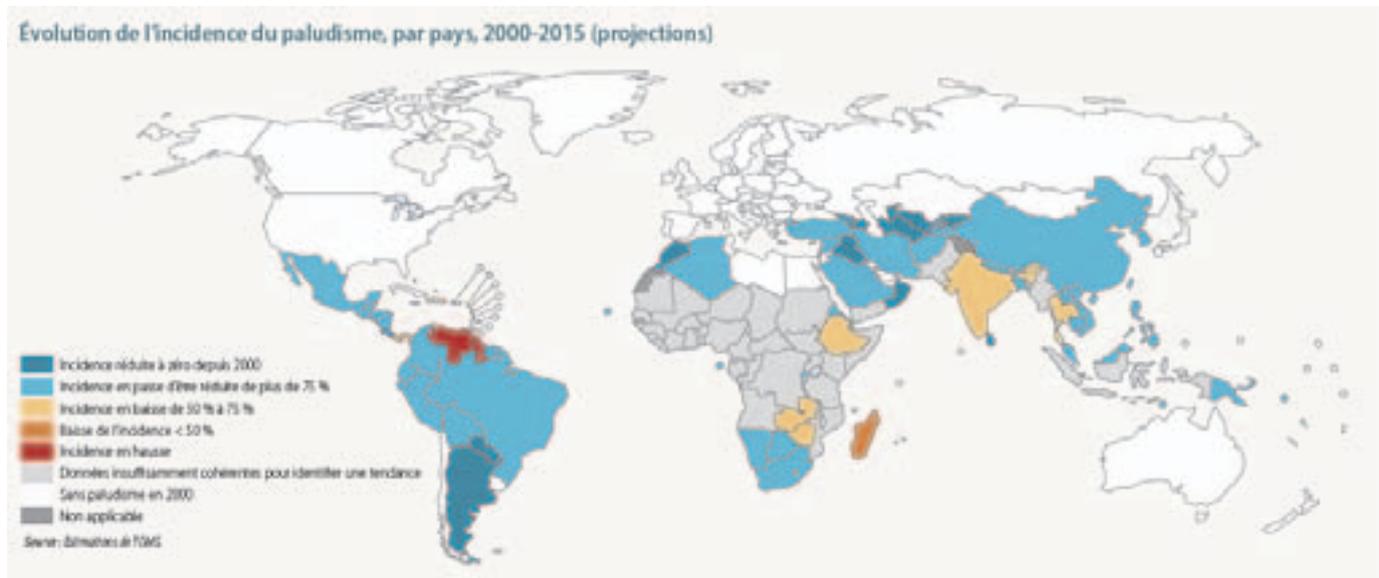


Ces régions à risque sont des pays présentant de faible revenu, établissant le lien entre pauvreté et paludisme. En effet, cette population pauvre et marginale a moins accès aux mesures préventives, aux moyens diagnostics et aux traitements curatifs, favorisant leur vulnérabilité face au paludisme (14).

C'est en 1955 qu'est lancé le « Global Malaria Eradication Program » par l'OMS ayant pour objectif l'éradication mondiale du paludisme. Face aux difficultés de cette mission, énumérées dans le rapport de l'OMS de 1979 (15), l'objectif a été modifié en 1969 (16). Le but aujourd'hui est de contrôler la maladie, de limiter le risque de transmission, notamment par différents moyens de prévention que nous développerons par la suite, pour conduire à terme à une éradication de cette pandémie.

En 2000, l'ONU (Organisation des Nations-Unies) fait de la prévention et de la lutte contre le paludisme un des objectifs du millénaire pour le développement (OMD 6C) (17). En 2005, l'Assemblée mondiale de la Santé a fixé comme objectif de baisser de 75% l'incidence du paludisme entre 2000 et 2015 (figure 3) (14).

Figure 3 : Evolution de l'incidence du paludisme en 2015 par rapport à l'année 2000, par pays (projections) (14)



C'est près de 214 millions de cas de paludisme et 438 000 décès associés qui ont été estimés en 2015 (soit une diminution de 37% de l'incidence de 60% de la mortalité mondiale par rapport à l'an 2000) (12). Plus des deux tiers (70%) des décès dus au paludisme surviennent chez les enfants de moins de 5 ans, qui représentent plus de 80% des malades (1). En Afrique, le taux de mortalité des enfants de moins de 5 ans a diminué de 71% par rapport à l'an 2000 (12).

Aujourd'hui, 88% des cas de paludisme et environ 90% des décès sont enregistrés en Afrique (12).

## I.2. Agents pathogènes

L'agent pathogène responsable du paludisme est un eucaryote appartenant à l'embranchement des Apicomplexa (parasites ayant un développement intracellulaire et présentant une phase sexuée et asexuée), à la classe des Coccidies, à l'ordre des Haemosporida, à la famille des Plasmodiidae et au genre *Plasmodium* (18).

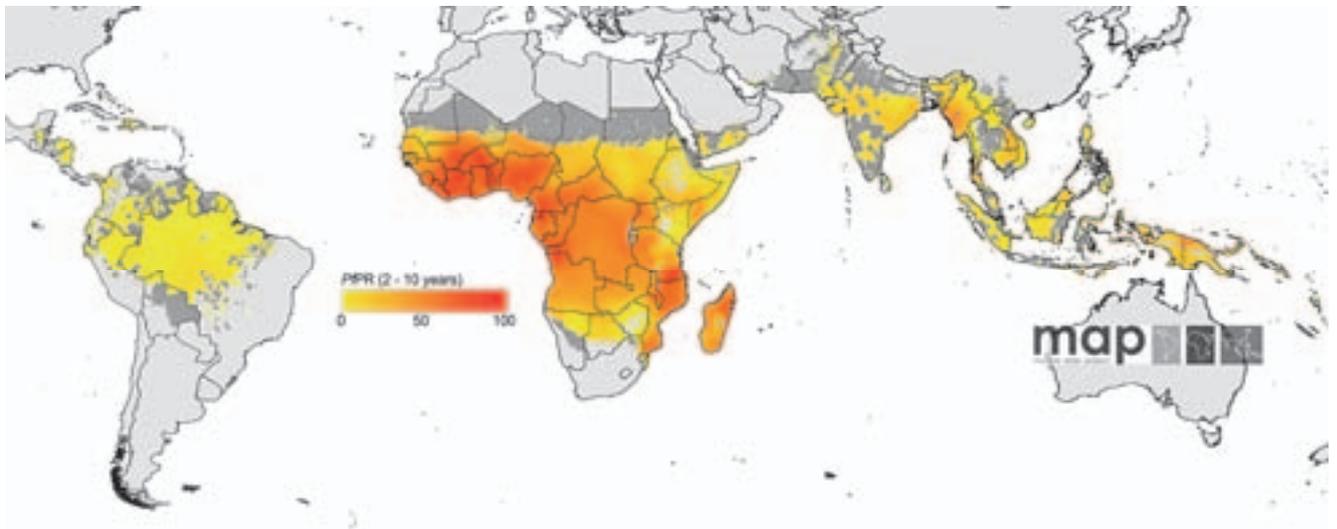
Il existe plus d'une centaine d'espèces de *plasmodium* mais seules cinq espèces peuvent infecter l'homme: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*. Pour chaque

espèce, une période d'incubation asymptomatique plus ou moins longue est nécessaire avant de déclarer les symptômes (notamment la fièvre).

*Plasmodium falciparum* :

*P. falciparum* est l'espèce la plus présente mais également la plus meurtrière. Sa présence est prépondérante dans les régions tropicales (Afrique, Asie du sud et sud-est, Amérique centrale et du sud) comme l'illustre la figure 4 (19).

Figure 4 : Distribution spatiale du paludisme à *P. falciparum* (2009) (19)



*P. falciparum* est présent au niveau des zones colorées de la carte. Plus la couleur jaune est foncée, plus *P. falciparum* est présent.

Il représente à lui seul 80% des contaminations mondiales (dont 98% des cas de paludisme en Afrique (20)) et peut induire des formes graves de la maladie (comme le neuropaludisme) ou conduire au décès (4).

Une période d'incubation de 7 à 12 jours est nécessaire et l'apparition d'une fièvre tierce est caractéristique de cette espèce. Les accès de reviviscence sont limités à 6 mois car, contrairement aux autres espèces, il n'y a pas de forme de latence du parasite. Très sensible à la température, il est transmis en période chaude et humide : la transmission s'interrompt lorsque la température extérieure est inférieure à 20°C. Plus de 90% des accès palustres se

produisent dans les deux mois suivant le retour du pays d'endémie. La majorité des paludismes d'importation observés en France sont dus à *P. falciparum*.

*Plasmodium vivax* :

C'est l'espèce la plus étendue géographiquement et la 2<sup>ème</sup> espèce la plus fréquente (21). Elle est très répandue en Asie, en Amérique centrale et du Sud et au niveau du bassin méditerranéen (figure 5) (22).

Figure 5 : Répartition géographique mondiale de *P. vivax* en 2005 (22)



En jaune : les zones où *P. vivax* est présent.

Sa période d'incubation est d'environ 12 jours avec des possibilités de rechutes jusqu'à 4 ans après la primo-infection par la présence d'hypnozoïtes dans le foie. Sa transmission s'arrête lorsque la température est inférieure à 15°C. Le paludisme à *P. vivax* induit une fièvre tierce bénigne (4).

De nombreuses études ont démontré que *P. vivax* ne peut infecter un individu que s'il présente l'antigène Duffy à la surface de ses globules rouges (23). Cet antigène étant majoritairement absent au sein de la population Africaine (sauf au niveau de la corne de l'Afrique, Madagascar ainsi que quelques foyers méditerranéens dont le Maghreb), cela leur procurerait une protection naturelle. Cependant, de récentes études tendent à démontrer que cette caractéristique ne serait plus signe d'une immunité naturelle.

Soixante-quinze pourcent des infections en Amérique latine sont dues à *P. vivax* (23).

*Plasmodium ovale* :

Il est surtout présent en Afrique centrale et occidentale comme l'illustre la figure 6 (4).

Figure 6 : Répartition mondiale de *P. ovale* (4)



En rouge : les zones où *P. ovale* est présent.

Sa période d'incubation est de minimum 15 jours mais la maladie peut se déclarer jusqu'à 4 ans après la piqûre. Tout comme *P. vivax*, il induit une fièvre tierce bénigne. Des rechutes sont possibles jusqu'à 5 ans après la 1<sup>ère</sup> infestation. Il est morphologiquement et biologiquement très proche de *P. vivax*. Il est présent là où *P. vivax* est absent en Afrique : en effet il est capable d'infecter les personnes Duffy négatifs naturellement protégées contre *P. vivax* (4).

*Plasmodium malariae* :

Présent au niveau des zones intertropicales (Afrique, Asie, Amérique) par petits foyers, il est beaucoup plus rare que les autres espèces (figure 7) (4).

Figure 7 : Répartition mondiale de *P. malariae* (4)



En rouge : les zones où *P. malariae* est présent.

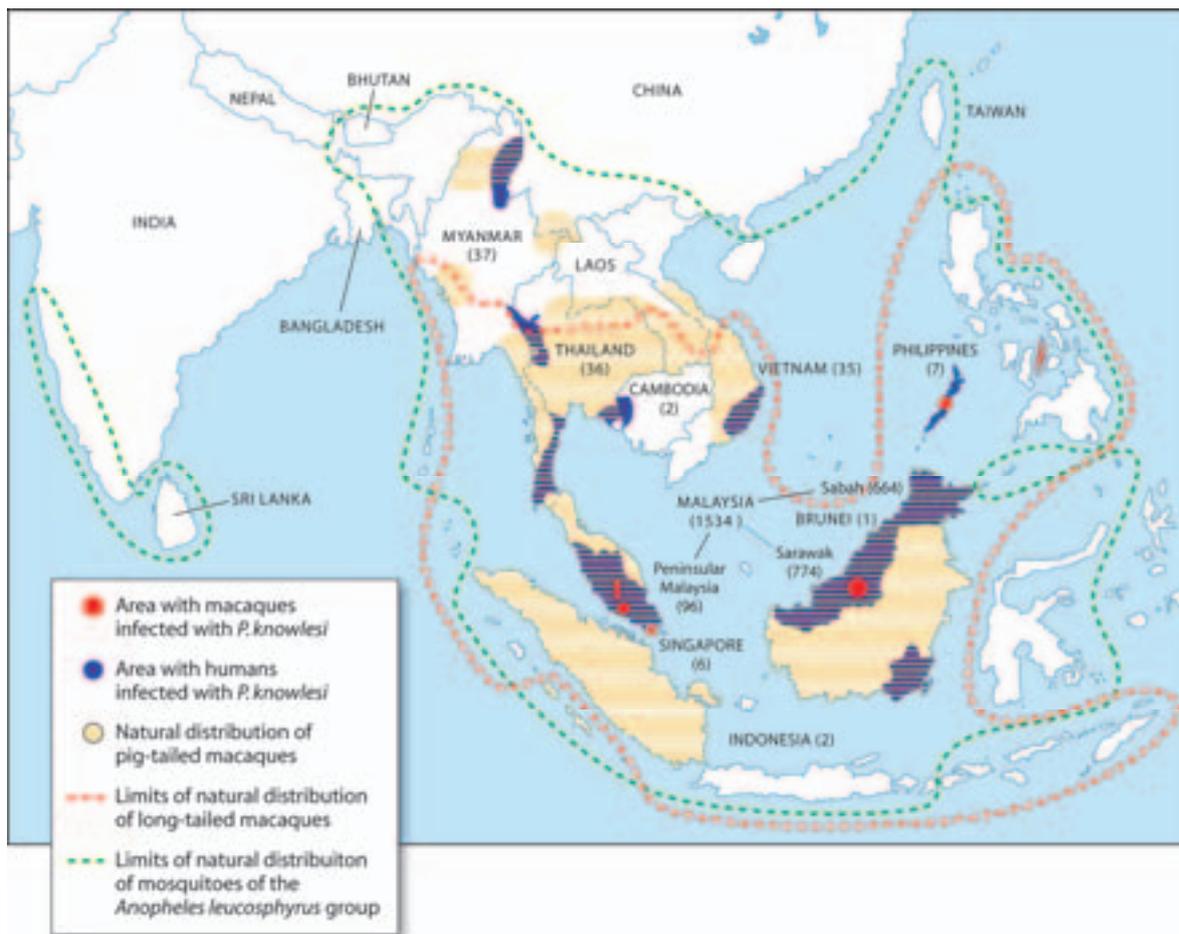
Il nécessite une incubation de 15 à 21 jours et est caractérisé par une fièvre quarte bénigne pouvant cependant conduire à des complications rénales (4).

Des recrudescences sont possibles jusqu'à 20 ans après l'infestation.

*Plasmodium knowlesi* :

Formellement découvert chez l'homme en 2004, il n'est présent qu'au niveau des zones forestières asiatiques (comme la Malaisie, les Philippines, Thaïlande, Vietnam...) soit l'Asie du sud (figure 8) (24). Son réservoir est le macaque à queue de cochon (*Macaca nemestrina*) et le macaque à longue queue (*Macaca fascicularis*). Les zones à risque pour l'Homme se superposent donc aux zones où ces macaques sont présents.

Figure 8 : Infections par *P. knowlesi* rapportées chez l'Homme et les macaques et limites naturelles de son vecteur et de son réservoir (2013) (24)



Les nombres entre parenthèses représentent les nombres de cas rapportés d'infections à *P. knowlesi* (chez l'Homme et les macaques) pour les régions correspondantes.

Il se caractérise par une fièvre quotidienne et peut provoquer des accès graves voire mortel (4). Le 1<sup>er</sup> cas humain a été découvert en 1965 sur l'île de Bornéo (25). Depuis le nombre de cas recensé ne cesse d'accroître comme l'atteste la figure 9.

Figure 9 : Infections causées par *P. knowlesi* chez l'Homme jusque 2011 (25)

**Table 2. Reported Human *Plasmodium knowlesi* Infections**

Country/area	Local cases	Cases in travelers	Reference(s)
Malaysia/Borneo	570	3	[3, 4, 5, 13, 15]; [2, 18, 19]
Brunei/Borneo		1	[20]
Indonesia/Borneo	1	1	[21, 22]
Malaysia/Peninsular	89	1	[9, 13, 14, 23]
Singapore	6		[24–26]
Thailand	11		[27, 28]
Myanmar	33		[29, 30]
Vietnam	5		[31]
Philippines	5	1	[32, 33]
Total	720	8 <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> Area of infection in 1 case was unclear (Thailand, Indonesia, Peninsular Malaysia, or Vietnam) [17].

Depuis 2008, 15 cas d'infestation de voyageurs ont été rapportés dans le monde (26).

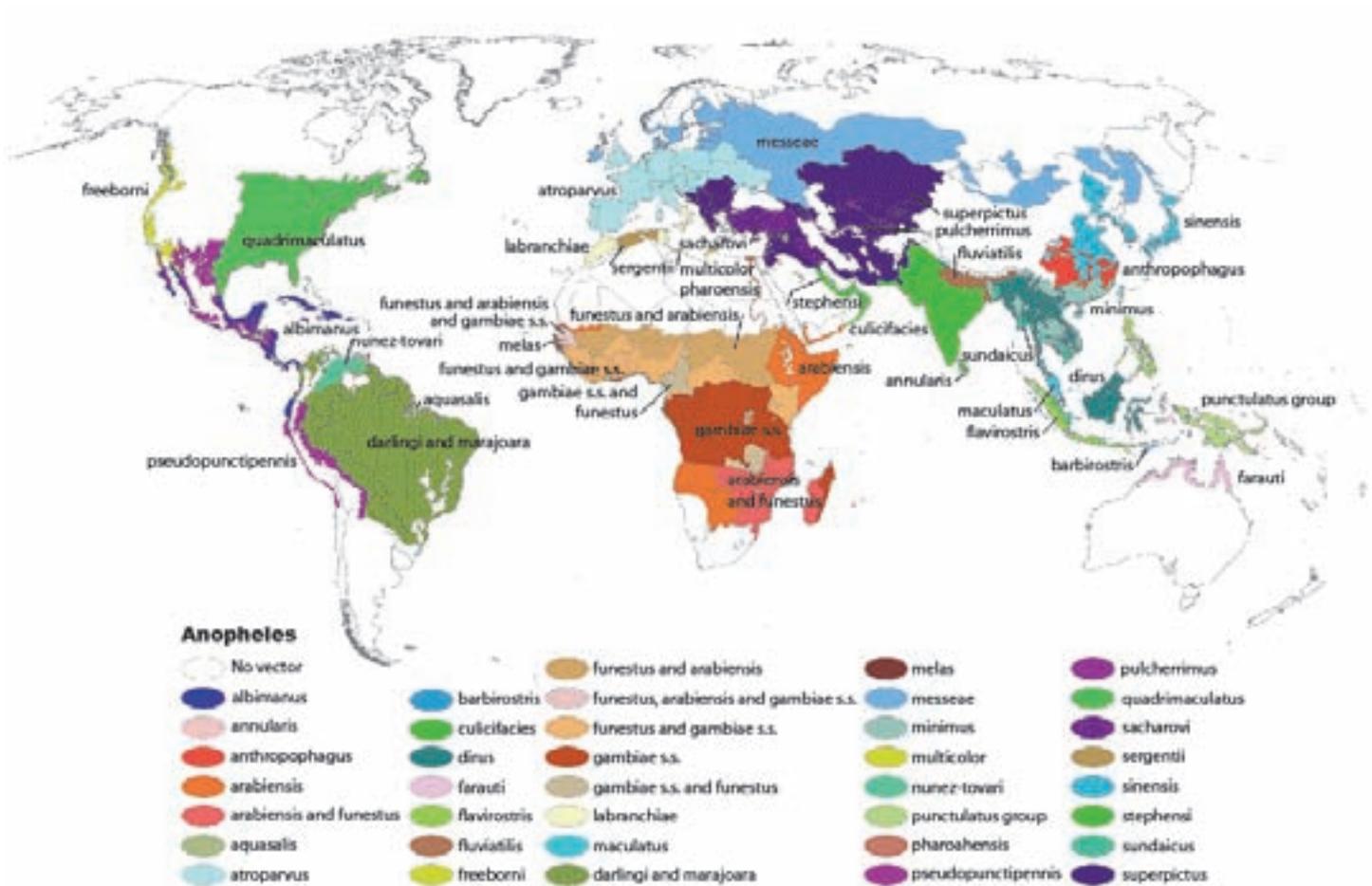
Le paludisme endémique n'existe plus aujourd'hui en Europe et en Amérique du nord. Les cas de paludisme détectés sont surtout des cas d'importation suite à un voyage en région endémique et représentent surtout *P. falciparum* et *P. vivax*.

### I.3. Vecteur de la maladie

Le vecteur du parasite est un moustique femelle du genre *Anopheles*. Seule la femelle est hématophage, le repas sanguin étant nécessaire à celle-ci pour le développement de ses œufs.

Il existe plus de 400 espèces de moustiques du genre *Anopheles* mais seules 15 espèces sont considérées comme des vecteurs majeurs du paludisme (environ 80 espèces peuvent cependant transmettre la maladie) (27). Les anophèles sont présents partout dans le monde (sauf en Antarctique) et chaque espèce est propre à une région (figure 10) (28).

Figure 10 : Distribution des principales espèces d'*Anopheles* potentiellement vectrices du paludisme (28)



Les biotopes propices à leur prolifération diffèrent en fonction de l'espèce mais une caractéristique les unit : il faut obligatoirement un milieu aquatique, indispensable au développement des œufs. Certaines espèces préfèrent un plan d'eau ensoleillé, d'autres préfèrent l'ombre. Certaines ont besoin d'une eau non polluée alors que la pollution est préférée par d'autres espèces. En général l'anophèle ne se développe pas dans les cours d'eau rapide mais plutôt dans l'eau stagnante du type marais, rizières, marécages, bassins, flaques d'eau, fossés, trous d'arbre, bidons vides ou récipients d'eau (27).

Le cycle de vie du moustique comporte 4 stades : œuf, larve, nymphe et adulte (figure 11) (29). Les trois premiers stades sont aquatiques. Le passage de l'œuf à l'adulte peut durer de 7 jours (à 31°C) à 20 jours (à 20°C). Cette durée diffère en fonction de la saison, des précipitations et de l'humidité (27).

Figure 11 : Cycle de vie de l'anophèle (29)



### I.3.1. Le stade œuf

Une fois adulte, la femelle s'accouple avec le mâle. Cet unique accouplement lui permettra de pondre des œufs pendant toute la durée de sa vie. Pour assurer la maturation de ses œufs, elle doit se nourrir de sang tous les 2 à 3 jours. La ponte des œufs se fait avant le repas sanguin suivant. Les œufs sont pondus au niveau d'eaux stagnantes (dans les flaques, mares, lacs ou bords de rivières par exemple), sous forme de grappes contenant entre 50 et 200 œufs. L'éclosion peut se faire après 2 à 3 jours dans des conditions de températures optimales (30°C) mais peut prendre 7 à 14 jours en zones tempérées (16°C) (27). Si l'eau est éliminée, les larves sont détruites.

### I.3.2. Le stade larvaire

La larve se nourrit de micro-organismes (algues, bactéries) et de matières organiques disponibles dans l'eau où elle se développe. Elle doit se poser de façon parallèle à la surface de l'eau afin de pouvoir respirer car elle ne dispose pas de siphon respiratoire. Après 5 à 10 jours, en fonction de la température de l'eau (plus celle-ci est chaude plus le temps de développement est court), la larve se transforme en nymphe (27).

### I.3.3. Le stade nymphal

La nymphe reste à la surface de l'eau, elle ne s'alimente pas mais reste mobile et réagit aux stimuli. Ce stade de repos de 2 à 5 jours est indispensable : c'est à ce stade qu'à lieu toutes les transformations permettant le passage de la vie aquatique à la vie aérienne du moustique (27).

### I.3.4. Le stade adulte

L'adulte émerge de la nymphe au crépuscule et marque un léger temps de repos afin de laisser son corps durcir. Les moustiques s'accouplent peu de temps après. Mâles et femelles se nourrissent de nectar qui leur fournit de l'énergie. Après l'accouplement, le moustique femelle part à la recherche d'un repas sanguin (figure 12) afin d'assurer le développement de ses œufs (27). Chez certaines espèces deux repas sanguins peuvent être nécessaires.

Figure 12 : Femelle anophèle lors d'un repas sanguin (4)



Le moustique, au vol silencieux, est attiré par la chaleur et l'humidité (transpiration) que le corps des mammifères dégage, ainsi que par la présence de CO<sub>2</sub> produit lors de la respiration et de kairomones (sébum, alcool) propres à chaque individu (30).

Lors de la piqûre, la femelle enfonce les stylets présents dans sa trompe (appelée proboscis) dans la peau jusqu'à trouver un vaisseau sanguin (30). Une fois le vaisseau trouvé, un canal injecte une salive anesthésiante et anticoagulante pendant que l'autre canal aspire le sang.

La durée de vie moyenne d'un adulte est de 15 jours, en fonction de la température, de l'humidité et de la présence de prédateurs, mais certaines espèces peuvent vivre jusqu'à 2 mois (27).

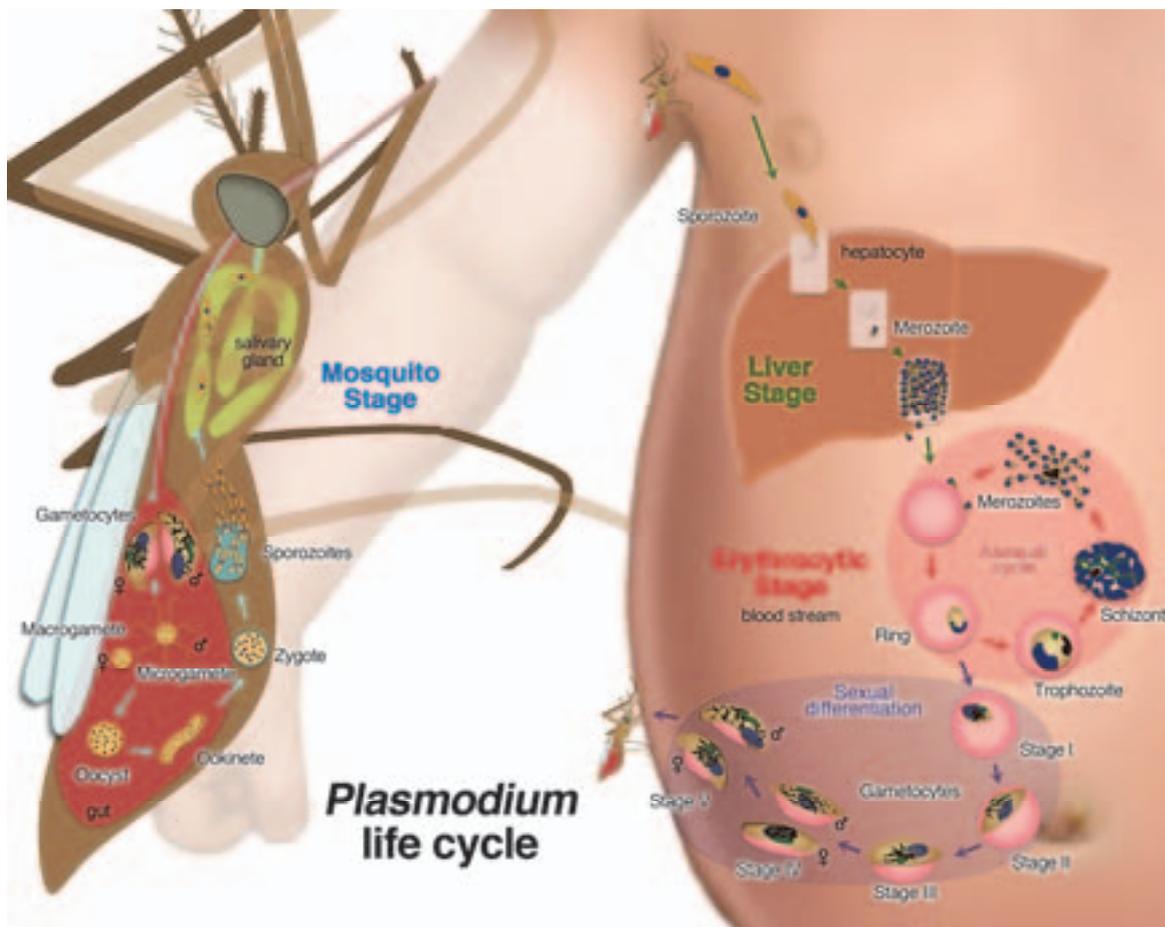
Les comportements du moustique sont différents en fonction de la sous espèce. Certaines sont endophages, c'est-à-dire qu'elles piquent à l'intérieur des habitations (comme *A. gambiae* en Afrique) et d'autres, comme *A. albimanus* en Amérique latine, sont exophages, ne piquant qu'à l'extérieur. La plupart des espèces sont zoophiles, se nourrissant de sang d'animaux, alors qu'une minorité d'espèces (dont *A. gambiae* et *A. funestus* en Afrique et *A. culicifacies* en Asie) sont anthropophiles, piquant surtout les humains et pouvant donc transmettre le paludisme. De même, le cycle d'agressivité peut différer : les principales espèces vectrices du paludisme piquent surtout la nuit (entre 23h et 6h) contrairement à d'autres espèces qui ne piquent qu'à l'aube (4).

Après le repas sanguin, un temps de repos de 2 à 3 jours est nécessaire pour la digestion et le développement des œufs. Ce repos se fait à l'intérieur des habitations pour les espèces endophiles et à l'extérieur pour les espèces exophiles (31).

#### I.4. Cycle du parasite

Le cycle du parasite se déroule chez deux hôtes (cycle hétéroxène) : la phase sexuée qui se fait chez l'hôte définitif (l'anophèle femelle), également appelée cycle sporogonique, et la phase asexuée qui se fait chez l'hôte intermédiaire (l'homme ou l'animal) (figure 13) (32).

Figure 13 : Cycle de vie du parasite (32)



La durée du cycle parasitaire diffère selon l'espèce plasmodiale : plus la température extérieure est élevée, plus la durée du cycle est rapide (4). Le cycle peut durer de 9 à 21 jours à 25°C (4). Lorsque les températures sont basses (sous 15°C pour *P. vivax* et sous 20°C pour *P. falciparum*) le cycle parasitaire est interrompu et la maladie n'est pas transmise. De même, la période d'incubation (c'est-à-dire le temps entre la piqûre du moustique et l'apparition des premiers symptômes) diffère en fonction des espèces : ce temps est plus court pour *P. falciparum* (moins de 15 jours) et plus long pour les autres espèces touchant l'homme (33).

L'anophèle femelle ingère le parasite lorsqu'elle se nourrit du sang d'un individu impaludé. Les globules rouges ingérés vont éclater et libérer les gamétocytes qu'ils hébergeaient. Les gamétocytes vont migrer dans l'estomac du moustique et former des gamètes mâles et femelles. Ces gamètes vont s'accoupler pour former l'ookinète (zygote mobile) qui va aller se fixer à la paroi externe de l'estomac, devenant un oocyste. Une sporogonie interne à l'oocyste aura lieu afin de former des sporozoïtes (34). Après 8 à 15 jours, l'oocyste éclate et libère des milliers de sporozoïtes qui vont migrer vers les glandes salivaires du moustique et attendre le prochain repas sanguin pour infecter un nouvel individu.

Chez l'homme, le cycle parasitaire se déroule en deux étapes : la phase hépatique exo-érythrocytaire et la phase sanguine intra-érythrocytaire. Pour certaines espèces de *Plasmodium*, une phase de latence peut s'ajouter à ces deux étapes.

#### I.4.1. La phase hépatique

Elle correspond à une période d'incubation allant de 7 à 15 jours pour *P.falciparum*, 3 semaines pour *P. malariae*, 15 jours à plusieurs mois pour *P. vivax* et *P. ovale* et 12 jours pour *P. knowlesi* (35). C'est lors de cette phase asymptomatique qu'a lieu la schizogonie exo-érythrocytaire.

L'anophèle infectée injecte les sporozoïtes lors de son repas sanguin. La majorité de ces sporozoïtes vont être détruits par les macrophages mais certains parviendront à atteindre les hépatocytes. Ils vont s'y multiplier et y former des « corps bleus » (= schizontes multinuclées). Ces derniers vont éclater après 7 à 15 jours et libérer des milliers de mérozoïtes (10 000 à 30 000 selon l'espèce) qui vont initier la phase érythrocytaire (4).

#### I.4.2. La phase de latence

Dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*, certains sporozoïtes ne forment pas de corps bleus et restent quiescents dans les hépatocytes : ce sont des hypnozoïtes capables de provoquer des rechutes tardives à distance de la première piqûre. Lorsque ces hypnozoïtes sortent de leur état de dormance, ils colonisent de nouveaux globules rouges pouvant ainsi causer des rechutes jusqu'à 2 ans pour *P. vivax* et 5 ans pour *P. ovale* après la primo-infection (36).

### I.4.3. La phase sanguine

La schizogonie érythrocytaire a lieu dans les hématies. Elle aboutira à la lyse des hématies parasitées entraînant la fièvre caractéristique de l'accès palustre.

Les mérozoïtes libérés par les corps bleus vont quitter le foie et coloniser les globules rouges. Lors de cette phase proliférative (qui va durer 1 à 3 jours), chaque mérozoïte pénètre dans un globule rouge et se divise pour donner 10 à 20 mérozoïtes chacun. Ces mérozoïtes vont se développer en trophozoïtes qui vont subir la schizogonie érythrocytaire. Ces trophozoïtes, d'abord jeunes puis âgés, vont former des schizontes en forme de rosace et libérer des mérozoïtes (allant d'un minimum de 6 pour *P. malariae* à un maximum de 32 pour *P. falciparum*) par éclatement du globule rouge hôte. La maturation des schizontes se faisant au même moment, la lyse des globules rouges se fait de façon synchrone entraînant la destruction d'un grand nombre d'hématies de façon périodique. La fièvre est due à la lyse synchrone de ces hématies et à la libération d'un agent oxydant : l'hémozoïne. Ce pigment malarique pyrogène est produit par le parasite lors de la digestion de l'hémoglobine (37). Il est stocké dans la vacuole digestive du parasite et est relargué dans le plasma lors de la libération des mérozoïtes. L'hémozoïne induit la production de cytokines proinflammatoires telles que le TNF $\alpha$  et la nitrite oxydase (38).

Les mérozoïtes libérés lors de la lyse vont à leur tour débiter un nouveau cycle répliatif, augmentant la parasitémie (taux de parasite dans le sang). Cependant, après plusieurs schizogonies, certains trophozoïtes vont quitter la phase asexuée afin de former des gamétocytes (formes sexuées du parasite) qui vont rester dans la circulation sanguine de l'hôte, en attente de la piqûre du moustique.

Si la femelle anophèle pique cet hôte intermédiaire, elle ingère les gamétocytes : la phase sexuée et le cycle recommence.

La fréquence des accès palustres dépend de la durée de la schizogonie propre à l'espèce plasmodiale (37) :

-la fièvre quotidienne concerne *P. knowlesi* (schizogonie de 24h) et parfois *P. falciparum* (si une co-infection est présente).

-la fièvre tierce concerne *P. vivax*, *P. ovale* et *P. falciparum* (la fièvre survient tous les 3 jours et est le résultat d'une schizogonie de 48h).

-la fièvre quarte concerne *P. malariae* (la fièvre survient tous les 4 jours, la schizogonie dure 72h).

## I. 5. Effet du parasite sur le moustique

Afin d'accroître sa capacité d'infestation le parasite modifierait le comportement du moustique.

En effet, plusieurs études ont noté un changement de comportement chez les femelles étant parasitées par rapport aux femelles saines (figure 14) (39).

Figure 14 : Modification du comportement des anophèles infectés par *Plasmodium* (39)

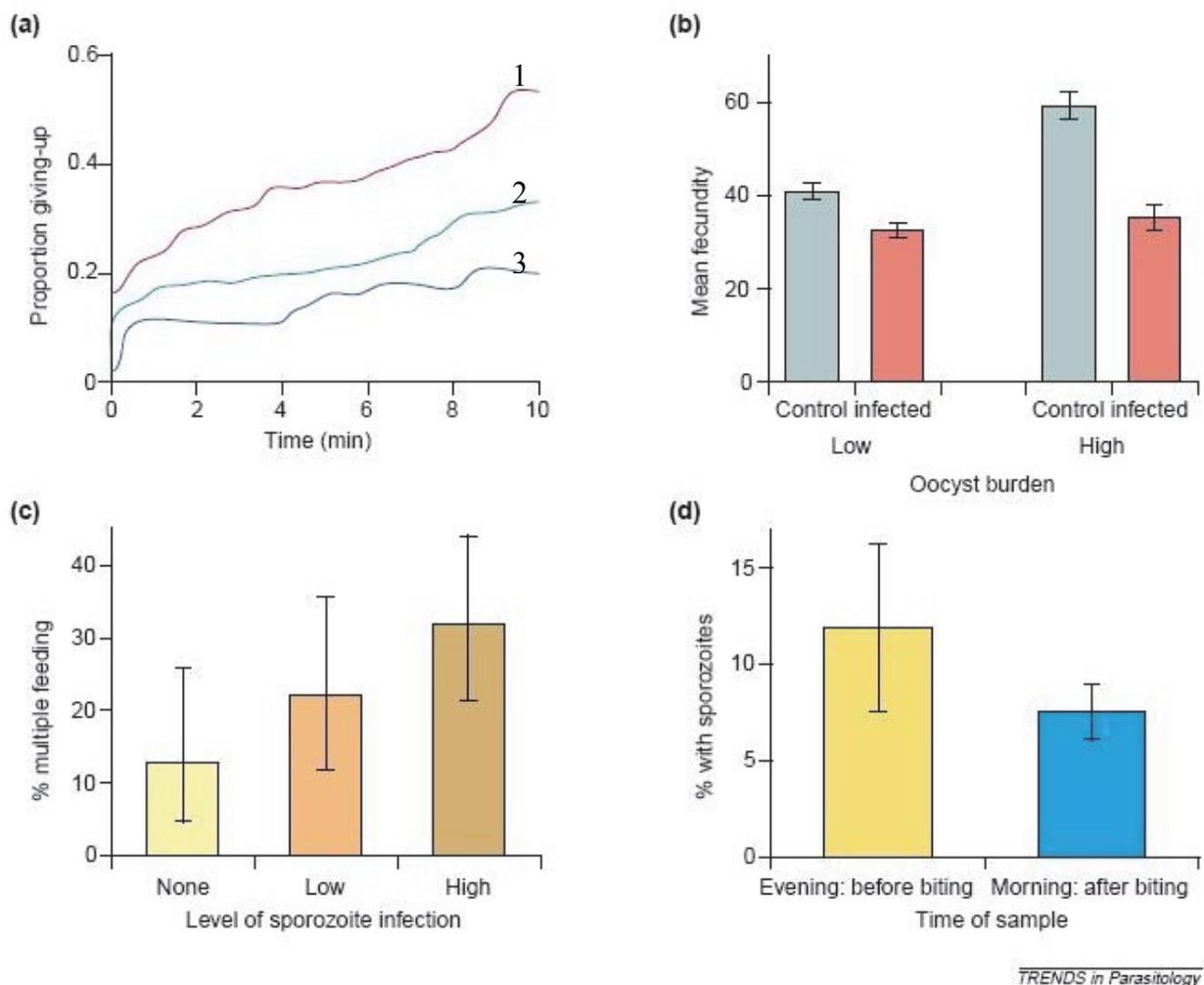


Figure a : Proportion d'abandon de se nourrir chez des anophèles affamées après l'interruption de leur repas sanguin. La courbe 1 représente des anophèles infectés par un plasmodium au stade d'oocyste. La courbe 2 représente des anophèles sains. La courbe 3 représente des anophèles infectés par un plasmodium au stade de sporozoïtes.

Figure b : Effet de la charge en oocystes de *P. yoelii nigeriensis* sur *Anopheles stephensi* sur la fécondité des anophèles. En bleu : anophèles sains. En rouge : anophèles infectés par des formes oocystes.

Figure c : Proportion de multiples repas sanguins en fonction du taux de sporozoïtes présent chez le moustique.

Figure d : Effet du taux de sporozoïtes de *P. falciparum* sur la mortalité d'*A. gambiae*.

Le moustique et le *plasmodium* ont des intérêts communs : le repas sanguin permet d'augmenter le nombre d'œufs pondus par la femelle et la capacité de transmission du parasite. La survie du moustique est nécessaire pour la maturation de la forme infectieuse du parasite.

Le *plasmodium*, par différents mécanismes, modifierait le comportement de son hôte pour son propre intérêt : accroître sa capacité de transmission. D'après la figure 14.b. on note une forte diminution de la fécondité chez les moustiques infectés par rapport aux moustiques sains. Les moustiques infectés produisent moins d'œufs que les moustiques non infectés. Cela pourrait être dû à la présence du parasite qui diminuerait la fécondité du moustique afin de l'inciter à se nourrir plus souvent permettant une meilleure dissémination du parasite. De plus, moins de ponte permet d'augmenter la durée de vie du moustique et donc réciproquement du parasite. On constate dans la figure 14.a. que lorsque le moustique abrite la forme oocyste il se nourrit moins que le moustique abritant les formes sporozoïtes. L'intérêt du parasite sous cette forme oocyste est la survie du moustique, il y a donc une diminution des repas sanguins (accentuant la baisse de la fécondité vue précédemment). En effet, les oocystes, qui ne sont pas les formes infectieuses du parasite, ont besoin de temps pour mûrir. On remarque dans la figure 14.c que plus le taux de sporozoïte est élevé, plus le moustique se nourrit. La forme sporozoïte est la forme infectieuse du parasite. Ainsi, il a été montré une diminution de l'activité apyrase (une enzyme salivaire antiagrégante) du moustique infecté obligeant celui-ci à avoir de multiples petits repas sanguins (donc différents individus) plutôt qu'un seul repas complet chez un seul hôte. Cependant, les sporozoïtes augmentent également le risque de mortalité (figure 14.d.) : prendre de nombreux repas accroît le risque de mortalité du moustique. La hausse de la capacité de transmission du moustique est contrebalancée par une durée de vie plus courte.

D'après une étude menée par Lacroix (40), le parasite orienterait le moustique à piquer un individu déjà infecté en le rendant plus attractif afin d'augmenter sa charge infectieuse. Les mécanismes par lesquels cette attraction se fait ne sont toujours pas élucidés mais il

semblerait que l'odeur corporelle et l'haleine pourraient être modifiées par la présence de gamétocytes sanguins, incitant le moustique à piquer l'individu infecté.

Malgré cette manipulation du parasite envers son hôte, le moustique ne souffre pas de sa présence contrairement à l'homme qui développera différents symptômes suite à l'infection.

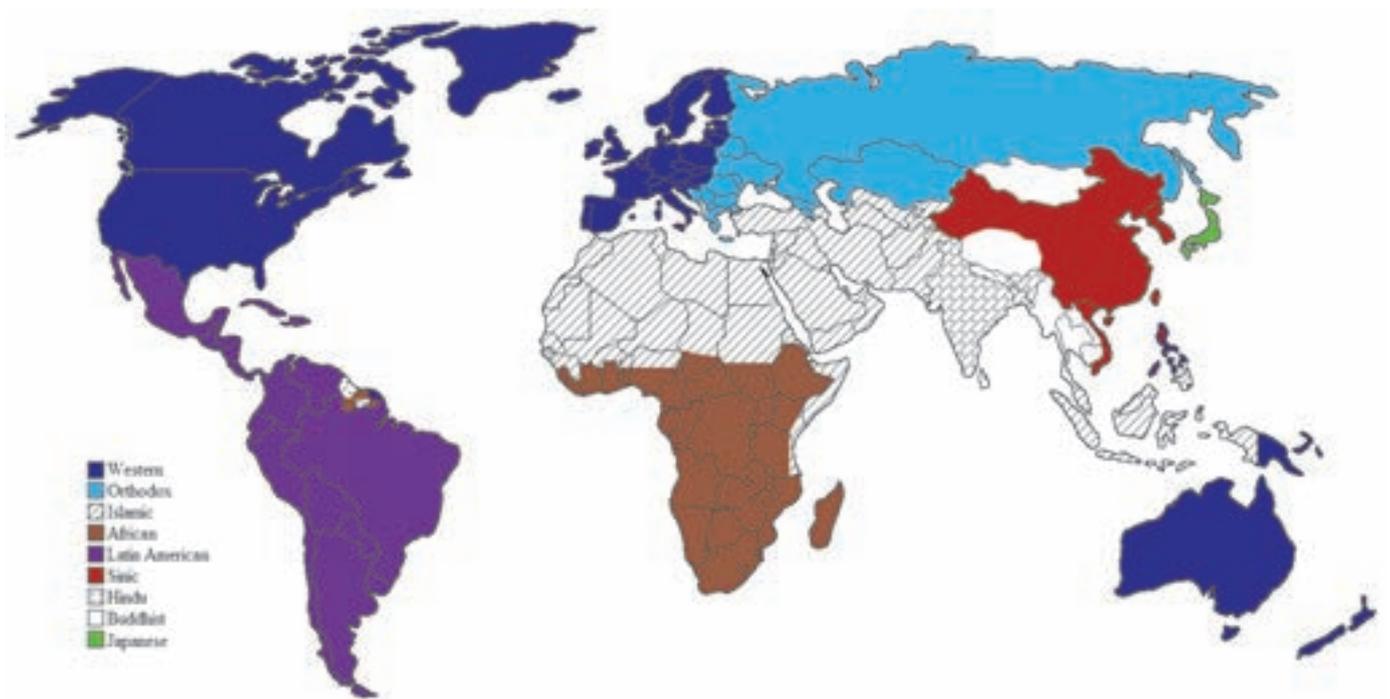
## II. Epidémiologie

Près de la moitié de la population mondiale est exposée au risque de paludisme.

Au niveau mondial, la population susceptible d'être infectée par le parasite s'élève à 3,2 milliards dans 95 pays et territoires, et le risque est élevé (plus d'une chance sur 1 000 de contracter la maladie au cours d'une année) pour 1,2 milliard de personnes (12).

Aujourd'hui il n'existe plus de paludisme autochtone, sauf de rares exceptions, dans les pays occidentaux (Europe occidentale, Etats-Unis, Océanie) (figure 15) (12).

Figure 15 : Les civilisations mondiales majeures après 1990 (41)



## II. 1. Au niveau mondial (annexe 1)

### II. 1. 1. Afrique

#### II. 1. 1. 1. Afrique de l'Ouest

Près de 342 millions de personnes vivant dans les 17 pays d'Afrique de l'ouest risquent de contracter le paludisme, dont 289 millions vivent dans une zone à haut risque (12).

L'Algérie est en phase d'élimination et le Cap Vert en phase de pré-élimination avec respectivement une diminution de l'incidence de 75% et de 72% depuis 2000. Ces infections sont majoritairement dues à *P. falciparum*. L'Algérie a présenté 6 cas autochtones et 260 cas d'importation entre 2000 et 2014. Le Cap vert a rapporté 46 cas dont 20 cas d'importation. Au Ghana, le nombre de cas augmente alors que le taux de mortalité des enfants de moins de 5 ans a chuté de 29%. Au Nigéria, le nombre de cas reste stable. Le Burkina Faso, le Sénégal et le Togo tendent à avoir une diminution de la morbidité et mortalité (12).

#### II. 1. 1. 2. Afrique Centrale

Près de 158 millions de personnes vivant dans les 10 pays d'Afrique centrale risquent de contracter le paludisme, dont 145 millions vivent dans une zone à haut risque. Les infections sont majoritairement dues à *P. falciparum* (12).

La Guinée équatoriale et le Cameroun restent des pays à haut risque de transmission mais le nombre de cas tend à diminuer (12).

#### II. 1. 1. 3. Afrique de l'Est et du Sud (dans les zones à haut risque de transmission)

Près de 313 millions de personnes vivant dans 12 pays risquent de contracter la maladie, dont 254 millions vivent dans une région à haut risque de contracter le paludisme (12).

Soixante-quinze pourcent de la population d'Ethiopie et du Kenya vivent dans une zone à risque de contracter le paludisme. Les infections sont surtout dues à *P. falciparum* sauf en Ethiopie et en Erythrée où 31% et 26% des cas sont dues à *P. vivax*. Une diminution de plus de 75% de l'incidence du paludisme a été recensée dans 5 pays : Comores, Erythrée, Rwanda, Tanzanie, Zanzibar. A Madagascar une recrudescence du nombre de cas a été notée. Le

Malawie, la Mozambique, le Soudan, l'Ouganda et la Zambie ont vu leur incidence diminuer de 50 à 75% depuis 2000 (12).

#### II. 1. 1. 4. Afrique du Sud (dans les zones à faible capacité de transmission)

Près de 21 millions de personnes vivant dans 5 pays risquent de contracter la maladie, dont 8 millions vivent dans une zone à haut risque. Cette transmission se fait de façon saisonnière et est surtout causée par *P. falciparum*. Environ 54 millions de personnes, soit 72% de la population, vivent dans des zones sans risque de contracter le paludisme (12).

Une diminution de plus de 75% du taux d'incidence depuis 2000 est notée dans 4 de ces 5 pays : le Botswana, la Namibie, l'Afrique du sud, le Swaziland. Malgré cette chute, le nombre de cas rapporté dans ces pays a plus que doublé entre 2012 et 2014 avec une augmentation de 52% des cas (avec une augmentation respective de 224% pour le Botswana et de 200% pour la Namibie). Au Zimbabwe l'incidence a diminué de 64% et le taux de mortalité a également diminué de plus de 75% (12).

#### II. 1. 2. Amérique Centrale

Près de 112 millions de personnes vivant dans 21 pays ont un risque de contracter le paludisme dont 20 millions vivent dans une zone à haut risque de transmission. Les infections à *P. vivax* sont prépondérantes (12).

*P. falciparum* représente moins de 30% des contaminations. Il représente cependant plus de 50% des cas en Guyane et à Suriname et presque 100% des cas en République Dominicaine et Haïti. Trois pays représentent plus des 2/3 des contaminations : le Brésil (avec 37% des cas), le Venezuela (23%) et la Colombie (17%). 16 pays ont atteint l'objectif de réduire l'incidence du paludisme de 75%. La Guyane et le Panama ont réussi à réduire leur incidence de 50 à 75% alors que le Pérou n'a pu atteindre que les 25% de réduction par rapport à 2000. L'Argentine, qui est en phase d'élimination, n'a rapporté aucun cas depuis 2011. Le nombre de cas a augmenté au Venezuela et en Guyane. Le Mexique, l'Equateur, Belize et le Salvador sont en phase de pré-élimination. Dans cette région d'Amérique, 79 décès dus au paludisme ont été recensés en 2014, soit 80% de moins qu'en 2000. Le Brésil représente à lui seul la moitié des morts (12).

## II. 1. 3. Asie

### II. 1. 3. 1. Asie du Sud-Est

Près de 1,3 milliard de personnes vivent dans 10 pays à risque de paludisme, dont 231 millions dans des régions à haut risque (12).

L'espèce plasmodiale responsable dépend du pays : la transmission de la maladie se fait exclusivement par *P. vivax* en Corée du Nord tandis qu'elle est majoritairement due à *P. falciparum* au Bangladesh. En 2000 le nombre de cas rapporté était de 2,9 millions, en 2014 il a été de 1,6 millions, soit environ 50% de moins. Trois pays représentent 96% des cas de contamination : l'Inde (70%), l'Indonésie (16%) et Myanmar (10%). 6 pays ont rapporté une diminution de plus de 75% de l'incidence des cas entre 2000 et 2014 : le Bangladesh, le Bhoutan, la Corée du Nord, le Népal, Timor-Leste et le Sri Lanka. L'Inde et la Thaïlande ont toutefois réussi à diminuer l'incidence de 50 à 75%. Le Sri Lanka est en phase de prévention de la réintroduction du paludisme : aucun cas n'a été notifié depuis 2012. Le Bhoutan et la Corée du Nord sont en phase de pré-élimination (12).

### II. 1. 3. 2. Région pacifique de l'Ouest

Environ 730 millions de personnes vivent dans cette région regroupant 10 pays à risque de contracter le paludisme, dont 30 millions en zone à haut risque. *P. falciparum* et *P. vivax* sont tous deux responsables des cas de paludisme mais seul *P. vivax* touche la Corée du Nord et la Chine centrale. *P. knowlesi* compte depuis quelques années une recrudescence de ses cas en Malaisie principalement (12).

Trois pays représentent plus de 89% des cas rapportés en 2014 : la Nouvelle Guinée (71%), le Laos (12%) et le Cambodge (6%). 8 des 10 pays ont réussi à diminuer l'incidence de plus de 75% depuis 2000. Le Cambodge et le Laos n'ont réussi à diminuer leur incidence uniquement de 50 à 75%. Le nombre de décès a été réduit de 89% de 2000 (2360 morts) à 2014 (264 morts ont été rapportées). La Nouvelle Guinée et le Laos représentent à eux deux 86% de la mortalité avec respectivement 77% et 9% de mortalité. La Malaisie est en phase de pré-élimination. La Chine a compté 6 cas autochtones dus à *P. falciparum* et 50 cas dus à *P. vivax* en 2014 et son but est d'éradiquer le paludisme dans tout le pays pour 2020. Le Vanuatu n'a rapporté aucun cas de paludisme depuis 2012. Les Philippines développent une lutte spécifique à chaque province (12).

#### II. 1. 4. Région méditerranéenne de l'Est

276 millions de personnes vivent dans 8 pays à risque de contracter le paludisme, dont 108 millions dans une région à haut risque (12).

Six pays sont des régions à fort risque de transmission du paludisme : Djibouti, l'Afghanistan, le Pakistan, la Somalie, le Soudan et le Yémen. La plupart des cas sont dus à *P. falciparum* sauf en Afghanistan, Iran et Pakistan où *P. vivax* est prédominant. Dans cette région le nombre de cas est passé de 2 millions en 2000 à 1,5 million en 2014. Deux pays représentent les 91% des cas en 2014 : le Soudan (72%) et le Pakistan (19%). Sept pays ont atteints l'objectif de diminuer l'incidence du paludisme de plus de 75% en 2014 : l'Afghanistan, l'Iraq, l'Iran, le Maroc, Oman, l'Arabie Saoudite et la Syrie. Le nombre de morts dû au paludisme dans la région est passé de 2166 en 2000 à 960 en 2014. 2 pays représentent plus de 90% de la mortalité due au paludisme : le Soudan (86%) et le Pakistan (6%) (12). Le Maroc a réussi à éradiquer le paludisme en 2010, il a été certifié pays sans paludisme par l'OMS en 2010. L'Egypte (22 cas autochtones en 2014), l'Iraq, Oman (984 cas d'importation en 2014) et la Syrie (21 cas d'importation en 2014) marchent sur les traces du Maroc et sont en phase de prévention de la réintroduction du parasite (12).

#### II. 1. 5. Europe

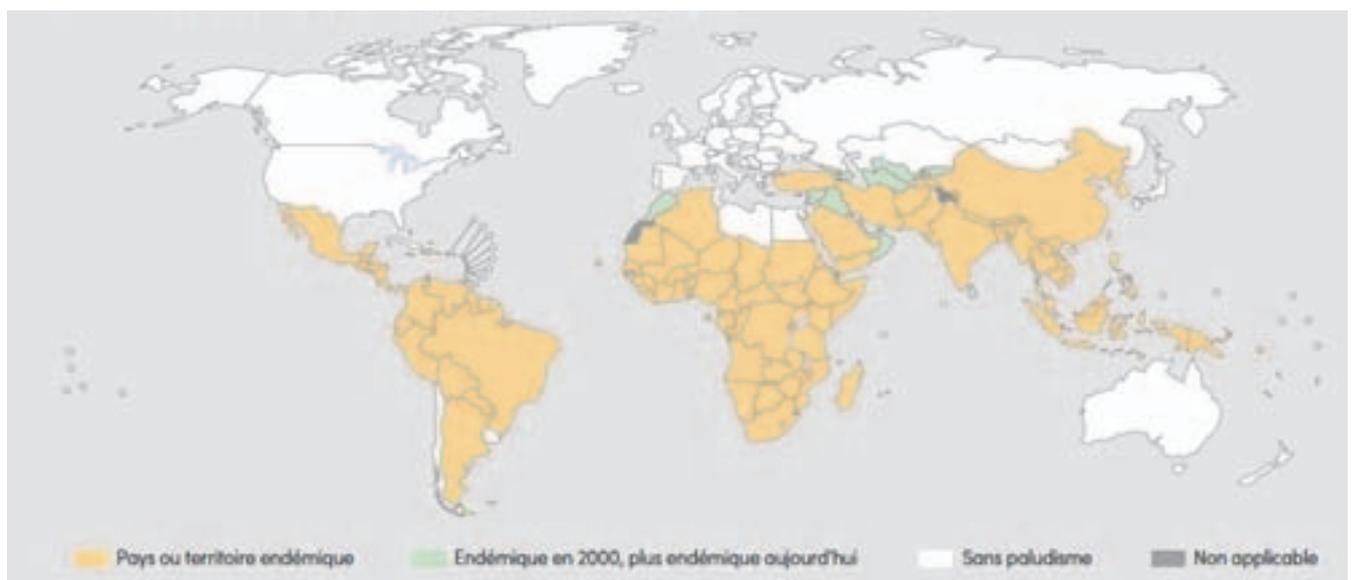
Le nombre de cas a chuté de 32405 en 2000 à 2 en 2014 pour finalement atteindre 0 cas en 2015 atteignant ainsi le but fixé d'interrompre la transmission du paludisme en 2015 (12).

Le Turkmenistan et l'Arménie ont été certifiés pays sans paludisme. La Turquie et le Tadjikistan sont en phase d'élimination. La Grèce, qui n'a plus présenté de cas de 1974 à 2010, a notifié 40 cas en 2011, 20 en 2012 et 3 en 2013, tous dus à *P. vivax*. Ces cas proviennent tous de travailleurs migrants. En 2014, grâce à la vigilance et au contrôle intensifié, la Grèce n'a rapporté aucun cas mais 6 cas ont été rapportés en 2015. Cela souligne l'importance des systèmes de surveillance car une réapparition et donc un possible retour de transmission de la maladie peut se faire rapidement (12).

#### II. 1. 6. Conclusion au niveau mondial

Le résumé du rapport sur le paludisme dans le monde 2015 (42) confirme l'atteinte de la cible 6C des Objectifs du Millénaire pour le Développement dont le but était de maîtriser le paludisme et d'inverser la tendance actuelle : en 15 ans, 57 pays ont réduit le nombre de cas de paludisme au niveau national d'au moins 75%. L'incidence du paludisme a ainsi diminué de 37% au niveau mondial entre 2000 et 2015 et la mortalité est dorénavant de 60% (43). Aujourd'hui, la transmission du paludisme est active dans 95 pays contre 106 pays en 2000 (figure 16) (42). Au niveau mondial, la baisse du nombre de cas de paludisme est estimée à 18% (de 262 millions en 2000 à 214 millions en 2015). La mortalité a diminué de 48% passant de 839000 décès en 2000 à 438000 en 2015. 88% des cas de paludisme et 98% des décès surviennent en Afrique subsaharienne. Au total, 1,2 milliards de cas de paludisme et 6,2 millions de décès associés ont été évités au niveau mondial entre 2001 et 2015 (12).

Figure 16 : Pays où la transmission du paludisme est active, 2000 et 2015 (42)



Les pays étant parvenus pendant au moins 3 années consécutives à zéro cas local de paludisme remplissent les conditions requises pour demander à l'OMS la certification de l'élimination du paludisme (1). Aujourd'hui, cinq pays ont éliminé le paludisme : les Émirats arabes unis (2007), le Maroc (2010), le Turkménistan (2010), l'Arménie (2011) et les Maldives (2015) (1). Trois pays ont entamé récemment le processus de certification : l'Argentine, le Kirghizistan et le Sri Lanka (1).

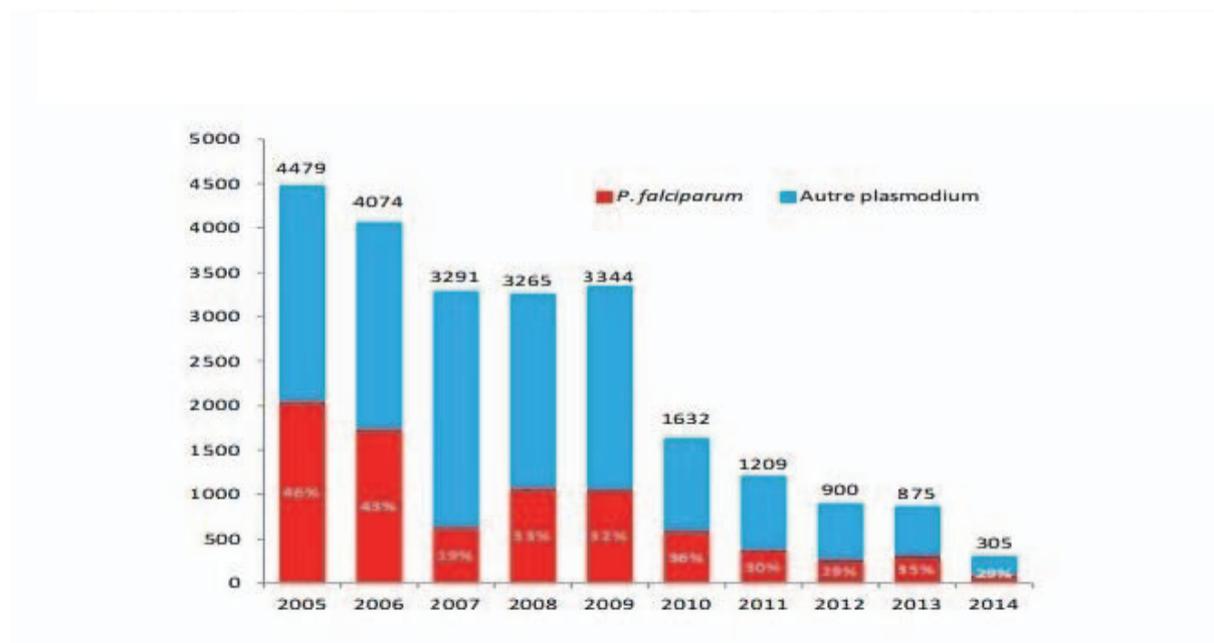
Malgré ces progrès, une nouvelle stratégie de lutte a été mise en place en mai 2015 par l'Assemblée mondiale de la Santé : La Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030 (44) définit de nouveaux objectifs à atteindre pour 2030 dont notamment la réduction de 90% de l'incidence du paludisme et de la mortalité associée.

## II. 1. 7. France d'outre-mer

Avant 1949, la Guyane, territoire français enclavé en Amérique latine, était une zone d'endémie, induisant environ 230 décès par an. Par des moyens de lutte anti-vectorielle, l'incidence du paludisme a diminué. Mais en 1987, la migration de Surinamiens vers la Guyane suite à des événements politiques, entraîne une recrudescence de cas de paludisme.

La Guyane Française a déclaré en 2013 875 cas de paludisme (surtout dus à *P. vivax*), ce qui représente une baisse de 80% du nombre de cas depuis 2005 (figure 17) (45), atteignant l'objectif fixé par l'OMS de réduire l'incidence du paludisme d'au moins 75% en 2015. De plus, la Guyane a mis en place un plan de lutte contre le paludisme en 2015 dans le but d'y éliminer le paludisme (45).

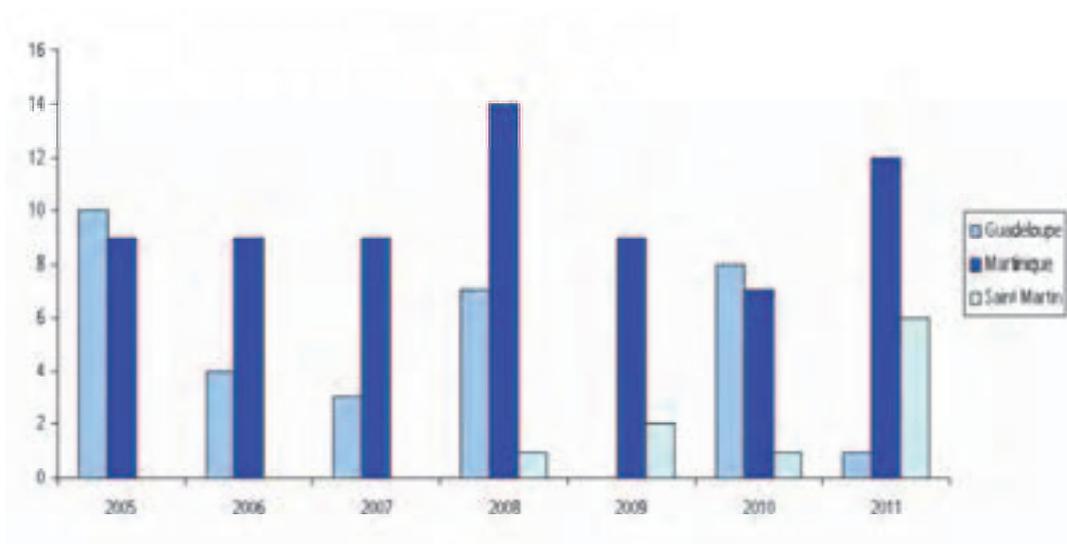
Figure 17 : Distribution de l'incidence annuelle du paludisme selon l'espèce plasmodiale en Guyane de 2005 à 2014 (Cire Antilles Guyane, 2014) (45)



Dans les Antilles françaises, les derniers cas autochtones remontent à 1960 en Martinique et en Guadeloupe. Les anophèles sont toujours présents dans ces régions d'où le maintien d'une

attention particulière quant à la survenue de cas d'importation (paludisme contracté en zone d'endémie) pouvant être à l'origine d'une épidémie. De 2005 à 2011, 112 cas de paludisme d'importation ont été déclarés dans les Antilles Françaises (figure 18) (46). Saint Barthélemy n'a rapporté aucun cas. En moyenne, chaque année, la Guadeloupe déclare 5 cas, la Martinique 10 et Saint Martin moins de 2 cas (46).

Figure 18 : Nombre annuel de cas déclarés de paludisme d'importation aux Antilles françaises de 2005 à 2011 (46)



Aux Antilles, les infections à *P. falciparum* sont les plus nombreuses comme l'atteste la figure 19 (46).

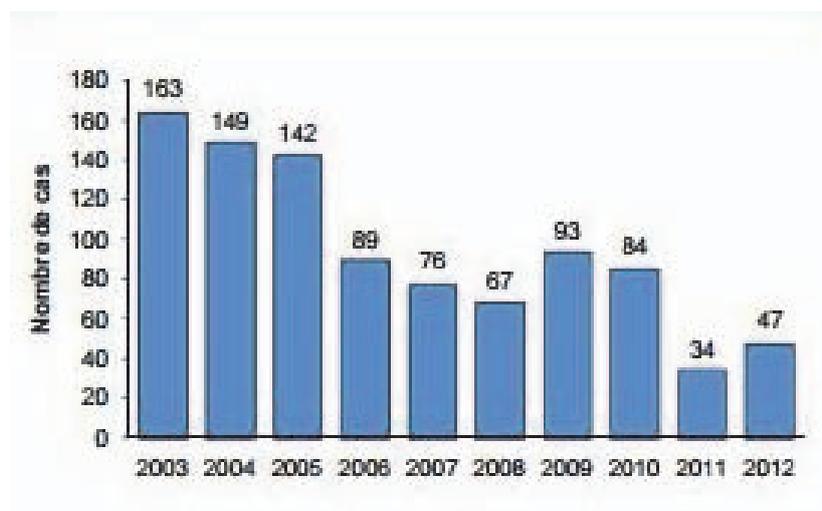
Figure 19 : Espèce de plasmodium selon le lieu de déclaration des cas de paludisme d'importation aux Antilles françaises de 2005 à 2011 (46)

Espèce de plasmodium selon le lieu de déclaration des cas de paludisme d'importation aux Antilles Françaises. 2005-2011 (n=112)

Espèce	Guadeloupe	Martinique	Saint Martin	Total
Falciparum	22	52	9	83
Vivax	4	14	1	19
Malariae	1	1	0	2
Ovale	3	0	0	3
Multiple	3	2	0	5

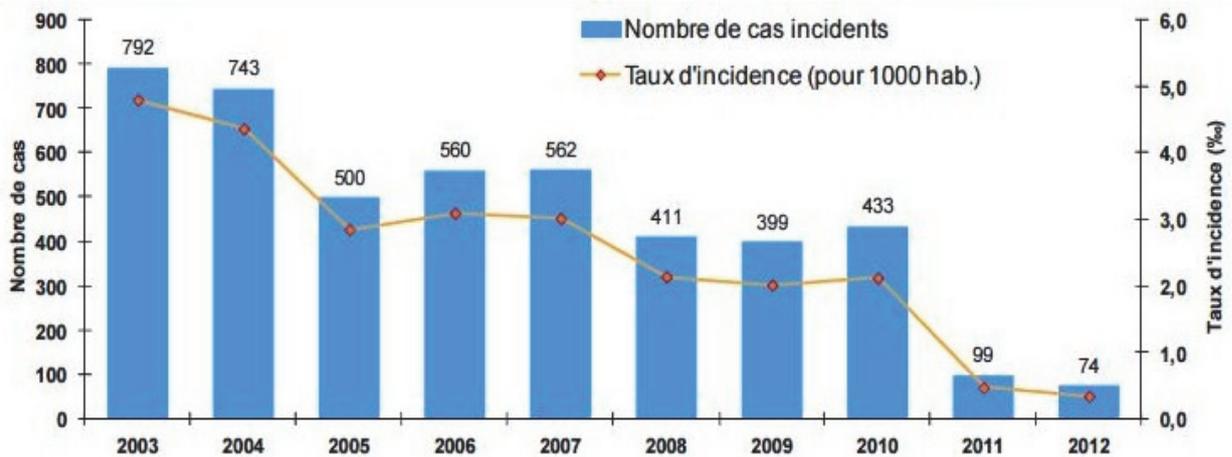
A la Réunion, le paludisme est éradiqué depuis 1978. Quarante sept cas de paludisme d'importation ont été déclarés en 2012 (figure 20), causés par *P. falciparum* dans 94% des cas (47).

Figure 20 : Evolution du nombre de cas de paludisme importés à la Réunion de 2003 à 2012 (47)



A Mayotte, 74 cas de paludisme ont été recensés en 2012 (figure 21), dont 25 cas autochtones. Quatre-vingt-quinze pourcent des infections étaient dues à *P. falciparum* (48).

Figure 21 : Evolution du nombre de cas et de l'incidence du paludisme à Mayotte de 2003 à 2012 (48)



## II. 2. Au niveau de la France métropolitaine

La France, comme tous les pays européens, était un foyer endémique du paludisme. Dans les années 1800 toute la France était infectée. En 1960, les 2 derniers foyers endémiques que représentaient la Camargue et la Corse disparaissent (49). Depuis, quelques rares cas isolés de paludisme autochtone ont été recensés : 4 cas (3 post-greffe et 1 post-transfusionnel) entre 2001 et 2003 (50), 1 cas en Corse en 2006 (1<sup>er</sup> cas depuis 1972), 2 cas à Nice en 2008 (paludisme d'aéroport), 1 cas en 2009, 1 cas à Strasbourg en 2010 (en ouvrant un coli de provenance du Cameroun) et enfin 3 cas à Paris en 2015 (26). Le paludisme est une maladie à déclaration obligatoire.

Le tableau 1 regroupe le nombre total de cas de paludisme déclaré au CNR chaque année depuis 2004, répertorié sur le site du CISID (51). Le tableau 2 regroupe les chiffres des cas importés selon les estimations du BEH : ces estimations regroupent les cas déclarés au CNR et les cas non déclarés.

Tableau 1 : Nombre de cas de paludisme confirmé et de décès dû au paludisme de 2004 à 2013

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
<b>cas importés</b>	6107	5300	5267	4403	2239	2218	2438		1856	2171
<b>cas importés dus à <i>P. falciparum</i></b>	5002	4235	4423	3624	1823	1825	2065		1618	1886
	82%	80%	84%	82%	81%	82%	85%		87%	87%
<b>cas autochtones</b>	0	0	1	0	2	1	1		0	0

<b>total des cas</b>	6107	5300	5268	4403	2241	2219	2439		1856	2171
<b>morts</b>	11	8	9	6	9	8	8		8	10

Cases blanches : données non validées ou non transmises à l'OMS

Tableau 2 : Nombre de cas de paludisme estimé par le BEH de 2004 à 2015

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<b>Cas importés</b>	6000	5300	5200	4400	4440	4000	4600	3560	3510	4100	4370	4840
<b>Cas autochtones</b>	0	0	1	0	2	1	1		0	0	2	3
<b>Cas dus à <i>P. falciparum</i></b>	84%	84%	84%	82%	83%	82%	90%	84%	88 %	88%	86%	87%

Pour l'année 2015, un total de 2519 cas de paludisme a été déclaré au Centre national de référence du Paludisme par les correspondants du réseau métropolitain (26).

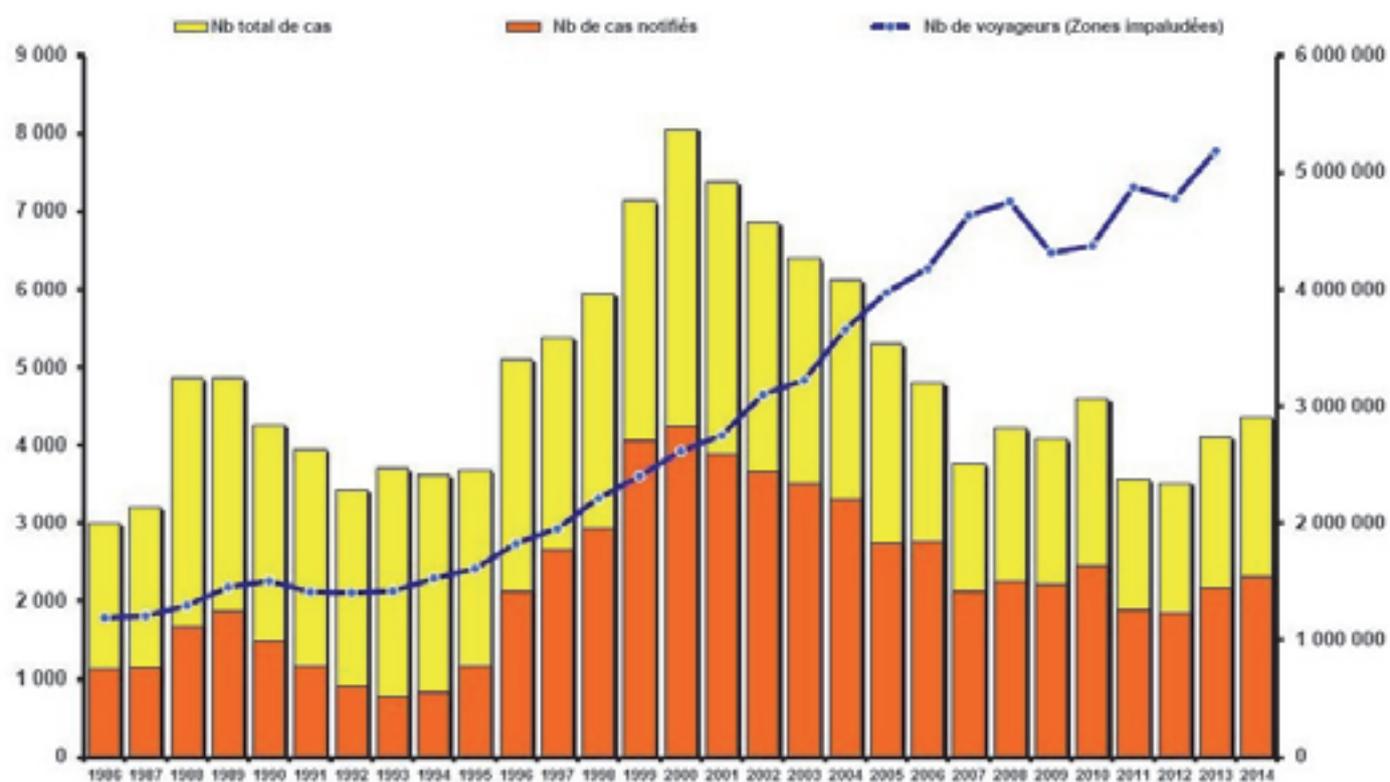
Cependant, 4840 cas de paludisme d'importation sont estimés en 2015 soit une augmentation de 9,6% par rapport à 2014 (26). Trois cas de paludisme autochtone ont été rapportés.

Le rapport du CNR 2016 pour l'année 2015 n'étant pas encore disponible à ce jour, les données traitées sont issues du rapport 2015 concernant l'année 2014 (52). Comme pour les dernières années, les pays de contamination sont toujours majoritairement situés en Afrique subsaharienne (96%), les cas surviennent principalement chez des sujets d'origine africaine (76,5%), résidant en France ou arrivant d'Afrique, et ils sont dus en majorité à *P. falciparum* (86%), stable par rapport à 2013. Un accès à *P. knowlesi* a été diagnostiqué chez un voyageur revenant d'Indonésie (52).

Les cas d'importation (figure 22) proviennent surtout de Côte d'Ivoire, du Cameroun et du Mali. On note une augmentation des cas pour la Côte d'Ivoire (+22%) qui avait déjà augmenté en 2013 (+25%) et une augmentation de 14% pour le Cameroun dont le nombre avait augmenté de 93% en 2013 après avoir enregistré une baisse très significative de 50% en 2012 (53). Les cas en provenance du Mali ont diminué de 10% par rapport à 2013. Cette légère diminution est essentiellement due à une diminution des cas chez les militaires (10 cas en 2014 contre 39 en 2013). Les cas en provenance de République centrafricaine augmentent

de 69% par rapport à 2013 avec une très forte proportion de cas chez les militaires (104 cas en 2014 contre 21 cas en 2013 soit une augmentation de 395%). Le nombre et la proportion des formes graves 311 (13,5%), sont en augmentation par rapport à l'année 2013, (267 soit 12,6%). Un total de 11 décès est déclaré, soit une létalité de 0,48% sur l'ensemble des cas et de 3,7% sur les formes graves, ces chiffres sont stables par rapport à ceux de 2013. Le nombre de cas graves continue d'augmenter mais la létalité reste stable.

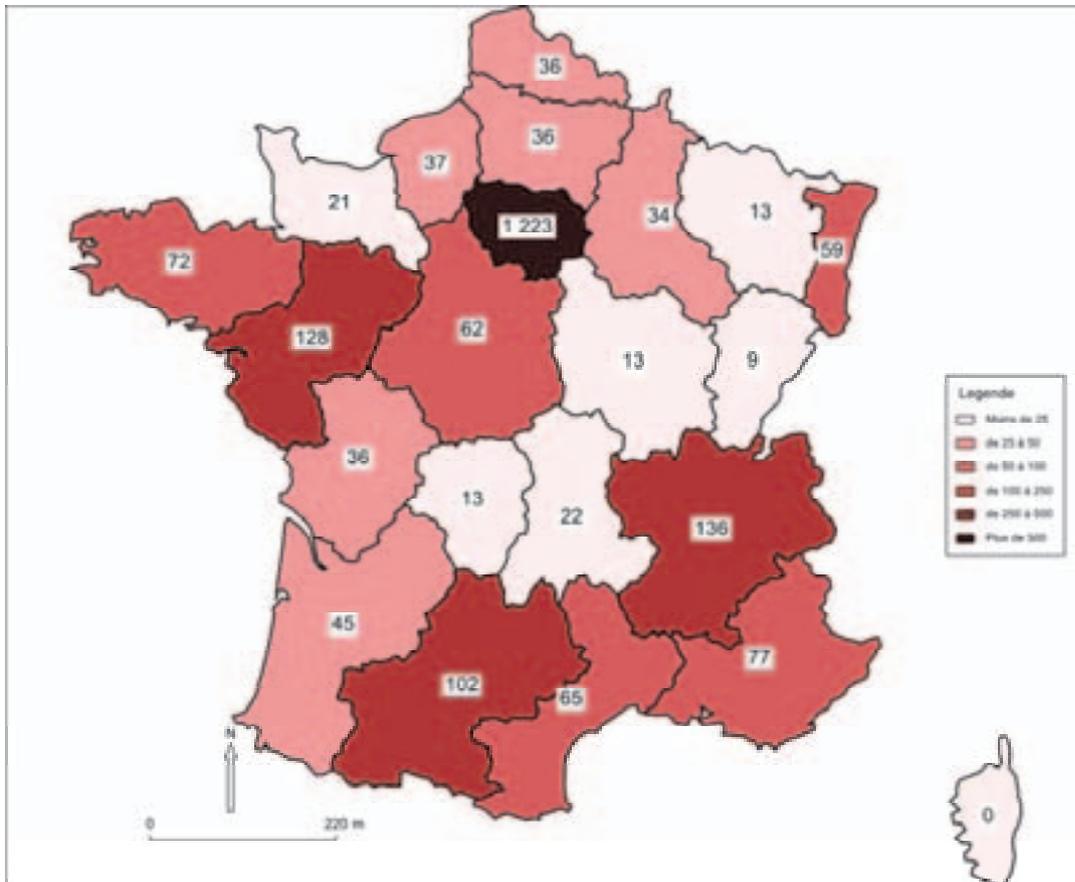
Figure 22 : Evolution du paludisme d'importation, cas déclarés et cas estimés et évolution du nombre de voyageurs vers les zones impaludées en France métropolitaine de 1986 à 2013 (53)



En orange : cas déclarés au CNR. En jaune : cas estimés par le BEH.

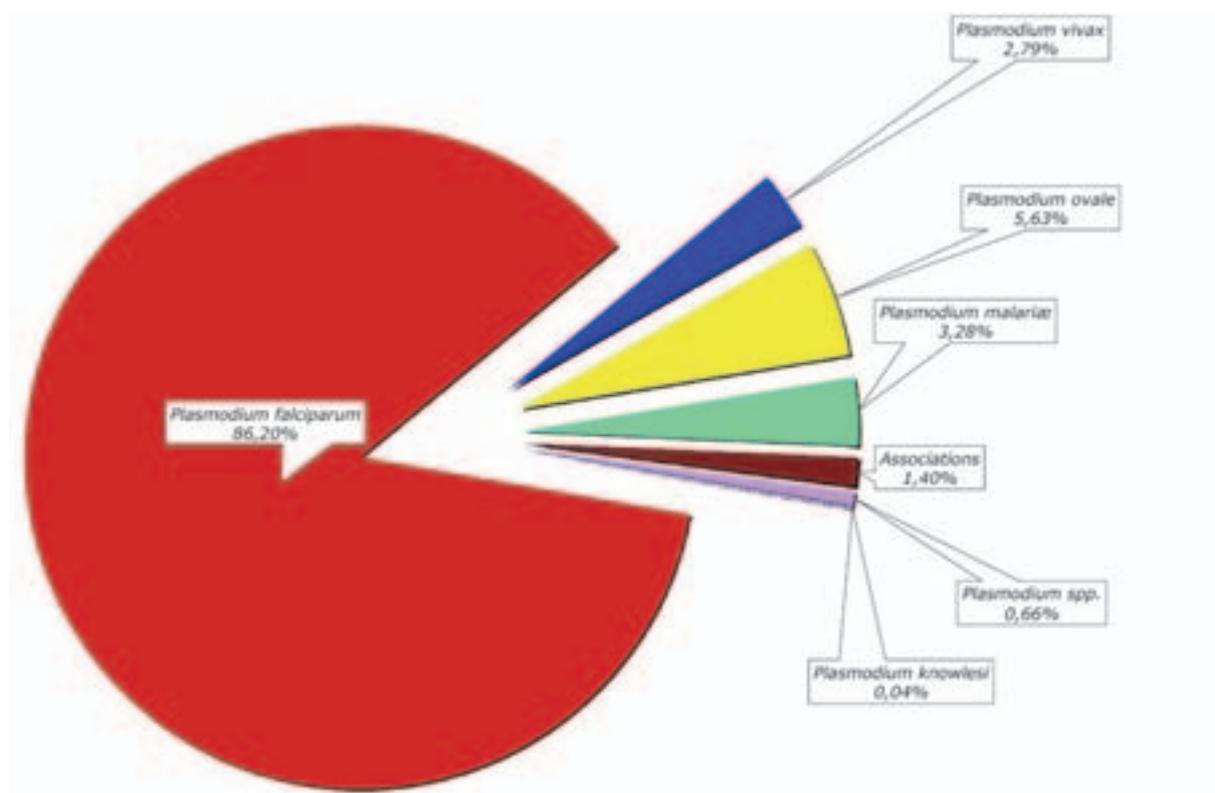
En 2014, la région Ile de France est, comme chaque année, la première région touchée (figure 23) avec 53,2% des cas déclarés (52). Avec 77 cas déclarés en 2014 (3,3 % des cas totaux), la région PACA a un nombre de cas en forte diminution (-29% par rapport à 2013). La région Midi-Pyrénées avec 102 cas déclarés (4,4% des cas totaux) est également en légère diminution. La région Pays de la Loire et Rhône Alpes ont une augmentation respective de 5% et de 15% par rapport à 2013 soit respectivement 128 et 136 cas en 2014. Les autres régions ont des nombres de cas qui restent faibles ( moins de 60 cas).

Figure 23 : Répartition régionale des cas de paludisme déclarés par le réseau des correspondants du CNR du Paludisme, France métropolitaine, année 2014, n=2299 (52)



L'espèce *P. falciparum* représente la majorité des infections, elle est identifiée dans 1972 cas soit 86,2 % (pourcentage quasiment identique à 2013) (52). Parmi les 2 148 cas (93,4%) pour lesquels à la fois la région d'acquisition et l'espèce infectieuse étaient connus, *P. falciparum* est responsable de 88,4 % des infections acquises en Afrique, 18,4 % de celles acquises en Asie. *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, les infections mixtes et les espèces non identifiées sont retrouvés dans 129 (5,6 %), 64 (2,8 %), 75 (3,3 %), 32 (1,4 %) et 15 (0,7 %) cas respectivement (Figure 24) (52).

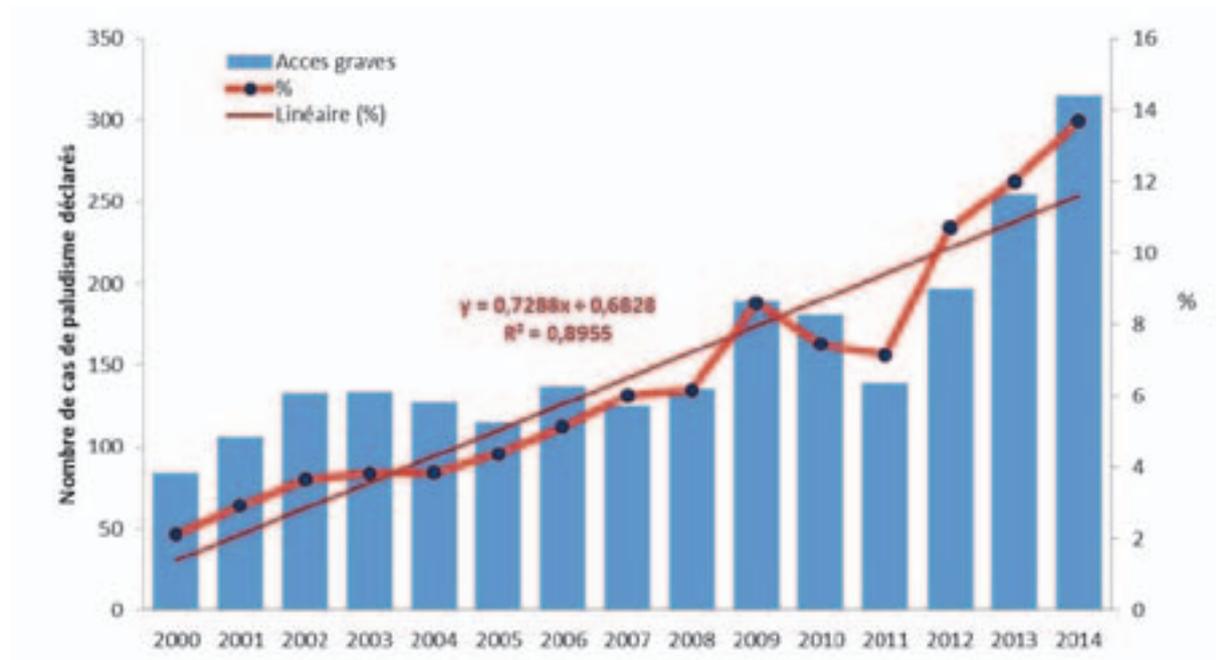
Figure 24 : Distribution des cas de paludisme d'importation par espèces, France métropolitaine, 2014, n=2290 (52)



Sur les 2299 cas signalés au CNR en 2014, 315 cas (soit environ 13,9 %) ont présenté des accès graves (figure 25) dont 11 sont décédés. Ces accès ont concerné des adultes (90 %) et

des enfants de moins de 15 ans (10 %). L'espèce plasmodiale en cause est *P. falciparum* dans 305 cas (97 %), *P. falciparum* associé à *P. ovale* dans 3 cas, *P. falciparum* associé à *P. malariae* dans 1 cas, *P. vivax* dans 1 cas, *P. malariae* dans 2 cas et *P. ovale* dans 3 cas (52).

Figure 25 : Evolution des cas graves de paludisme d'importation en France de 2000 à 2014 (52)



### III- Clinique du paludisme

#### III. 1. L'accès palustre simple

Lors de la primo-infection, la phase d'invasion (réplication du parasite) se traduit par l'apparition d'une fièvre brutale et continue, souvent accompagnée de frissons, d'un état de malaise général avec myalgies, céphalées ou encore troubles digestifs (anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées). Ces symptômes ne sont pas spécifiques du paludisme ce qui peut conduire à un retard de diagnostic, qui est d'autant plus grave que le malade peut développer en quelques heures un accès grave pouvant être mortel (4).

A ce stade, l'examen clinique est souvent normal et la palpation abdominale ne révèle ni splénomégalie ni hépatomégalie (37).

Après quelques jours, survient l'accès palustre à fièvre périodique qui se caractérise par des frissons, de la chaleur et des sueurs qui apparaissent périodiquement en fonction de l'espèce plasmodiale responsable. Seul *P. falciparum* peut entraîner une fièvre tierce maligne (c'est-à-dire pouvant être mortelle) tandis que les autres espèces n'entraînent souvent que des fièvres bénignes. Des prodromes (comme de la lassitude ou des troubles digestifs) peuvent précéder ces phases d'accès.

L'accès palustre débute généralement le soir, dure une dizaine d'heures et induit successivement (4) :

- un stade de frissons d'environ 1h : le malade est agité par de violents frissons avec augmentation de la température jusqu'à 39°C et du volume de la rate et une baisse de la tension artérielle.
- un stade de chaleur de 3 à 4h: la fièvre peut dépasser 40°C, la peau du malade est sèche et brûlante et des céphalées et douleurs abdominales peuvent s'y associer. La rate diminue de volume.
- un stade de sueurs de 2 à 4h. Les sueurs sont profuses, le malade émet des urines foncées puis la température baisse brusquement pouvant parfois induire une hypothermie. La tension artérielle remonte puis une sensation de bien-être et d'euphorie survient, concluant la crise.

D'autres signes cliniques peuvent accompagner les accès de fièvre (54) :

- une transpiration intense
- une faiblesse généralisée
- une augmentation de la fréquence respiratoire
- un ictère

- une splénomégalie
- une hépatomégalie

La répétition des accès s'accompagne d'une anémie et d'une splénomégalie croissante : la rate devient hypertrophique suite à la phagocytose des globules rouges parasités, des débris cellulaires et de l'hémozoïne. Elle est de couleur rouge foncée due à l'accumulation du pigment malarique. Ces signes peuvent avoir des répercussions graves notamment chez les enfants (4).

La splénomégalie est le témoin de la prémunition (immunité partielle induite par la présence du parasite), sa présence et son degré chez les enfants de moins de 10 ans constituent un des marqueurs du niveau d'endémie palustre (indice splénique) (20).

### III. 2. L'accès palustre grave

Le paludisme grave, également qualifié de paludisme sévère ou compliqué, se définit par la mise en évidence clinique ou au laboratoire du dysfonctionnement d'un organe vital (55). Il est principalement dû à une infection par *P. falciparum* atteignant un sujet naïf (voyageurs, expatriés, jeunes enfants, femmes enceintes) et peut potentiellement être mortel (4). Si le décès survient, il est secondaire à une défaillance aiguë d'une ou plusieurs grandes fonctions organiques (4). *P. vivax* et *P. knowlesi* peuvent également provoquer des accès sévères (55).

Presque tous les décès dus au paludisme grave sont imputables à *P. falciparum*. (55)

Des critères de gravité du paludisme ont été établis par l'OMS (tableau 3) : la présence d'au moins un signe de gravité suffit à qualifier un paludisme de grave.

Tableau 3 : Critères de gravité du paludisme définis par l'OMS (2000) (4)

Troubles de la conscience	Score de Glasgow modifié $\leq 9$ chez l'adulte et
---------------------------	--

	l'enfant de plus de 5 ans  Score de Blantyre $\leq 2$ chez le petit enfant
Convulsions répétées	$\geq 2$ par 24h pouvant être causées par la présence du parasite dans le cerveau ou par des désordres métaboliques
Prostration	Extrême faiblesse ou chez les enfants « impossibilité de tenir assis pour un enfant en âge de le faire ou de boire pour un enfant trop jeune pour s'asseoir »
Détresse respiratoire	Clinique
Ictère	Clinique ou biologique (bilirubine $> 50 \mu\text{mol/L}$ )
Hémoglobinurie macroscopique	Urines rouges foncées ou noires  Hémoglobinurie ou myoglobinurie à la bandelette  Absence d'hématurie microscopique
Collapsus circulatoire	TAS $< 80 \text{ mmHg}$ chez l'adulte  TAS $< 50 \text{ mmHg}$ chez l'enfant
Œdème pulmonaire	Radiologie
Saignement anormale	Clinique  Résultat d'une thrombopénie
Anémie grave	Adulte : Hb $< 7 \text{ g/dL}$ ou hématocrite $< 20\%$  Enfant : Hb $< 5 \text{ g/dL}$ ou hématocrite $< 15\%$  Due à l'hémolyse et à un mauvais fonctionnement de la moelle osseuse responsable de l'érythropoïèse
Hypoglycémie	Glycémie $< 2,2 \text{ mmol/L}$  Due à un déficit dans la production ou dans la libération de glucose par le foie et à une consommation accrue des tissus
Acidose métabolique	Ph $< 7,5$ ou bicarbonates $< 15 \text{ mmol/L}$

Hyperlactatémie	Lactates plasmatiques > 5 mmol/L
Hyperparasitémie	> 4% chez un sujet non immun
Insuffisance rénale	Créatininémie > 265 µmol/L après réhydratation ou diurèse < 400 mL/24h chez l'adulte (< 12 mL/kg/24h chez l'enfant)

Les individus les plus à risque d'être infectés par *P. falciparum* sont les jeunes enfants et les voyageurs provenant de région non endémique (quel que soit leur âge) se trouvant en zone de forte transmission (risque maximum). Dans les autres zones, le paludisme grave se répartit pour atteindre toutes les tranches d'âge. Le risque est cependant accru aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse, chez les porteurs du VIH et chez les personnes ayant subi une splénectomie (55).

En cas d'infection à *P. vivax*, le risque d'évolution vers un paludisme grave est beaucoup moins important que pour *P. falciparum*. Le malade peut présenter certains symptômes du paludisme grave à *P. falciparum*. Une anémie sévère et une détresse respiratoire peuvent survenir à tout âge, pouvant être fatales (55).

Les individus les plus à risque de contracter un paludisme du à *P. vivax* sont les jeunes enfants et les sujets présentant des morbidités. La maladie grave est rare dans les zones tempérées et chez les personnes revenant d'un voyage. Elle se manifeste dans les zones de transmission élevée où il existe une résistance à la chloroquine (Indonésie, Nouvelle-Guinée) et dans des zones de faible transmission (Inde, Amérique du sud) (55).

*P. knowlesi* peut provoquer le paludisme chez l'homme vivant à proximité immédiate des macaques (notamment sur l'île de Bornéo). Il se réplique toutes les 24h, provoquant une augmentation rapide de la densité parasitaire, et peut donc induire une forme grave de la maladie et la mort chez certains malades. Les manifestations cliniques sont identiques au paludisme grave à *P. falciparum*, à l'exception du coma (56).

Les individus les plus à risque d'être infectés par *P. knowlesi* sont les populations locales et les voyageurs à destination ou en provenance de l'île de Bornéo et d'Asie du sud-est. Le parasite se transmet principalement à l'intérieur ou en bordure de forêt.

Les signes cliniques du paludisme grave diffèrent entre les enfants et les adultes (figure 26).

Figure 26 : Signes et symptômes du paludisme grave chez l'adulte et l'enfant (55)

Signe ou symptôme	Adulte	Enfant
Durée de la maladie	5-7 jours	Plus courte (1-2 jours)
Détresse respiratoire/ Respiration profonde (acidose)	Fréquente	Fréquente
Convulsions	Fréquentes (12%)	Très fréquentes (30%)
Hypertonies (rigidité de décortication/ décérébration/ attitude en opisthotonos)	Peu fréquentes	Fréquentes
Prostration/obnubilation	Fréquente	Fréquente
Disparition du coma	2-4 jours	Rapide (1-2 jours)
Séquelles neurologiques après un neuropaludisme	Peu fréquentes (1%)	Fréquentes (5-30%)
Ictère	Fréquent	Peu fréquent
Hypoglycémie	Moins fréquente	Fréquente
Acidose métabolique	Fréquente	Fréquente
Cœdème pulmonaire	Peu fréquent	Rare
Insuffisance rénale	Fréquente	Rare
Pression d'ouverture lors de la ponction lombaire	Normale en général	Augmentée en général
Troubles du saignement/de la coagulation	Jusqu'à 10%	Rares
Infection bactérienne invasive (co-infection)	Peu fréquente (< 5%)	Fréquente (10%)

Le risque de développer un paludisme grave est augmenté en cas de traitement tardif d'un accès palustre simple.

Le diagnostic et le traitement du paludisme simple constitue donc une importance cruciale.

Le paludisme grave doit être considéré comme une urgence médicale et doit être traité de manière urgente et agressive, sans attendre les résultats diagnostics.

### III. 3. Les complications liées au paludisme

L'infection peut entraîner des complications autres que le paludisme grave. Les complications peuvent prendre différentes formes cliniques dont la plus importante est l'atteinte cérébrale entraînant 10 à 20% de mortalité (37). D'autres formes existent comme par exemple le paludisme chronique viscéral, la fièvre bilieuse hémoglobinurique, la splénomégalie palustre

hyperimmune ou la néphrite quartane mais elles sont beaucoup plus rares. Les complications résultant des troubles hématologiques et biochimiques ne seront pas traitées mais quel que soit la complication, elle peut se développer de façon très rapide, entraînant le décès en quelques heures ou quelques jours.

### III. 3. 1. Le neuropaludisme

Le neuropaludisme, ou l'accès pernicieux, est associé à l'infection par *P. falciparum* et regroupe toutes les manifestations neurologiques dues à une atteinte cérébrale lors de l'accès palustre: troubles de la conscience, prostration et convulsions. Le début peut être progressif ou brutal. Si l'accès pernicieux est progressif, une fièvre irrégulière s'installe associant un syndrome algique diffus et des troubles digestifs. En pratique « tout malade présentant une atteinte de la conscience ou tout autre signe de dysfonctionnement cérébral au retour d'une zone d'endémie palustre doit être traité dans la plus grande urgence comme un neuropaludisme » (4).

Si l'accès est brutal, il se traduit pas une triade symptomatique (fièvre, coma, convulsions) associée à une détresse respiratoire. Il est très fréquent chez les jeunes enfants (moins de 5 ans) en zone d'endémie pouvant entraîner leur mort en quelques heures.

Lors de la phase d'état, la fièvre très élevée et les troubles neurologiques peuvent être associés à :

- des troubles de la conscience : constants mais d'intensité variable (allant de la simple obnubilation au coma profond). Le coma est calme, sans rigidité de la nuque, sans photophobie mais induisant une abolition du réflexe cornéen (4)

- des convulsions : beaucoup plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes, elles peuvent être inaugurales. Elles peuvent être généralisées ou localisées, espacées dans le temps ou au contraire réaliser un état de mal convulsif (4)

- des troubles du tonus : le malade est généralement hypotonique. La raideur et l'opisthotonos peuvent se voir dans les formes très évoluées et sont de mauvais pronostic. Les réflexes ostéo-tendineux sont variables, parfois très vifs, exceptionnellement abolis (de mauvais pronostic) (4)

- d'autres signes cliniques: tels que des manifestations viscérales (anémie sévère, insuffisance rénale, œdème pulmonaire). Pratiquement tous les organes peuvent être atteints. Le tableau est parfois celui d'une défaillance multiviscérale. Parfois, sans signe neurologique évident, on observe des formes graves avec anémie profonde (chez l'enfant) ou insuffisance rénale aiguë (chez l'adulte) (4)

La destruction des globules rouges (parasités ou non) associée à l'obstruction des microvaisseaux par séquestration des globules rouges parasités et à l'inflammation entraînent une baisse de l'oxygénation tissulaire entraînant une ischémie tissulaire. L'ischémie observable au niveau de la rétine est le reflet de la circulation cérébrale. La rétinopathie palustre a été identifiée comme un important signe clinique diagnostique et de pronostic de neuropaludisme (37).

Si le neuropaludisme n'est pas traité, il est mortel en deux ou trois jours. Avec une prise en charge adaptée, la mortalité reste lourde (10 à 30 %). Lorsqu'elle est obtenue, la guérison se fait généralement sans séquelle, sauf chez l'enfant (5 à 10 % de séquelles définitives). Le pronostic global repose essentiellement sur la rapidité du diagnostic et de la prise en charge (4).

### III. 3. 2. Le paludisme viscéral évolutif

Il concerne surtout *P. falciparum*. Les autres espèces plasmodiales peuvent plus rarement en être responsables mais n'induisent pas de risque d'aggravation mortelle (37).

Il s'observe chez les personnes exposées aux réinfections ainsi que chez les enfants de 2 à 5 ans sans prémunition vivant en zones d'endémie ou expatriés dans des zones où existent des souches chloroquinorésistantes (20). L'apparition de la chloroquino-résistance, l'inobservance fréquente de la prophylaxie et l'automédication en zone d'endémie, sont à l'origine du paludisme viscéral évolutif (37).

Il se caractérise par une anémie avec pâleur, asthénie, une cytopénie, une fièvre modérée et intermittente, un souffle systolique fonctionnel, parfois oedème des membres inférieurs associés à une splénomégalie constante et modérée. La parasitémie est faible mais le taux d'Ac IgG détecté en sérologie est très élevé. La réponse au traitement est rapide (20).

Un diagnostic précoce et le traitement permettent une disparition des symptômes et une normalisation des paramètres biologiques sans séquelles. C'est la seule forme grave de bon pronostic. Non traité, le paludisme viscéral évolutif évolue vers un état de cachexie palustre (affaiblissement profond de l'organisme associé à une dénutrition) (37).

### III. 3. 3. La fièvre bilieuse hémoglobinurique

Cette complication, très rare, est une hémolyse intravasculaire d'origine médicamenteuse (57), survenant chez des individus anciennement atteints du paludisme à *P. falciparum* vivant dans les pays de forte endémie et liée à la prise de quinine ou d'autres molécules apparentées (méfloquine, halofantrine) (d'où l'importance d'utiliser 2 ou plusieurs antipaludiques) (20).

Cliniquement elle associe une fièvre élevée à un état de choc avec prostration, un ictère, des urines couleurs rouge porto résultant d'une hémoglobinurie, une anémie et une insuffisance rénale pouvant être mortelle par destruction des tubules rénaux (57). Le pronostic est sévère avec un taux de mortalité de 20% (20).

Elle constitue une urgence médicale, au même titre que le neuropaludisme (57).

### III. 3. 4. La splénomégalie palustre hyper-immune

Egalement appelée splénomégalie malarique hyperactive, elle était anciennement connu sous le nom de splénomégalie tropicale, c'est une forme chronique du paludisme qui touche certains adultes vivant en zones d'endémie (20). La maladie n'induit pas de fièvre. Suite à une réponse immunologique anormale aux infections dues au paludisme, ces personnes présentent en plus de la splénomégalie une hépatomégalie, une élévation d'IgM (Ac anti-palustres) et du nombre de lymphocytes à l'intérieur des sinusoides hépatiques. Les symptômes sont un tiraillement abdominal, la présence d'une masse abdominale, la présence de douleurs abdominales violentes (résultant d'une inflammation des tissus environnant la rate) et une anémie. Le parasite est absent du sang (58).

Si les infections se répètent, elles entraînent un taux de mortalité élevé.

Le diagnostic se fait par biopsie du foie et un examen au microscope optique (58). La réponse au traitement est très lente (55).

### III. 3. 5. La néphrite quartane

C'est une néphropathie glomérulaire sévère, révélée, après des années d'infections chroniques, par un syndrome néphrotique chez l'enfant. Elle est associée à une glomérulopathie par dépôts de complexes immuns. C'est la seule complication grave de *P. malariae*. Elle ne répond à aucun traitement anti-paludéen, ni aux corticoïdes (59).

### III. 4. Les populations à risque

Les populations les plus vulnérables sont celles ayant peu ou pas d'immunité contre le paludisme, soit :

-les femmes enceintes : leur immunité est diminuée augmentant le risque d'infection pour la mère et le fœtus, pouvant provoquer une anémie maternelle et fœtale, une mortinatalité, un avortement spontané, un faible poids à la naissance (pouvant entraîner un retard de croissance) ou une mortalité néonatale (60).

Chez la femme enceinte, le paludisme est toujours qualifié de grave en raison du risque d'accès grave chez la mère et d'avortement spontané ou d'accouchement prématuré, il doit être considéré comme une urgence et doit être traité par la quinine. De rares cas de paludisme congénital sont rapportés.

Le risque d'hypoglycémie est réel au cours de l'accès palustre à *P. falciparum*, la glycémie doit donc être surveillée tout au long de la grossesse. Ce risque est d'autant plus grand qu'il est majoré par un traitement à la quinine (37).

-les voyageurs venant de zones sans paludisme allant dans une région impaludée : il n'y a aucune immunité (60).

-les personnes originaires des régions endémiques, vivant dans des régions sans paludisme et retournant dans leur pays d'origine (l'immunité partielle a disparu) (60).

-les nourrissons nés de mères vivant en zone d'endémie : l'immunité transmise par la mère décline dès 3 mois (60).

-les jeunes enfants (moins de 5 ans) vivant en zone de forte transmission : leur immunité est encore incomplète. Ils représentent plus de 85% des décès provoqués par le paludisme (60).

En zone d'endémie de transmission intense, les deux formes cliniques les plus fréquemment observées chez les enfants sont l'anémie grave et le neuropaludisme. Les anémies graves touchent surtout les enfants de moins de 2 ans tandis que le neuropaludisme touche plutôt les plus grands enfants (de 2 à 5 ans). C'est vers 5 ans que les enfants acquièrent une prémunition à l'infection ce qui diminue le risque d'accès grave (37).

-les personnes de plus de 60 ans (60).

-les personnes présentant des facteurs de comorbidités tels qu'une insuffisance cardiaque, respiratoire ou rénale chronique, une cirrhose, un diabète, une immunodépression,... ou les immunodéprimés (porteurs de VIH, greffés,...) : le risque de développer un paludisme grave mortel y est accru (60).

Au Sénégal, le paludisme représente le 3<sup>ème</sup> risque de transmission d'agents infectieux par la transfusion sanguine (après l'hépatite B et la syphilis, mais avant le VIH et l'hépatite C). Le paludisme post-transplantation, rare, est possible car les parasites peuvent résister pendant 3 semaines à 4°C et pendant 1 à 3 ans chez le donneur en fonction de l'espèce.

Ces cas de paludisme sont rares mais sont souvent graves, voire mortels. Actuellement, en cas de don d'organes, le dépistage du paludisme est systématique (37).

### III. 5. Facteurs protecteurs

Le paludisme stimule l'immunité innée et adaptative. Lorsque la transmission est constante et après plusieurs années d'exposition, un état de prémunition se met en place. C'est une immunité relative, un équilibre hôte-parasite acquis en 5 à 10 ans, aux dépens d'une mortalité infantile très élevée. Cette immunité disparaît en 1 à 2 ans chez le sujet immun quittant la zone d'endémie, chez la femme enceinte au 2ème et 3ème trimestre et chez le splénectomisé. Cette immunité lente et progressive résulte de l'acquisition d'anticorps protecteurs. Chez la femme primipare normalement prémunisée, la prémunition est inefficace : au niveau du placenta les globules rouges parasités vont exprimer un nouveau variant antigénique qui ne sera pas reconnu par le système immunitaire. Ce variant antigénique entraîne la sécrétion d'anticorps de type IgG spécifiques à la grossesse (soit après 20 semaines d'aménorrhée chez

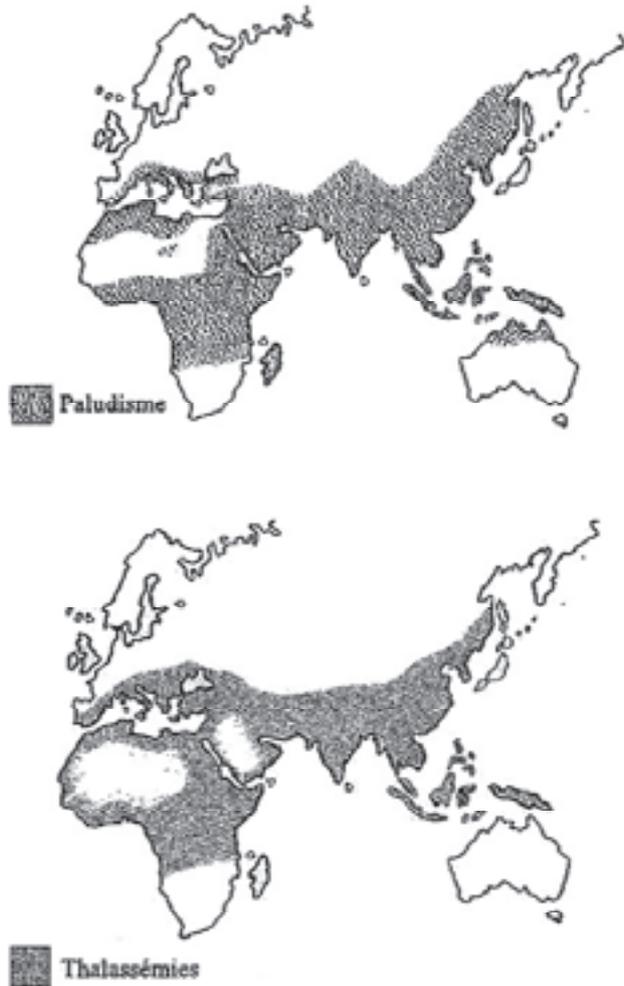
les primipares). Lors d'une seconde grossesse, ces anticorps vont être sécrétés plus rapidement. En post-partum, le taux d'anticorps va diminuer (20).

Certains facteurs génétiques affectant la physiologie du globule rouge sont associés à la résistance de l'hôte contre le paludisme. Ces hémoglobinopathies, telles que les thalassémies, la drépanocytose, le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) ou encore l'absence d'antigène Duffy, ont subi une sélection positive dans les pays d'endémie sous la pression du paludisme (20).

Les thalassémies (variants génétiques au niveau des chaînes d'alpha et beta globine) voient leur fréquence et leur répartition géographique se superposer à la répartition du paludisme en Europe, en Afrique et en Asie (figure 27) (61). Des études ont également montré une corrélation entre la fréquence des thalassémies et l'intensité de la transmission du paludisme. Les mécanismes de la résistance liée aux thalassémies ne sont pas complètement élucidés même si certaines études *in vitro* ont démontré un mauvais développement du parasite dans les globules rouges des sujets atteints et l'augmentation de la présentation de l'antigène parasitaire à la surface des globules rouges infectés (62).

Ces observations suggèrent que les variants génétiques causant les thalassémies ont été maintenus sous la pression du paludisme (61).

Figure 27 : Comparaison des distributions géographiques passées et présentes du paludisme et des thalassémies en Afrique, en Eurasie et dans le Sud-Ouest du Pacifique (modifié d'après Weatherall 2008) (61)



La drépanocytose (ou anémie à hématies falciformes) est une maladie causant une mutation au niveau de la chaîne de bêta globine (HbS) conduisant à la formation de globules rouges en forme de faucille. En situation d'hypoxie les chaînes de l'Hb se polymérisent, les globules rouges se déforment et se rigidifient et s'adhèrent aux vaisseaux sanguins provoquant une forte anémie et une perturbation du flux sanguin. Les sujets hétérozygotes pour l'HbS présenteraient 10 fois moins de risque de développer un paludisme grave. En effet, le parasite ne se multiplie pas en condition d'hypoxie et les phagocytes éliminent préférentiellement les globules rouges Hb AS (porteurs hétérozygotes) ou Hb SS (porteurs homozygotes) infectés en coopérant avec les anticorps dirigés contre les antigènes présents à la surface des globules rouges infectés, les sujets porteurs de l'hémoglobine S ayant des taux plus élevés d'anticorps.

L'absence d'effet physiopathologique majeur et l'effet protecteur contre le paludisme de l'hémoglobine S à l'état hétérozygote confèrent très probablement un avantage sélectif aux individus Hb AS. La combinaison des pressions négative (drépanocytose) et positive (paludisme) correspond à une sélection dite balancée, avec une fréquence de l'hémoglobine S atteignant au fil des générations une valeur intermédiaire (61).

Les personnes atteintes de thalassémie ou de drépanocytose présenteraient un risque moindre de paludisme cérébral. En effet, ces hémoglobinopathies altèreraient la formation de rosette (agrégation des globules rouges sains et parasités entre eux) responsable de l'obstruction des microvaisseaux (63).

La présence d'HbC, autre variant de la chaîne de bêta globine, peut entraîner une anémie hémolytique modérée chez les homozygotes mais est totalement asymptomatique chez les hétérozygotes. La présence d'HbC induit une protection contre le paludisme, protection supérieure chez les homozygotes. Chez les homozygotes, le parasite se développe mal dans les globules rouges à HbC alors qu'il se développe normalement chez les hétérozygotes. De plus l'exposition des antigènes parasitaires à la surface des globules rouges serait augmentée, favorisant leur élimination par les phagocytes. Il existerait donc une sélection positive de l'HbC en Afrique de l'Ouest, correspondant à une fréquence de l'HbC approchant les 100% (61).

La déficience en G6PD est l'enzymopathie la plus fréquente chez l'homme. Elle diminuerait la multiplication et l'activité enzymatique du parasite. Le parasite, en dégradant l'Hb, induit un stress oxydatif et une accumulation de fer qui lui est toxique : l'enzyme déficiente ne le protège plus contre ce stress oxydatif (61).

Enfin, l'Ag Duffy (également appelé protéine DARC), présent à la surface des hématies, est un co-récepteur de la fixation de *P. vivax* sur les globules rouges (64).

*P. vivax* a une faible prévalence en Afrique subsaharienne due à la forte proportion de personnes Duffy négatifs dans ces régions, résistants à l'infection par *P. vivax*. Cependant il a été rapporté des cas d'infection par *P. vivax* chez des personnes Duffy négatif vivant dans des zones où la population est majoritairement Duffy positif. Il semblerait donc que *P. vivax* se soit adapté à son environnement et ses différents variants utiliseraient d'autres co-récepteurs que le récepteur Duffy pour envahir les globules rouges. De plus, *P. vivax* semblerait

s'étendre et est retrouvé dans des zones où il était auparavant absent. Autrefois considérée comme une immunité indéniable, l'absence du récepteur Duffy n'est désormais plus un facteur protecteur incontestable contre les infections à *P. vivax* (64).

Enfin, le groupe sanguin O aurait un effet protecteur en diminuant le risque de contracter un paludisme cérébral comparé aux groupes A et B. *P. falciparum* produit une protéine (RIFIN) qui va jouer le rôle de colle. Elle va se fixer au niveau des membranes des globules rouges entraînant leur agglutination. Cet amas de globules rouges va obstruer la circulation sanguine et créer une hypoxie, notamment au niveau du cerveau, entraînant des lésions cérébrales et tissulaires. Les individus du groupe O fixent moins la protéine diminuant la capacité d'agrégation des globules rouges. Cela explique pourquoi le groupe sanguin O est fortement présenté dans les régions d'endémie, notamment le Nigéria où plus de la moitié de la population est du groupe O (65).

#### IV. Diagnostic

Pour une prise en charge efficace de la maladie, il faut que le bon diagnostic soit posé sans délai (66). Le diagnostic repose sur des critères cliniques suspectant un paludisme et un diagnostic parasitologique de confirmation par la mise en évidence de plasmodium dans le sang. Le diagnostic du paludisme est une urgence. En effet, tout accès palustre survenant chez un sujet non prémuni peut évoluer en quelques heures vers un paludisme grave potentiellement mortel.

##### IV. 1. Diagnostic clinique

En zone d'endémie palustre le diagnostic clinique doit être basé sur une notion de fièvre rythmée au cours des dernières 24h ou sur la présence d'une anémie (se traduisant souvent par une pâleur palmaire chez les jeunes enfants) (66). Ce diagnostic est le plus largement utilisé dans les zones rurales éloignées de toute infrastructure d'analyse. Il est peu coûteux et ne nécessite pas d'équipements particuliers.

Dans les zones présentant un faible risque palustre le diagnostic clinique doit être basé sur la possibilité d'exposition à l'infestation et sur la présence de fièvre au cours des 3 jours précédents la possible exposition (66).

Dans les zones exemptes de paludisme, « toute fièvre survenant au retour d'une zone d'endémie est un paludisme jusqu'à preuve du contraire » (4). Face à une suspicion d'accès palustre, il faut immédiatement rechercher des signes cliniques de gravité. La présence de signes neurologiques impose l'hospitalisation en urgence du malade (4).

Un diagnostic basé uniquement sur la fièvre est peu spécifique (d'autres infections peuvent causer des fièvres telles que la dengue, la grippe, la gastroentérite, les hépatites, les trypanosomoses,...) et peut conduire à une surestimation des cas de paludisme et à des excès thérapeutiques. La présence de fièvres rythmées et violentes associées à un ictère, une splénomégalie ou une altération de l'état générale permet de suspecter un paludisme et de mettre en place des diagnostics d'urgence et une prise en charge précoce (66).

Le seul diagnostic clinique est donc peu fiable et doit être confirmé, dans la mesure du possible, par des examens complémentaires mettant en évidence la présence du parasite.

#### IV. 2. Diagnostic parasitologique

Le diagnostic parasitologique présente de nombreux avantages (66) :

- il permet une meilleure prise en charge des malades dont le diagnostic parasitologique est positif.
- il permet d'identifier les sujets non impaludés chez lesquels un autre diagnostic doit être posé
- il évite l'administration inutile d'antipaludéens (et donc de diminuer la pression de sélection favorable aux résistances)
- il améliore le dépistage et la notification des cas
- il permet de confirmer les échecs thérapeutiques

Les deux méthodes habituellement utilisées sont l'examen au microscope optique (méthode diagnostic de référence) et le test de détection rapide du paludisme (TDR).

Les résultats du diagnostic parasitologique doivent être disponibles dans les 2h suivant la consultation du malade. Si les résultats se révèlent positifs, un traitement antipalustre est mis en place. Cependant, si un paludisme grave est suspecté, le traitement doit être administré sans délai, se basant uniquement sur le diagnostic clinique.

#### IV. 2. 1. Examens microscopiques directs

Le diagnostic de certitude de l'accès palustre repose sur la mise en évidence du parasite à l'examen microscopique conventionnel (technique de référence) à travers une goutte épaisse et un frottis sanguin, également appelé frottis mince. Pour que le diagnostic soit confirmé, il faut que les 2 techniques aient un résultat positif. La goutte épaisse permet de quantifier la parasitémie et le frottis sanguin d'identifier les espèces responsables de l'infection : ils constituent le Gold Standard (67). L'OMS a publié des « Techniques de base pour le diagnostic microscopique du paludisme » afin d'assurer une assurance de la qualité pour ces diagnostics. Les planches illustrant les différentes morphologies observables des parasites sont en annexe 2 (68).

Ces examens présentent un faible coût mais ils nécessitent un personnel qualifié duquel va dépendre l'interprétation des résultats (69).

##### IV. 2. 1. 1. La goutte épaisse

C'est la technique de concentration la plus utilisée. Elle permet de quantifier la parasitémie, utile pour suivre l'efficacité du traitement mis en place.

Elle est réalisée à partir d'un prélèvement sanguin au bout du doigt ou à partir d'un prélèvement veineux sur anticoagulant (EDTA). Un échantillon de 1 à 1,5 µL de sang est déposé sur une lame en verre. La goutte de sang est ensuite colorée au May-Grünwald-Giemsa (MGG) (69) puis la lame est séchée pendant quelques minutes avec un four à micro-onde, une étuve ou un sèche-cheveux. L'observation se fait au microscope optique à l'immersion (objectif 100). Elle permet d'observer une quantité de sang 20 à 30 fois plus élevée que le frottis, permettant donc une détection plus rapide du parasite dans l'échantillon. Son seuil de sensibilité est de 10 à 20 hématies parasitées par µL (69). Avant la coloration, une étape d'hémolyse est nécessaire. L'hémolyse et le séchage de la lame induisent une altération de l'aspect des parasites potentiellement présents dans l'échantillon, d'où la difficulté de faire un diagnostic d'espèce à partir de cette technique (69).

La densité parasitaire peut se calculer en rapportant le nombre de parasites observés à une quantité de sang calibrée et peut être exprimée en nombre de parasite/ $\mu$ L de sang (69) : elle permet d'apprécier la gravité de la maladie.

En général, plus la densité parasitaire est élevée, plus le risque de développer un paludisme grave augmente, surtout chez les personnes non immunisées. Cependant il n'est pas rare de voir des cas de paludisme grave présentant une faible parasitémie : cela s'explique par le fait que les parasites sont séquestrés dans les capillaires et les veinules (et donc absent du sang périphérique utilisé pour l'examen diagnostique) (55).

#### IV. 2. 1. 2. Le frottis sanguin

Cette technique peu coûteuse (0,03 à 0,7€) permet de mettre en évidence le parasite dans les hématies et d'estimer la parasitémie (en pourcentage d'hématies parasitées) (69). Il repose sur les mêmes prélèvements que la goutte épaisse mais le dépôt sanguin est ensuite étiré à l'aide d'une autre lame, ce qui permet d'observer une seule couche de globules rouges (68), et coloré au MGG (69). L'observation se fait également au microscope optique à l'immersion (objectif 100). Il permet de diagnostiquer l'espèce plasmodiale responsable par l'observation morphologique des parasites dans les hématies (69) : les tableaux 4 à 6 regroupent les caractéristiques spécifiques de l'espèce incriminée et les figures 28 à 31 illustrent la morphologie sanguine de chacune des principales espèces de plasmodium rencontrée chez l'homme.

Le diagnostic d'espèce est important pour juger la gravité de la maladie (risque mortel pour *P. falciparum*) et pour déterminer le risque de rechute (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*) (70).

Tableau 4 : Caractères distinctifs des parasites humains du paludisme observables sur frottis sanguins minces colorés (71)

CARACTÈRES	<i>P. falciparum</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>
Érythrocyte infecté agrandi	-	-	+	±
Érythrocyte infecté avec granulations de Schüffner	-	-	+	+
Érythrocyte infecté effiloché et/ou ovale*	rare	rare	rare	fréquent
Parasite, trophozoïtes plus amiboïdes	-	-	+	-
Parasite, toutes formes présentes dans sang périphérique	-	+	+	+
Parasite, anneaux larges	- (+)	+	+	+
Parasites multiples dans un seul érythrocyte*	+	rare	rare	rare
Parasite, double chromatine*	+	rare	rare	rare
Érythrocyte infecté avec taches de Maurer	+	-	-	-
Parasite, formes accolées*	+	-	rare	-
Parasite, gamétocytes en forme de saucisses	+	-	-	-
Parasite, formes en bande*	rare	+	-	rare
Nombre de mérozoïtes dans un schizonte érythrocytaire	8-24	6-12	12-24	8-12

\* : non spécifique mais suggestif si observé.

Tableau 5 : Morphologie de la cellule hôte (71)

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>
<b>TAILLE</b>	• Normale	• Normale	• Agrandie	• Agrandie, mais pas autant que <i>P. vivax</i> .
<b>FORME</b>	• Ronde, parfois crénelée.	• Ronde	• Ronde, ovoïde, parfois déformée par le parasite.	• Ronde, ovale. • Extrémités souvent effilochées (20-30 % des cellules infectées).
<b>COULEUR</b>	• Normale ou plus foncée.	• Normale	• Normale ou plus pâle.	• Normale
<b>GRANULATIONS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taches de Maurer (grains violacés) habituellement peu nombreuses. Pas aussi nombreuses que les grains de Schüffner.</li> <li>• S'observent plus facilement dans les frotis bien colorés.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grains de Ziemann (rares et délicats lorsque présents).</li> <li>• Le frotis doit être trop coloré (inhabituel).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grains de Schüffner (pH important).</li> <li>• Petits grains rouges dont le nombre augmente au fur et à mesure du développement du parasite.</li> <li>• Nombreux.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grains de Schüffner (pH important).</li> <li>• Petits grains rouges dont le nombre augmente au fur et à mesure du développement du parasite.</li> </ul>
<b>% CELLULES INFECTÉES</b>	• Toutes les cellules peuvent être infectées.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cellules plus âgées infectées.</li> <li>• Rarement plus de 1 % de cellules infectées.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cellules jeunes infectées.</li> <li>• Rarement plus de 2 % de cellules infectées.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cellules jeunes infectées.</li> <li>• Rarement plus de 2 % de cellules infectées.</li> </ul>

Tableau 6 : Morphologie du parasite (71)

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>
<b>JEUNE TROPHOZOÏTE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Petits anneaux délicats.</li> <li>• Petit grain de chromatine relié à la bande de cytoplasme.</li> <li>• La chromatine peut être double ou triple.</li> <li>• Formes accolées.</li> <li>• On peut en retrouver plus d'un dans les globules rouges.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Petits anneaux compacts présentant ou non une petite vacuole.</li> <li>• Chromatine plus grosse.</li> <li>• Formes en bande occasionnelles.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Petits anneaux avec une vacuole claire et 1 ou 2 grains de chromatine.</li> <li>• Ont tendance à présenter une forme amiboïde.</li> <li>• Peuvent contenir de faibles granulations.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Petits anneaux réguliers avec une vacuole claire.</li> <li>• Ressemblent à <i>P. malariae</i>.</li> </ul>
<b>TROPHOZOÏTE EN CROISSANCE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anneaux semblables aux jeunes trophozoïtes mais plus gros.</li> <li>• Le cytoplasme forme un anneau complet et la chromatine se retrouve souvent dans la vacuole.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forme régulière sauf pour les formes en bande.</li> <li>• Vacuole présente ou absente.</li> <li>• Le pigment peut être retrouvé dans le cytoplasme.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombreuses formes amiboïdes avec une grosse vacuole.</li> <li>• Cellules infectées agrandies et de forme bizarre</li> <li>• Granulations abondantes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forme régulière.</li> <li>• Cellules infectées sensiblement agrandies.</li> <li>• Granulations abondantes.</li> </ul>
<b>TROPHOZOÏTE ÂGÉ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Occupent souvent les 2/3 de la cellule.</li> <li>• Pigment noir évident.</li> <li>• Vacuole petite ou absente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taille moyenne et de forme régulière.</li> <li>• Occupent toute ou presque toute la cellule.</li> <li>• Petite vacuole présente ou absente.</li> <li>• Pigment noir évident.</li> <li>• Granulations rarement visibles.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Occupent presque toute la cellule.</li> <li>• Vacuole importante ou presque absente.</li> <li>• Granulations et pigment noir évidents.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Légèrement plus gros que <i>P. malariae</i> au même stade.</li> <li>• Forme régulière.</li> <li>• N'occupent pas plus des 2/3 de la cellule agrandie.</li> <li>• Granulations et pigment noir évidents.</li> </ul>
<b>SCHIZONTES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rarement observés. Leur présence indique une infection sévère.</li> <li>• Lorsque présents, petits et immatures, avec 2-4 mérozoïtes et des agrégats de pigment.</li> <li>• À maturité, les mérozoïtes sont disposés de façon irrégulière: 8 à 40, généralement entre 16 et 24.</li> <li>• Pigment : masse noire ou brun doré unique.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Occupent souvent toute la cellule hôte.</li> <li>• Présence de 8 à 12 mérozoïtes, généralement 8 ou 10.</li> <li>• Formes en rosette fréquentes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Occupent généralement toute la cellule agrandie; des formes plus petites peuvent être observées.</li> <li>• Les formes à maturité ont 12 à 24 mérozoïtes, généralement 14 ou 20.</li> <li>• Pigment brun doré présent en amas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plus gros que <i>P. malariae</i>.</li> <li>• N'occupent pas plus des 2/3 de la cellule agrandie.</li> <li>• Pigment brun doré présent généralement en amas.</li> <li>• Mérozoïtes disposés de façon irrégulière : 6 à 12, généralement 10.</li> <li>• Granulations abondantes.</li> </ul>

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>
<b>GAMÉTOCYTES IMMATURES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rarement observés dans la circulation périphérique, seulement rencontrés dans les infections sévères.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ne peuvent se distinguer des trophozoïtes âgés.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Semblables aux trophozoïtes âgés, mais absence de vacuole et chromatine plus grosse.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Semblables aux trophozoïtes âgés.</li> </ul>
<b>GAMÉTOCYTES FEMELLES (macro)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Formes en croissant ou en saucisse.</li> <li>Coloration plus foncée ou plus bleue, noyau central plus compact, entouré de pigments.</li> <li>Cellule hôte étirée en forme de croissant.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Difficiles à distinguer des trophozoïtes âgés.</li> <li>Occupent toute la cellule.</li> <li>Noyau en périphérie.</li> <li>Coloration plus foncée.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gros, occupent toute ou presque toute la cellule.</li> <li>Coloration plus foncée que pour le mâle, noyau compact en périphérie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Parasites plus petits, n'occupent pas toute la cellule agrandie.</li> <li>Souvent difficiles à distinguer de <i>P. vivax</i>.</li> </ul>
<b>GAMÉTOCYTES MÂLES (micro)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Formes similaires mais croissant moins accentué que pour la femelle.</li> <li>Chromatine diffuse dans le cytoplasme.</li> <li>Plus rouge que la femelle, bleu en périphérie.</li> <li>Pigment plus diffus.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chromatine diffuse retrouvée au centre.</li> <li>Couleur rouge brique au centre.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Semblables aux gamétocytes femelles mais chromatine diffuse, plus centrale.</li> <li>Rouge au centre, bleu en périphérie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chromatine diffuse retrouvée au centre.</li> <li>Semblables à <i>P. vivax</i>.</li> </ul>
<b>APPARITION DANS LE SANG</b>	7-12 jours	7-14 jours	3-5 jours	12-24 jours

Figure 28 : Morphologie de *P. falciparum* (71)

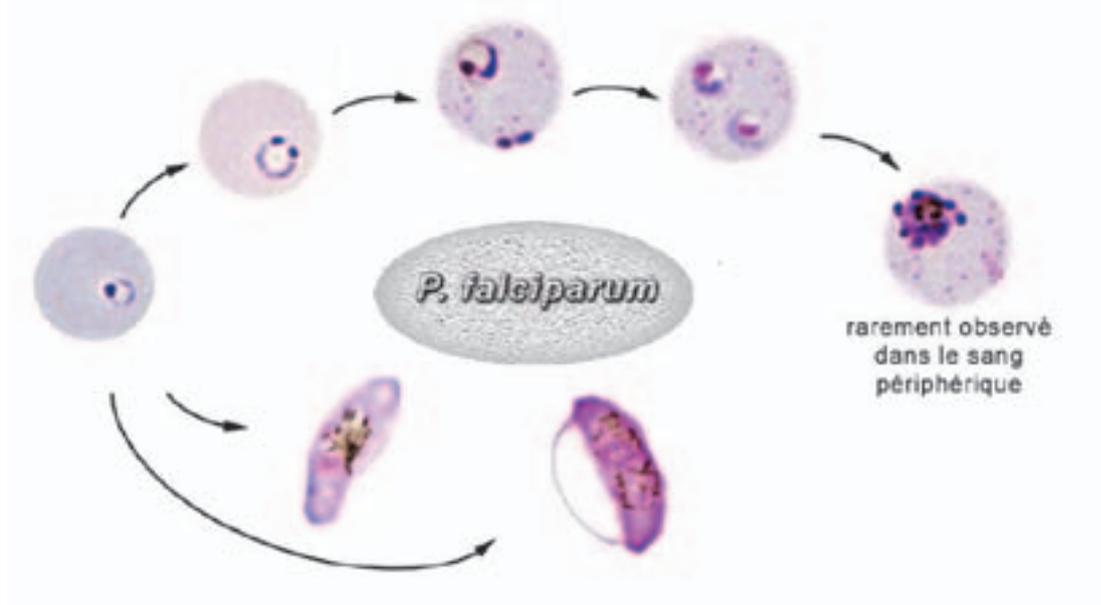


Figure 29 : Morphologie de *P. malariae* (71)

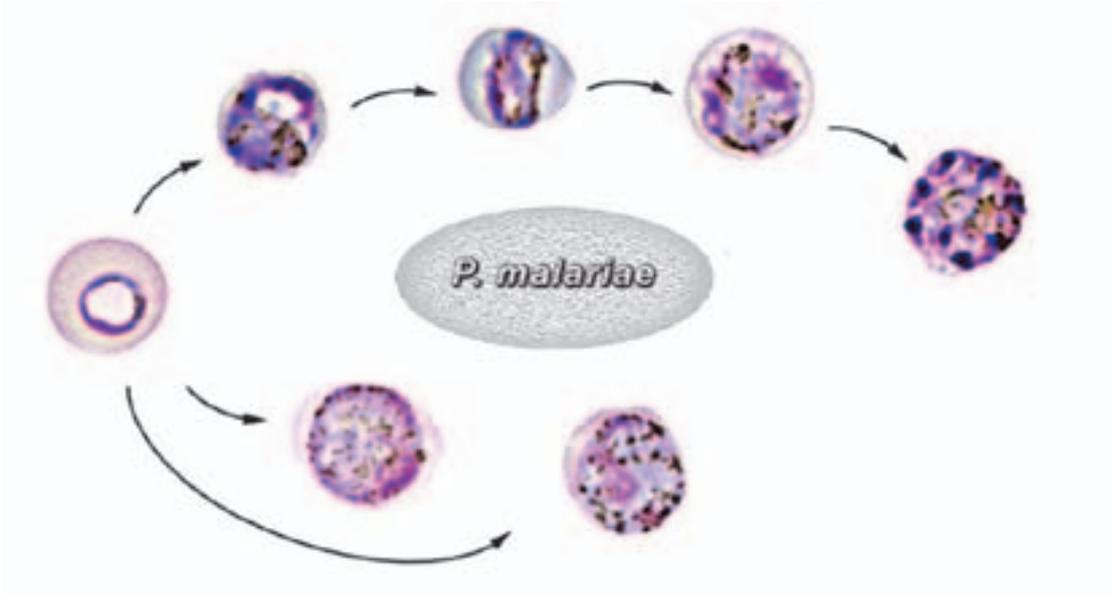


Figure 30 : Morphologie de *P. vivax* (71)

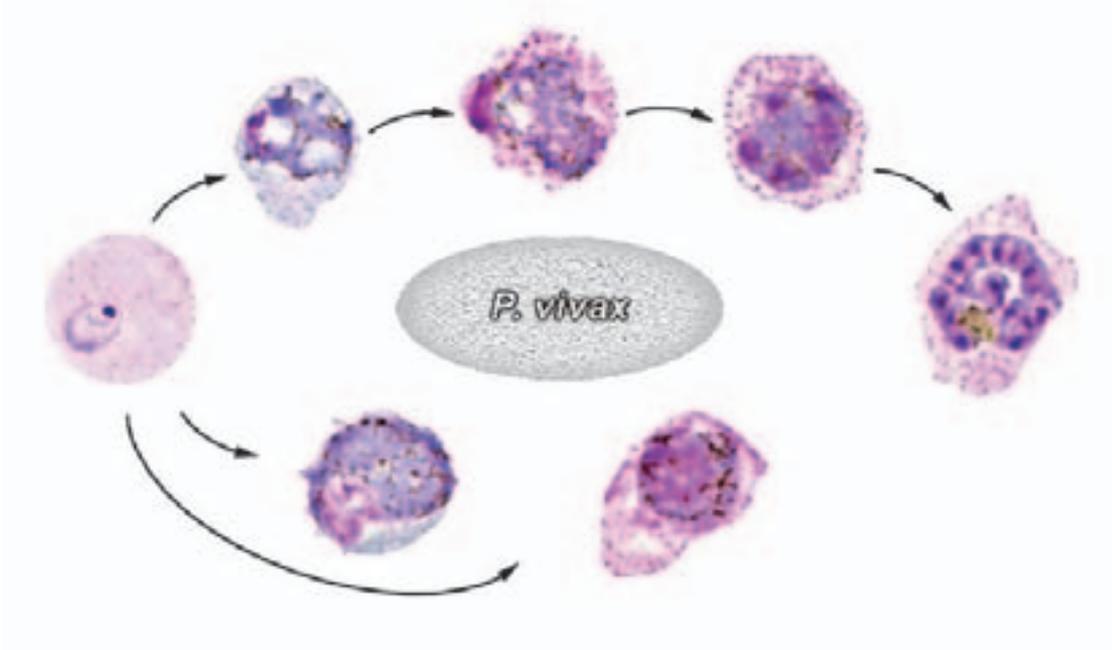
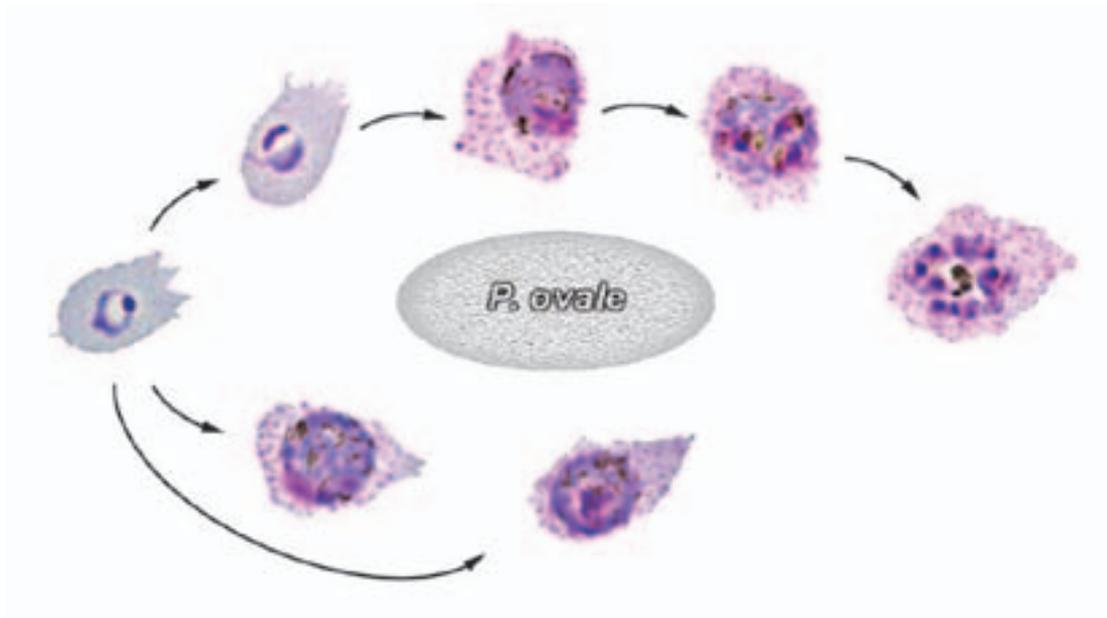


Figure 31 : Morphologie de *P. ovale* (71)



L'examen au microscope ne suffit pas pour identifier *P. knowlesi*, morphologiquement proche de *P. malariae*. L'infection à *P. knowlesi* peut être confirmée par une technique de biologie moléculaire, mais ne doit pas retarder le traitement. Un malade présentant une forte densité parasitaire (parasitémie > 0,5%) associée à des parasites ressemblant à *P. malariae* doit être traité comme une infection à *P. knowlesi* (55).

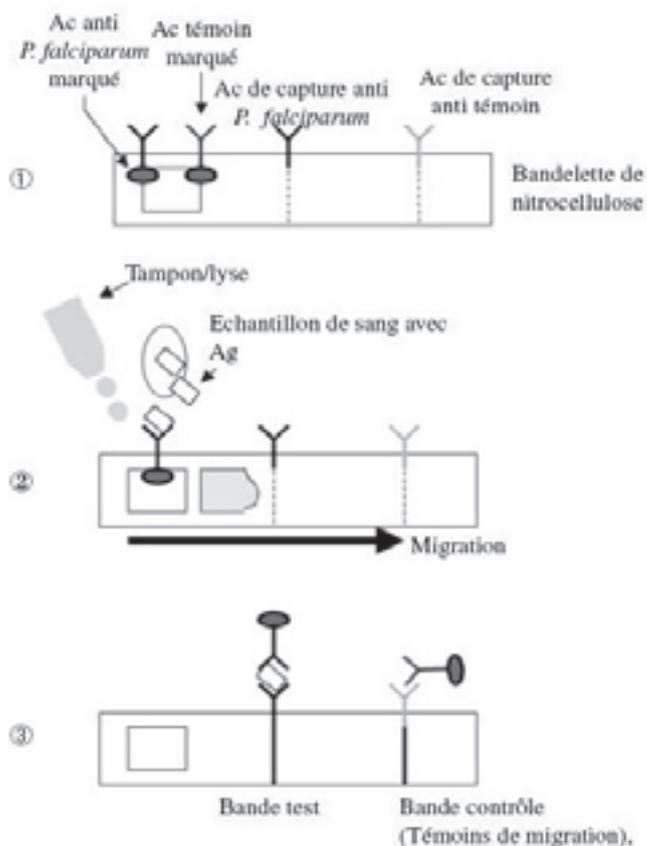
Outre l'identification de l'espèce et le taux sanguin de parasite, le frottis permet d'apporter des arguments indirects d'infection palustre par l'observation d'une thrombopénie (moins de 10 plaquettes par champ à l'objectif 100 à l'immersion) (69).

L'examen des frottis peut être long (100 à 200 champs microscopiques à examiner soit 15 à 40 minutes selon l'expérience du lecteur avant de pouvoir conclure à une absence de parasite sur le frottis) (69). Le frottis a une sensibilité estimée à 200 hématies parasitées par  $\mu\text{L}$ . Lorsque la parasitémie est inférieure à ce seuil, notamment si le malade non immun a suivi une chimioprophylaxie, le diagnostic devient plus difficile d'où l'observation au préalable par des techniques de concentration plus sensibles comme la goutte épaisse (69).

#### IV. 2. 2. Test de détection rapide du paludisme (TDR)

Ces tests reposent sur la détection des antigènes palustres par technique d'immunochromatographie (figure 32) (72). L'échantillon de sang est déposé à l'extrémité d'une membrane de nitrocellulose fixée sur un support carton ou plastique. Des anticorps monoclonaux sont au préalable fixés sur cette membrane. Lorsque les antigènes présents dans l'échantillon sont fixés aux anticorps, le complexe va migrer et sera fixé par de nouveaux anticorps couplés à une particule colorée révélatrice (or colloïdal ou sélénium) (73). Une goutte de sang déposée sur une bandelette suffit pour obtenir un résultat, une solution tampon est ajoutée afin d'éviter la lyse des hématies et ainsi permettre la migration des complexes antigènes-anticorps au sein de la bandelette.

Figure 32 : Principe d'un test de détection rapide du paludisme (72)



#### Légende :

- ① Présentation de la bandelette réactive.
- ② Dépôt de l'échantillon sanguin, de la solution de tampon/lyse puis migration.
- ③ Capture du complexe conjugué-or colloïdal/antigène par l'anticorps de capture fixé et capture de l'anticorps témoin par un anticorps anti-témoin immobilisé.

Il existe différents tests TDR détectant une ou plusieurs espèces de plasmodium (69). Selon les tests (figure 33), différents anticorps sont utilisés (69).

Figure 33 : Tests de recherche d'antigènes palustres disponibles en France (69)

Test	Palutop	Core Malaria Pf	Kat-Quick Malaria	Now ICT Malaria	Optimal IT	Palutop+4	Core Malaria Pan/Pv/Pf
Distributeur	All Diag	Core diagnosis	AES	Binax	Diamed	All Diag	Core diagnosis
Nombre d'antigènes détectés	1	1	1	2	2	3	3
Antigènes détectés	HRP2	HRP2	HRP2	HRP2 Aldolase commune	<i>P. falciparum</i> LDH LDH commune	HRP2 <i>P. vivax</i> LDH LDH commune	HRP2 <i>P. vivax</i> LDH LDH commune
Espèce(s) détectée(s)	<i>P. falciparum</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. falciparum</i> Autres espèces <sup>a</sup>	<i>P. falciparum</i> Autres espèces <sup>a</sup>	<i>P. falciparum</i> <i>P. vivax</i> Autres espèces <sup>a</sup>	<i>P. falciparum</i> <i>P. vivax</i> Autres espèces <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Pour tous, la détection de *Plasmodium ovale* présente un défaut de sensibilité.

IV. 2. 2. 1. Il peut s'agir d'anticorps dirigés contre des antigènes spécifiques d'espèces.

IV. 2. 2. 1. a. Spécifiques de *P. falciparum*

- HRP2 (histidin rich protein 2) qui est une glycoprotéine présente à la surface des globules rouges parasités par *P. falciparum*. Elle est également sécrétée par le parasite quelque soit son stade dans le sang (72).

Plusieurs tests sont disponibles tels que le Palutop (All diag, France) ou Kat Quick malaria (AES laboratoire, France). Cette glycoprotéine qui peut persister dans le sang périphérique plus de 15 jours après la disparition des parasites (69) peut conduire à de faux positifs et ne permet donc pas d'évaluer l'efficacité thérapeutique du traitement (72). D'autres faux positifs peuvent être détectés suite à une réaction croisée avec les facteurs rhumatoïdes. Des faux négatifs sont possibles : ils pourraient être dus à des mutations du gène codant la protéine HRP2 ou à la présence d'anticorps anti HRP2 (69).

- La *P. falciparum* LDH (lactate deshydrogénase) (69) qui est une enzyme glycolytique du parasite, produite aussi bien en phase sexuée qu'asexuée. L'activité enzymatique est proportionnelle à la parasitémie. Sa sensibilité est équivalente à l'HRP2 mais la LDH

présente une clairance plus rapide après la guérison présentant un intérêt dans la surveillance des patients traités.

#### IV. 2. 2. 1. b. Spécifiques de *P. vivax*

- La *P. vivax* LDH dont le seuil de sensibilité est identique aux 2 tests précédents (69).

#### IV. 2. 2. 2. Il peut s'agir d'anticorps présentant des réactivités croisées pour les 4 espèces

##### IV. 2. 2. 2. a. Anticorps anti-aldolases

Ces anticorps sont dirigés contre des enzymes du cycle glycolytique du parasite. Pour *P. falciparum*, cet anticorps est moins sensible qu'avec ses anticorps spécifiques (Ac antiHRP2 et anti-LDH de *P. falciparum*) (69). La sensibilité est également diminuée pour *P. vivax* et elle est inférieure à 50% pour *P. ovale* et *P. malariae*.

##### IV. 2. 2. 2. b. Anticorps anti-pLDH

Ces anticorps sont dirigés contre les LDH communes aux 4 espèces plasmodiales, détectées à tous les stades du parasite. Plusieurs tests sont disponibles comme le test Optimal-it (Diamed, Suisse) qui détecte les LDH communes à toutes les espèces et la LDH spécifique de *P. falciparum* (69).

Le seuil de détection de ces tests varie de 100 à 300 parasites/  $\mu\text{L}$ , leurs performances dépendent essentiellement de la parasitémie (69). L'OMS a d'ailleurs publiée un bilan des résultats d'évaluation des différentes marques de TDR existants (74).

Les principaux avantages des TDR sont leur sensibilité (environ 100 parasites/ $\mu\text{L}$  pour la majorité des tests détectant *P. falciparum* soit une sensibilité supérieure au frottis sanguin) (72), leur rapidité (15 à 45 minutes) et leur facilité d'exécution (ils se présentent sous forme de trousse de détection prête à l'emploi) et de lecture permettant à un personnel moyennement qualifié d'interpréter le résultat (75). Ils sont particulièrement indiqués lorsque la microscopie n'est pas disponible, notamment dans des zones rurales d'endémie palustre, ne disposant ni de matériels ni de personnels formés aux examens microscopiques. De plus, ils présentent un bon rapport coût-efficacité par rapport au traitement présomptif (traitement administré si un accès palustre est présumé) (76).

Cependant ces tests présentent de nombreux inconvénients : en plus d'être assez coûteux (1,5 à 3€) (69), ils ne permettent pas de quantifier la parasitémie et peuvent révéler des faux négatifs en cas de parasitémie faible (ce qui n'est pas rare chez les voyageurs non immuns sous chimioprophylaxie mal adapté (72)) ou des faux positifs par la persistance des antigènes parasitaires pendant 2 à 3 semaines après la guérison du malade. La sensibilité de la plupart des tests semblerait moindre pour la détection des espèces plasmodiales autres que *P. falciparum* (72). Les TDR peuvent également être altérés par le climat (humidité, chaleur, etc), les conditions de stockage et le transport (73) d'où la mise en place de « Bonnes pratiques relatives aux choix et à l'achat des tests de diagnostic rapide du paludisme » par l'OMS (77). Leur positivité permet une prise en charge adéquate et rapide des patients. En revanche, un résultat négatif ne doit pas écarter le diagnostic (69). En France, ils sont surtout utilisés en complément des examens microscopiques comme diagnostic de confirmation (69).

#### IV. 3. Autres techniques de diagnostic

Les techniques de diagnostic indirect (exemples : sérologie par technique ELISA ou IFI, détection d'acides nucléiques parasitaires par PCR, etc) sont surtout utilisées en recherche ou pour la surveillance épidémiologique (sérologie) et la surveillance de la pharmacorésistance des *Plasmodium* (PCR).

Ces techniques sont très sensibles (le seuil de détection est de 1 à 5 parasites/ $\mu$ L de sang pour la PCR) (78) et spécifiques : elles permettent d'identifier chaque espèce, dont *P. knowlesi*, notamment par la PCR (technique de la réaction de polymérisation en chaîne) (55).

Ces techniques possèdent la meilleure sensibilité, permettent de diagnostiquer des infections mixtes, de quantifier l'ADN plasmodial et également de rechercher des marqueurs de résistance aux antipaludéens (78). Cependant, ces techniques de pointe sont très coûteuses (surtout par rapport aux autres méthodes diagnostics) et nécessitent des équipements spécifiques, de l'électricité et un personnel hautement qualifié. De plus le résultat est difficile à rendre en 2h. Elles ne sont donc pas utilisées en routine mais peuvent être utilisées en dernier recours pour les cas de très forte suspicion de paludisme présentant des résultats négatifs ou mal interprétables au microscope (78).

#### IV. 4. Bilan des méthodes diagnostics privilégiées en fonction des régions

Dans les zones d'endémie à transmission saisonnière une confirmation du diagnostic clinique par microscopie ou TDR est recommandée chez tous les cas suspects afin d'éviter un recours inutile aux antipaludéens. Cependant, si cette confirmation est impossible à réaliser, l'administration d'antipaludéens peut se faire sur la seule suspicion clinique (66).

Les zones d'endémie à transmission permanente ne nécessitent pas de diagnostic car la population est souvent immune et porteuse asymptomatique.

Dans les zones de transmissions faibles à modérées une confirmation microscopique du diagnostic clinique est préférée au TDR (66).

Dans les zones de très faibles transmissions ou exemptes de paludisme, la sensibilisation des agents de santé est au premier plan pour identifier les personnes qui auraient pu être exposé et présentant des symptômes imputables au paludisme (fièvre au retour d'un voyage en zone d'endémie). Suite à cette suspicion, les examens parasitaires ont lieu. En France, le diagnostic du paludisme d'importation doit être microscopique (72) car lui seul permet de détecter la présence ou non de plasmodium, d'identifier la présence de *P. falciparum* et de quantifier la densité parasitaire. Ce résultat est ensuite confirmé par TDR.

#### V. Traitements

##### V. 1. Arsenal thérapeutique disponible en France

De nombreux antipaludiques sont disponibles en France. Si la majorité de ces spécialités sont disponibles en officine de ville, certaines voient leur dispensation très encadrée en milieu hospitalier.

##### V. 1. 1. Chloroquine (Nivaquine®)

La chloroquine se présente sous forme de comprimé sécable de 100 mg de sulfate de chloroquine ou de sirop dosé à 25 mg de sulfate de chloroquine pour 5 mL (66).

Dans le cadre du paludisme, elle est indiquée pour le traitement curatif et préventif sur les souches ou les espèces de *Plasmodium* sensibles.

La chloroquine est un antipaludique de synthèse appartenant à la famille des amino-4-quinoléines (79). Elle exerce une activité schizonticide sur les formes érythrocytaires des plasmodiums en s'accumulant dans la vacuole digestive du parasite, l'empêchant de détoxifier l'hème en hémosoïne. L'accumulation des molécules d'hématine, issues de la dégradation de l'hème des hémoglobines, est néfaste pour le parasite (66).

Les principaux effets indésirables pour l'Homme sont d'origines digestives : nausées, vomissements, diarrhées. Le comprimé laisse également un goût désagréable dans la bouche. Un prurit ou une éruption cutanée peut se manifester. Plus rarement elle peut provoquer des convulsions, des troubles mentaux et oculaires, ainsi qu'une baisse de l'acuité auditive, une photosensibilisation, une myopathie, une alopecie. Le risque d'arythmie est accru en cas d'association avec d'autres médicaments allongeant l'espace QT (halofantrine, antiarythmique, etc). Le risque de convulsions est augmenté en présence de méfloquine. Le risque de dystonie est augmenté en présence de métronidazole. L'absorption de la chloroquine est diminuée en présence d'antiacides, son élimination est réduite en présence de cimétidine, sa biodisponibilité diminuée par association avec l'ampicilline ou le praziquantel. Elle diminue l'effet thérapeutique de la thyroxine, de la carbamazépine et du valproate de sodium et induit une augmentation de la concentration plasmatique de la ciclosporine (66).

Son utilisation est contre-indiquée en cas d'antécédents d'hypersensibilité à l'un des constituants, de rétinopathie et chez les patients présentant une allergie au blé.

#### V. 1. 2. Atovaquone-proguanil (Malarone®)

Cette association se présente sous forme de comprimé dosé à 250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorhydrate de proguanil (80).

Il est indiqué dans le traitement de l'accès palustre simple à *P. falciparum* et dans la chimioprophylaxie des voyageurs se rendant dans les zones endémiques (80).

L'atovaquone est une hydronaphtoquinone active contre toutes les espèces de *Plasmodium*. Elle inhibe le développement préérythrocytaire dans le foie et le développement des oocystes chez le moustique en perturbant les fonctions mitochondriales du plasmodium au niveau du cytochrome b entraînant une diminution de la synthèse d'ATP et donc d'énergie nécessaire au développement du parasite. Elle est associée au proguanil, un biguanide dont le métabolite actif est le cycloguanil, qui permet d'amplifier l'activité antipaludique de l'atovaquone tout en la protégeant des résistances (81). Le cycloguanil inhibe la dihydrofolate réductase du parasite, empêchant ainsi la synthèse d'acides nucléiques et donc la réplication du parasite, et est actif

contre les stades préérythrocytaires et est un schizonticide sanguin à action lente (66). Il possède également une activité sporonticide, rendant les gamétocytes non infestants pour le moustique vecteur.

Ces deux molécules ne sont pas utilisées en monothérapie suite à un développement rapide de résistance par le plasmodium (66).

En général, l'atovaquone-proguanil est bien toléré. Elle peut cependant induire des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales), des céphalées, vertiges, éruptions cutanées et prurit voire une toux. Elle peut plus rarement provoquer une hépatite, une anémie ou une neutropénie (80).

L'atovaquone-proguanil est contre-indiquée en cas d'antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants et en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Son utilisation doit être évitée chez la femme enceinte et est déconseillée pendant l'allaitement. Son administration est déconseillée avec la rifampicine et la rifabutine qui diminuent les taux plasmatiques de l'antipaludéen. L'association avec le métoprolole et la tétracycline relève d'une précaution d'emploi par la diminution du taux plasmatique de l'atovaquone-proguanil. L'antipaludéen augmente l'effet des anticoagulants oraux nécessitant une adaptation de la posologie de ces derniers (80).

### V. 1. 3. Dihydroartémisinine-pipéraquline (Eurartesim®)

L'association se présente sous forme de comprimés dosés à 40 mg de dihydroartémisinine (DHA) et 320 mg de pipéraquline (82). Elle fait partie de la classe des CTA (combinaisons thérapeutiques basées sur l'artémisinine) préconisées par l'OMS.

Cette association est indiquée dans le traitement du paludisme simple à *P. falciparum*. Elle peut être utilisée dès l'âge de 6 mois et dès 5 kg (82).

La DHA, dérivée de l'artémisinine, pénètre dans les globules rouges et altère le système membranaire du parasite par la formation de radicaux libres. La pipéraquline, de la famille des amino-4-quinoléines, inhibe la dégradation de l'hème dans les vacuoles digestives du parasite, empêchant la détoxification de l'hème toxique pour le parasite. La DHA a une demi-vie d'élimination très courte (1h).

Les principaux effets indésirables sont des céphalées, une asthénie, la survenue d'anémie, de troubles cardiaques (allongement de l'intervalle QT, tachycardie), toux, fièvre.

Son utilisation est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité, de troubles cardiaques préexistants, en association avec tout médicament torsadogène (antiarythmiques,

neuroleptiques, macrolides, fluoroquinolones, antifongiques azolés), en cas de déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie) et chez la femme enceinte ou allaitante (82).

#### V. 1. 4. Artéméther-luméfantrine (Riamet®)

Cette association se présente sous forme de comprimé dosé à 20 mg d'artémisinine et 120 mg de luméfantrine (83).

Elle est indiquée dans le traitement de l'accès palustre simple à *P. falciparum* (83).

Elle appartient également à la classe des CTA (81).

L'artéméther est une lactone sesquiterpénique dérivée d'hémisynthèse de l'artémisinine, issue de l'armoise de Chine et son métabolite actif est la dihydroartémisinine (DHA). Elle induit la production de radicaux libres de l'oxygène et l'alkylation des métabolites de l'hémoglobine détruisant le parasite dans les globules rouges (81).

La luméfantrine, une aryl-amino-alcool, agit au niveau de la vacuole digestive du parasite par l'intermédiaire de son métabolite, la desbutylluméfantrine, en altérant la transformation de l'hème en hémozoïne non toxique pour le parasite (83).

Les principaux effets indésirables sont des céphalées, des vomissements, une perte d'appétit, une asthénie, une toux, un prurit, une arthromyalgie. Des troubles du sommeil, des palpitations et un allongement de l'espace QT peuvent également se manifester mais cela est beaucoup plus rare (83).

L'artéméther-luméfantrine est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des composants, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, lors du premier trimestre de grossesse, en cas d'allongement congénital de l'espace QT ou d'antécédent de mort subite dans la famille ou en cas de traitements médicamenteux susceptible d'allonger l'espace QT (83).

L'artéméther-luméfantrine est contre-indiqué en association avec d'autres médicaments favorisant l'allongement de l'intervalle QT (antiarythmiques, antidépresseurs, macrolides, fluoroquinolones, antifongiques azolés, antihistaminiques non sédatifs), avec des médicaments métabolisés par le cytochrome CYP2D6 (métoprolol, amitriptyline, clomipramine, imipramine) ou des inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis) (83).

#### V. 1. 5. Quinine (Quinimax®, Quinine chlorhydrate Lafran®)

La quinine peut se présenter sous forme de comprimés de 250 et de 500 mg contenant 83,3% de quinine base (Quinine chlorhydrate Lafran) (84), de comprimé sécable de 125 ou 500 mg contenant 100% d'alcaloïdes base ou de solution injectable de 125 mg d'alcaloïdes base pour 1 mL (Quinimax) (85). La solution injectable existe en ampoule de 1, 2 ou 4 mL. Les comprimés sont indiqués dans le traitement de l'accès palustre simple (même si dans la réalité ils ne sont plus vraiment utilisés dans ce cas) en cas de résistance aux amino-4-quinoléines. La forme injectable est indiquée dans le paludisme grave et en cas d'impossibilité d'administrer les formes orales.

La quinine est un antipaludique naturel, extraite du quinquina, à demi-vie courte (11h) et appartenant à la famille des amino-alcools. Elle exerce une action schizonticide sanguine rapide sur toutes les espèces plasmodiales (66). Elle n'a cependant aucun effet sur les formes intrahépatiques. La quinine tue les stades sexués de toutes les espèces de *Plasmodium* mais pas les gamétocytes matures de *P. falciparum* ni les stades préérythrocytaires. Elle inhibe également la détoxification de l'hème par le parasite. Elle est également antipyrétique. Elle reste efficace sur la majorité des souches de *P. falciparum*, les résistances étant pour l'instant limitées à l'Asie du Sud-Est et à l'Amazonie. En cas de paludisme au retour de ces régions, des antibiotiques à activités antipaludiques doivent être associés pour une durée totale de 7 jours.

Les principaux effets indésirables pouvant entraîner un défaut d'observance comprennent une amertume des comprimés, des manifestations de cinchonisme (acouphènes, hypoacousie, vertiges, céphalées, nausées, troubles de la vision) régressant à l'arrêt du traitement, un risque d'hypoglycémie surtout chez la femme enceinte et en administration intraveineuse, des manifestations allergiques (prurit, éruption cutanée, urticaire) ainsi qu'une toxicité cardiaque dose-dépendante. Plus rarement, des anémies hémolytiques, une insuffisance rénale aigue, une thrombopénie peuvent avoir lieu. Exceptionnellement, des torsades de pointe peuvent survenir en cas d'injection IV (66).

L'utilisation de la quinine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité, de trouble de la conduction intraventriculaire ou d'antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique. Elle est également contre-indiquée chez les personnes possédant un déficit en G6PD (risque d'hémolyse grave) (85).

La quinine peut être utilisée chez la femme enceinte ou allaitante (85).

#### V. 1. 6. Méfloquine (Lariam®)

La méfloquine se présente sous forme de comprimé dosé à 250 mg (86).

Elle est indiquée en prophylaxie du paludisme et en traitement curatif des accès simples en cas de résistance aux amino-4-quinoléine.

La méfloquine appartient à la classe des 4-quinoléine-méthanol. Elle exerce une activité schizonticide sur les formes intraérythrocytaires, quel que soit l'espèce responsable, en inhibant la détoxification de l'hème par le parasite. Elle n'exerce aucune action sur les formes intrahépatiques (86).

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), nerveux (vertiges, céphalées, convulsions, perte de mémoire), psychiatriques (insomnie, cauchemars, dépression), oculaires (troubles visuels), cardiaques (palpitations), cutanées (prurit) et musculaires (crampes, myalgies) (86).

Les contre-indications sont des antécédents d'hypersensibilité, de convulsions, de troubles neuropsychiatriques ou de fièvre bilieuse hémoglobinurique. La présence d'une insuffisance hépatique sévère, l'association avec l'halofantrine (risque accru de torsade de pointe) ou avec l'acide valproïque (risque convulsif) constitue également une contre-indication (86).

#### V. 1. 7. Halofantrine (Halfan®)

L'halofantrine se présente sous forme de comprimés sécables de 250 mg d'halofantrine chlorhydrate ou de suspension buvable de 100 mg/5mL (flacon de 45 mL) (87). Il est indiqué dans le traitement de l'accès palustre simple à *P. falciparum* (88).

Cet antipaludique de synthèse, appartenant à la famille des amino-alcools, est un schizonticide agissant sur toutes les formes érythrocytaires de toutes les espèces de *Plasmodium*. Il n'a aucune action sur les sporozoïtes, les formes tissulaires ou sur le développement des gamétocytes chez le moustique (88).

Les principaux effets indésirables rapportés sont une allergie (prurit, urticaire), des douleurs abdominales, diarrhées, nausées, voire un risque d'allongement de l'espace QT pouvant provoquer des torsades de pointe. Son utilisation est contre indiquée chez les patients présentant des troubles cardiaques (arythmie, bradycardie, allongement de l'espace QT), en cas d'hypersensibilité, d'antécédents de syncopes, de fièvre bilieuse hémoglobinurique, de grossesse ou d'allaitement et en cas d'association au sultopride (risque accru de torsade de pointe). Son association est également fortement déconseillée avec les médicaments torsadogènes (antiarythmiques, inhibiteur de protéase, antifongiques azolés, macrolides, médicaments hypokaliémiants et bradycardisants) (88).

#### V. 1. 8. Pyriméthamine-sulfadoxine (Fansidar®)

Association présentée sous forme de comprimé dosé à 25 mg de pyriméthamine et 500 mg de sulfadoxine, elle est indiquée dans le traitement des accès palustres non compliqués à *P. falciparum*, en cas de résistance aux 4-aminoquinoléines ou en cas de contre-indication aux autres antipaludiques (89). Ces deux molécules ont une action schizonticide par inhibition de la synthèse d'acide folique, indispensable à la croissance du parasite. De plus, la pyriméthamine inhibe le développement des sporozoïtes chez le moustique vecteur (89).

Le traitement est administré par voie orale, en une prise unique, dès 12 kg.

Les principaux effets indésirables sont des nausées, des vomissements, des diarrhées, des manifestations allergiques (rash, urticaire), voire des anomalies hématologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie) ou encore une altération des fonctions rénales. Son utilisation est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité, d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, d'antécédent d'hépatite liée à une utilisation antérieure, de grossesse et d'allaitement (89).

L'existence de nombreuses formes de résistance à ce médicament, notamment chez *P. ovale* et *P. vivax* et plus récemment chez *P. falciparum*, fait qu'il n'est plus utilisé pour le traitement curatif ou préventif en France mais garde un intérêt pour les régions endémiques (66).

#### V. 1. 9. Antibiotiques à activité antipaludique.

Certains antibiotiques ont une activité antipaludique. Dans le traitement du paludisme d'importation non compliqué à *P. falciparum*, en France, ils sont utilisables, hors AMM, en association avec la quinine soit pour des paludismes acquis dans des zones où une diminution de la sensibilité à la quinine est suspectée (Asie du Sud-Est, Amazonie), soit pour diminuer la durée du traitement par la quinine pour les paludismes contractés en Afrique tropicale (81).

##### V. 1. 9. 1. Clindamycine (Dalacine®)

Cet antibiotique, appartenant à la famille des lincosamides, se présente sous forme de gélule contenant 75, 150 ou 300 mg de clindamycine chlorhydrate (66).

Son utilisation en association à la quinine, hors AMM, est validée par des études randomisées en zone d'endémie et dans le paludisme d'importation en France à une posologie de 10 mg/kg deux fois par jour (66).

Ses principaux effets indésirables sont des troubles digestifs (nausées, douleurs abdominales, diarrhées, colites pseudo-membraneuses) et hépatiques (ictère). Elle peut plus rarement provoquer des lésions hépatiques, des manifestations allergiques (urticaire, éruption cutanée, choc anaphylactique) ou des troubles hématologiques (agranulocytose, leucopénie, thrombopénie) (90).

#### V. 1. 9. 2. Doxycycline (DoxyPalu®, Granudoxy®, Doxy Gé®, Vibramycine®)

Elle se présente sous forme de comprimés de 50 ou 100 mg et appartient à la classe des tétracyclines (81). Son utilisation avec la quinine en traitement curatif est validée en zone d'endémie et pour certaines formes de paludisme grave et se fait à une posologie de 3,5 mg/kg une fois par jour (66). La doxycycline est utilisée seule en chimioprophylaxie. Elle inhibe la synthèse protéique du parasite par un mécanisme encore inconnu (91).

Les principaux effets indésirables sont une photosensibilisation, des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), des risques d'ulcération oesophagienne, une dyschromie dentaire, une augmentation de la pression intracrânienne ainsi que des perturbations de la croissance osseuse chez le jeune enfant et la femme enceinte (66).

Elle est contre-indiquée chez les enfants de moins de 8 ans ainsi que chez la femme enceinte ou allaitante (91).

#### V. 2. Traitements curatifs du paludisme d'importation en France

La mise en place et le choix du traitement approprié sont basés sur les recommandations de l'OMS de 2007 (Directives pour le traitement du paludisme, 2<sup>ème</sup> édition), révisées en 2010 (66) et de celles de la Conférence de Consensus nationale sur « la prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *P. falciparum* », révisée en 2007 (81).

Le choix d'un antipaludique repose sur le niveau de gravité de l'accès palustre et sur l'existence de contre-indications éventuelles, de la fréquence et de l'importance des effets indésirables ainsi que des modalités de prise du médicament (81). L'association de deux antipaludéens (en dehors des associations fixes préexistantes) est à éviter du fait du risque d'accumulation de la toxicité de chaque molécule. Il est bien sur évident que la prise en

charge du paludisme nécessite également la mise en place de traitements symptomatiques que nous ne développerons pas ici.

#### V. 2. 1. Traitements de l'accès palustre simple à *P. falciparum* de l'adulte

Selon les dernières recommandations de l'OMS, l'atovaquone-proguanil et l'artéméter-luméfántrine constituent les traitements de 1<sup>ère</sup> ligne du paludisme simple à *P. falciparum* (66). La quinine et la méfloquine sont utilisées en 2<sup>ème</sup> intention, principalement à cause d'un traitement long pour la quinine (7 jours) et d'une tolérance médiocre (troubles neuropsychiques) pour la méfloquine. La méfloquine était très efficace dans le traitement du paludisme d'importation non compliqué à *P. falciparum*, mais suite à l'émergence de résistances dans les années 1980 provenant d'Asie du Sud-Est et d'Amazonie, elle n'est donc plus recommandée en 1<sup>ère</sup> intention (81). L'halofantrine sera utilisée en dernière intention, en cas de contre-indication des autres traitements et uniquement dans le cadre d'une hospitalisation en raison de sa toxicité cardiaque (81). Il est à noter que ces cinq médicaments ont une efficacité comparable (81). Ces traitements sont résumés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Médicaments antipaludiques utilisables chez l'adulte pour le traitement du paludisme d'importation simple à *P. falciparum* (81)

Antipaludique	Ligne de traitement	Arguments « pour »	Arguments « contre »	Contre-indications	Effets secondaires principaux	Posologie
Atovaquone + proguanil Malarone®	1 <sup>re</sup> ligne	- Traitement court - Tolérance générale	- Vomissements - Faible biodisponibilité (atovaquone)	- Aucune sauf allergie à l'un des constituants	Nausées et vomissements	- 4 cp en 1 prise à renouveler 2 fois à 24 h d'intervalle au cours d'un repas (soit 12 cp au total sur 48 h) - À partir de 40 kg
Artéméthér + luméfántrine Riamet® Courtem®	1 <sup>re</sup> ligne	- Rapidité d'efficacité - Traitement court - Tolérance générale	- Faible biodisponibilité (luméfántrine)	- Non recommandé si grossesse et allaitement - Troubles de conduction intra-ventriculaires de haut degré	- Céphalées, vertiges - Troubles digestifs	- 4 cp en 1 prise à H0, H8, H24, H36, H48 et H60 (2 fois/j pendant 3 j) avec prise alimentaire ou boisson avec corps gras (soit 24 cp au total en 60 h) - À partir de 35 kg
Quinine - Quinimax® cp à 500 et 125 mg - Quinine Lafra® cp à 500 et 250 mg - Surquina® cp à 250 mg	2 <sup>e</sup> ligne	Possible si grossesse	- Tolérance moyenne - Traitement long	- Pratiquement pas sauf antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique ou allergie (rare) - Troubles de conduction de haut degré	- Cinchonisme* : troubles digestifs, céphalées, acouphènes ++ (nJ2) - Troubles du rythme (surdosage)	- 8 mg/kg /8 heures pendant 7 jours (= 1 cp à 500 mg x3/j chez l'adulte de poids moyen ; ne pas dépasser 2,5 g/j) - Perfusion IV si vomissements (même posologie)
Méfloquine Lariam® cp à 250 mg	2 <sup>e</sup> ligne	Traitement court	Mauvaise tolérance	- ATCD neuro-psychiques (dont convulsions), d'intolérance à la méfloquine et de fièvre bilieuse hémoglobinurique - Traitement par acide valproïque - Insuffisance hépatique sévère - Relais d'halofantrine*** - Non recommandé si grossesse	- Troubles digestifs, céphalées, vertiges (fréquents) - Troubles neuro-psychiques (dont convulsions) : rares mais potentiellement graves	- 25 mg/kg en 3 prises espacées de 8 heures - En pratique : 3 cp puis 2 cp (puis 1 cp si > 60 kg)
Halofantrine Halfan® cp à 250 mg et suspension à 100 mg/5ml	3 <sup>e</sup> ligne (si situation particulière)	- Rapidité d'action - Traitement court - Tolérance générale	- Cardiotoxicité - Absorption faible et variable (rares échecs possibles)	- ATCD de troubles du rythme et de fièvre bilieuse hémoglobinurique - Hypokaliémie, - Médicaments allongeant QT - QTc allongé - Insuffisance cardiaque - Relais de méfloquine*** - Grossesse	- Cardiotoxicité ; allongement QTc très fréquent ; troubles du rythme (rares/graves)	- 25 mg/kg en 3 prises espacées de 6 heures, à jeun (en pratique 2 cp x 3) + 2 <sup>e</sup> cure à J7-J10 chez le non-immun (à dose réduite**) - En milieu hospitalier (surveillance ECG notamment entre 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> prise)

\* la survenue d'un cinchonisme et notamment d'acouphènes n'est pas un signe de surdosage mais un signe « d'imprégnation » par quinine : elle ne doit pas entraîner une réduction de posologie

\*\* posologie non validée, risque accru de cardiotoxicité à dose pleine

\*\*\* potentialisation de la cardiotoxicité

La posologie d'administration de l'**atovaquone-proguanil** est de 4 comprimés par jour en une prise pendant 3 jours consécutifs, à 24h d'intervalle. Elle peut être administrée à partir de 12 ans. Les comprimés sont à prendre avec une boisson lactée ou un aliment contenant un corps gras pour augmenter sa biodisponibilité. L'**artéméthér-luméfántrine** doit être administrée avec un aliment solide ou une boisson contenant un corps gras. Le traitement se

fait en 6 prises administré sur 60 heures : H0 (au moment du diagnostic initial), puis H8, H24, H36, H48 et enfin H60. La posologie chez l'adulte (ou à partir de 35 kg) est de 4 comprimés par prise, soit 24 comprimés pour un cycle thérapeutique de 3 jours. Son administration nécessite au préalable un ECG et un ionogramme sanguin afin de vérifier l'absence d'hypokaliémie, facteur de risque de survenu de torsade de pointe (81). **La dihydroartémisinine-pipéraquine**, également recommandée en 1<sup>ère</sup> intention, se prend en dehors des repas à 3 comprimés en une prise par jour pendant 3 jours pour les personnes pesant de 36 à 75 kg, et de 4 comprimés en une prise par jours pendant 3 jours pour les plus de 75 kg.

**La quinine** par voie orale doit être administrée à une dose de 8 mg/kg d'alcaloïdes-base toutes les 8 heures, soit 3 fois par jour, pendant 7 jours. La dose maximale à ne pas dépasser est de 2,5 g/24h, afin de limiter la survenue d'effets indésirables graves (cinchonisme, torsade de pointe) (81).

Concernant **la méfloquine**, la dose totale recommandée pour traiter un accès palustre est de 25 mg/kg et doit être administrée en moins de 24h. La dose totale est répartie en deux à trois prises espacées d'un intervalle de 6 à 12h. Les comprimés doivent être pris pendant un repas et peuvent être écrasés et dissous dans l'eau. Le schéma posologique peut différer en fonction des patients (tableau 8).

Tableau 8 : Exemple de schéma posologique de la méfloquine pour le traitement curatif de l'accès palustre simple (86)

Au-dessus de 60 kg	6 comprimés de 250 mg, soit : 3 comprimés, puis 2 comprimés 6 à 8h plus tard, puis 1 comprimé 6 à 8h plus tard.
De 46 à 60 kg	5 comprimés, soit : 3 comprimés, puis 2 comprimés 6 à 8h plus tard.
De 31 à 45 kg	3 à 4 comprimés, soit : 2 à 3 comprimés, puis 1 comprimé 6 à 8h plus tard.
De 21 à 30 kg	2 à 3 comprimés répartis en 2 prises à 12h d'intervalle.
De 5 à 20 kg	¼ de comprimé à 250 mg/2,5 kg ou 1 comprimé à 250 mg/10 kg en répartissant la dose en 2 prises à 12h d'intervalle.

Enfin, **l'halofantrine**, utilisée en dernière intention, est administrée à une dose de 24 mg/kg, répartie en 3 prises espacées de 6h (87). La prise se fait en dehors des repas et les repas riches en graisses sont à éviter pendant le traitement (un repas copieux augmente la biodisponibilité

de l'halofantrine par 6). Une 2<sup>ème</sup> cure est recommandée 7 jours après la 1<sup>ère</sup> cure afin de limiter le risque de rechute. Cette 2<sup>ème</sup> cure potentialise le risque de survenu de troubles du rythme cardiaque : elle doit donc se faire en milieu hospitalier, sous surveillance cardiologique et à demi dose par rapport à la 1<sup>ère</sup> cure.

En cas de vomissement après la prise par voie orale (à l'exception de l'halofantrine), la recommandation est de redonner cette prise à la même posologie si les vomissements surviennent dans la 1<sup>ère</sup> heure, avec possibilité d'administrer un antiémétique au préalable (métopimazine, dompéridone). Au-delà, on considère que l'absorption est suffisante (83).

#### V. 2. 2. Traitements de l'accès palustre simple à *P. falciparum* de l'enfant

En 2009, la méfloquine, l'atovaquone-proguanil, l'artéméther-luméfantrine et la dihydroartémisinine-pipéraquline sont recommandés en traitement de 1<sup>ère</sup> intention de l'accès palustre simple chez l'enfant. L'halofantrine, utilisé en 2<sup>nde</sup> intention, existe sous forme pédiatrique mais son utilisation doit être appuyée par un référent spécialisé en raison de sa cardiotoxicité. De plus, les rechutes sont fréquentes en l'absence de la 2<sup>ème</sup> cure à J7 (81).

Les posologies de chaque antipaludique en fonction du poids de l'enfant ainsi que les précautions d'emploi sont indiquées dans le tableau 9. Les posologies administrées sont les mêmes que pour les adultes. La quinine est indiquée pour les enfants de plus de 9 kg. Concernant la dihydroartémisinine-pipéraquline, la prise se fait à jeun en fonction du poids : de 13 à 24 kg, la posologie est de 1 comprimé par prise pendant 3 jours, de 24 à 36 kg, la posologie est de 2 comprimés par prise pendant 3 jours.

Tableau 9 : Traitements oraux du paludisme simple à *P. falciparum* de l'enfant (81)

Molécule	Galénique	Posologie	Avantages	Inconvénients	Précautions d'emploi
Méfloquine	Lariam® Comprimés à 250 mg	25 mg/kg Répartition en : 15 mg/kg H0 et 10 mg/kg H12 ou 8 mg/kg H0, H6-8, H12-16	Une cure en un jour Tolérance cardiaque	Pas de galénique adaptée au nourrisson et au petit enfant Intolérance digestive	Traitement préalable de la fièvre Traitement antiémétique avant la prise orale Redonner la prise orale si vomissement dans l'heure
Atovaquone-proguanil	Malarone® Comprimés adulte à 250 mg/100 mg Comprimés enfant à 62,5 mg / 25 mg	20/8 mg/kg/j pendant 3 jours (prise unique quotidienne) 5-< 9 kg : 2 cps enfant / j 9-< 11 kg : 3 cps enfant / j 11-< 21 kg : 1 cp adulte / j 21-< 31 kg : 2 cps adulte / j 31-< 40 kg : 3 cps adulte / j ≥ 40 kg : 4 cps adulte / j	Tolérance cardiaque	Pas de galénique adaptée au nourrisson et petit enfant Durée de traitement Intolérance digestive	Faire prendre avec un repas ou une collation lactée Redonner la prise orale si vomissement dans l'heure
Artéméter-luméfantrine	Riamet® ou Coartem® Comprimés à 120 mg / 20 mg	6 prises orales à H0, H8-12, H24, H36, H48, H60 5-< 15 kg : 1 cp / prise 15-< 25 kg : 2 cps / prise 25-< 35 kg : 3 cps / prise ≥ 35 kg : 4 cps / prise	Tolérance cardiaque	Pas de galénique adaptée au nourrisson et petit enfant Durée de traitement	Redonner la prise orale si vomissement dans l'heure
Halofantrine	Halfan® Suspension à 100 mg / 5 mL Comprimés à 250 mg	1 <sup>ère</sup> cure : 24 mg/kg soit 8 mg/kg à H0, H6, H12 2 <sup>ème</sup> cure à J7 (si pratiquée, faire une dose réduite)	Galénique adaptée Tolérance digestive	Toxicité cardiaque Nécessité de 2 cures Modalités de la 2 <sup>e</sup> cure mal connues	Respect strict des contre-indications ECG avant et sous traitement lors des 2 cures Ne pas redonner la prise orale si vomissement quel que soit le délai de survenue
Quinine orale	Quinimax® Comprimés à 500 et 125 mg Surquina® Comprimés à 250 mg	8 mg/kg trois fois par jour pendant 7 jours	Recul d'utilisation	Cinchonisme Risque d'intoxication Durée de traitement	Nécessité d'une compliance parfaite

### V. 2. 3. Traitements de l'accès palustre simple à *P. falciparum* en cas de vomissements

En présence de vomissements, l'administration de quinine en perfusion intraveineuse pendant 7 jours est nécessaire (81). La quinine en intraveineuse s'utilise à la même dose que par voie orale, soit 8 mg/kg, dilué dans du sérum glucosé à 5%, administrée en perfusion lente sur 4h, répétée toutes les 8h ou en perfusion continue à la seringue électrique. Une fois l'apyrexie

obtenue et les troubles digestifs disparus, un relai par voie orale par quinine ou par un autre antipaludique doit être envisagé au plus vite : l'atovaquone-proguanil est le mieux adapté, la méfloquine exigeant un délai minimum de 12h pour son administration après l'arrêt de la quinine pour éviter une cardiotoxicité cumulative.

L'association de la quinine en perfusion à la clindamycine (10 mg/kg toutes les 8h en 3 perfusions intraveineuses d'une heure) permettant une durée de traitement plus courte (3 jours) peut également être envisagé (81).

#### V. 2. 4. Traitements de l'accès palustre simple à *P. falciparum* de la femme enceinte

La quinine est l'antipaludique de référence lors de la grossesse (66). Utilisée aux doses recommandées (8 mg/kg toutes les 8h), aucun effet indésirable grave n'a encore été rapporté. Une surveillance obstétricale est toutefois recommandée notamment pour détecter une éventuelle hypoglycémie.

#### V. 2. 5. Traitement du paludisme grave à *P. falciparum*

Le paludisme grave d'importation est une urgence mettant en jeu le pronostic vital. Sa prise en charge doit donc se faire le plus vite possible et en unité de réanimation. Le traitement antipaludique est associé à un traitement symptomatique et à une surveillance étroite du patient. L'objectif du traitement antipaludique est d'induire le plus rapidement possible la disparition sanguine des parasites. Il nécessite donc l'utilisation de schizonticides puissants et rapidement efficaces. Deux classes de médicaments sont disponibles pour le traitement par voie parentérale du paludisme grave : les alcaloïdes du quinquina (quinine) et les dérivés de l'artémisinine (artésunate) (66). Cette administration parentérale doit se faire pendant 24h au minimum puis sera relayée, si possible, par un traitement par voie oral (artéméthéroluméfântrine, quinine associée à la clindamycine ou doxycycline) (66).

L'artésunate en intraveineuse est recommandé en 1<sup>ère</sup> intention pour le traitement du paludisme grave à *P. falciparum* chez l'adulte et l'enfant de moins de 15 ans (sans limite inférieure d'âge) (92).

Si l'artésunate n'est pas disponible, l'utilisation de la quinine est possible à tout âge, sous surveillance cardiaque et par perfusion à débit contrôlé.

Tous les dérivés de l'artémisinine agissent par libération de radicaux libres de l'oxygène toxiques sur le développement du parasite et sur sa vacuole nutritive (92). Ils ont une action sur les parasites intra-érythrocytaires et empêchent le développement des stades précoces (anneaux) par une activité parasiticide rapide et puissante. Ils inhibent en quelques heures l'attachement des globules rouges parasités aux globules rouges non parasités (rosettes) et aux cellules endothéliales (cytoadhérence). Les dérivés de l'artémisinine provoquent également un effet de « pitting » ou épépinage splénique qui consiste à débarrasser le globule rouge parasité de son résidu parasitaire mort lorsque celui-ci traverse une structure microcirculatoire de la rate appelée « fente interendothéliale » (93). Le globule rouge est donc nettoyé et reste dans la circulation générale sans subir d'hémolyse. Les dérivés de l'artémisinine induisent une inhibition rapide de la cytoadhérence et une baisse de la parasitémie d'un facteur 10 000 à chaque cycle parasitaire tout en limitant la destruction des globules rouges.

L'artésunate injectable, disponible sous le nom de Malacef® en France depuis 2011, est un dérivé hémisynthétique de l'artémisinine réservé à l'usage hospitalier (92). Il se présente sous forme d'un flacon de poudre contenant 60 mg d'artésunate et d'un flacon de solvant contenant 1 mL d'une solution de bicarbonate de sodium. La solution d'artésunate doit être administrée immédiatement après sa reconstitution ou dans un délai maximum de 6 heures. En France, cette spécialité dispose d'une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) nominative par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) et est destinée au traitement de patients (adultes ou enfants) présentant un accès grave de paludisme à *P. falciparum* conformément aux recommandations de l'OMS (66). En 2015, le traitement par artésunate IV a été le traitement le plus prescrit pour les cas graves (76,7% des cas) (26). Son administration doit suivre le protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) du centre national de référence (CNR) du paludisme de la Pitié-Salpêtrière. La posologie recommandée est de 2,4 mg/kg à 0 heure, 12 heures et 24 heures puis toutes les 24 heures avec une vitesse d'injection de 3 mL/min. Un maximum de 9 doses, soit 7 jours de traitement complet, pourra être administré (tableau 10) (92).

Tableau 10 : Tableau des doses d'artésunate par injection en fonction du poids chez l'adulte (92)

Poids du patient en kg	Dose d'artésunate par injection en mg	Flacons à reconstituer	Volume à injecter en ml	Durée de l'injection
50	120	2	12	4 mn
55	132	3	13,2	4 mn 30
60	144	3	14,4	5 mn
65	156	3	15,6	5 mn 30
70	168	3	16,8	5 mn 30
75	180	3	18	6 mn
80	192	4	19,2	6 mn 30
85	204	4	20,4	6 mn 30
90	216	4	21,6	7 mn
95	228	4	22,8	7 mn 30
100	240	4	24	8 mn
105	252	5	25,2	8 mn 30
110	264	5	26,4	9 mn

L'artésunate est métabolisé en DHA, son métabolite actif principalement responsable de l'activité antipaludique. Le pic de concentration de ce métabolite est atteint en moins de 25 minutes. La demi-vie d'élimination de l'artésunate est courte (30 à 100 minutes) n'entraînant que très peu d'interactions médicamenteuses. L'artésunate IV est majoritairement bien toléré mais peut provoquer des troubles digestifs et plus rarement une neutropénie, une anémie, une hépatite ou des troubles cardiaques (bradycardie, allongement de l'espace QT) (92). Chez 20 à 25% des patients, une anémie hémolytique peut se produire 2 à 3 semaines après l'arrêt du traitement suite à la lyse différée des hématies « pitées » (ou « épépinées ») : plus la parasitémie avant traitement est élevée plus le risque d'hémolyse est élevé (93).

Le traitement par voie IV sera poursuivi tant que la VO ou la sonde gastrique (pour les patients intubés) ne seront pas disponibles. Un relai par VO peut être envisagé après 3 doses

minimum de Malacef®. Ce relais par VO est obligatoire pour tout traitement inférieur à 9 doses de Malacef® afin d'éviter les recrudescences parasitaires tardives. En relais, les traitements recommandés sont des bithérapies contenant un dérivé de l'artémisinine soit l'artémether-luméfántrine ou la dihydroartémisinine-pipéraqúine. L'atovaquone-proguanil ou la méfloquine pourront être envisagés en cas de contre-indication à l'utilisation de la luméfántrine ou de la pipéraqúine. Compte tenu du risque d'hémolyse tardif, un suivi du patient est effectué jusqu'à 1 mois après son hospitalisation comprenant un examen clinique et sanguin, réalisés à J3, J7, J14, J21 et J28 (92).

Si l'artésunate IV n'est pas disponible dans les 2h suivant le diagnostic, un traitement par la quinine par voie IV avec dose de charge (16 mg/kg pendant 4h) doit être débuté (81). Cette dose de charge permet une élimination des plasmodiums et une disparition très rapide de la fièvre (66). Toutefois, en France, l'artésunate n'est pas recommandée chez les enfants (81). Après les 4h de perfusion à dose de charge, la posologie sera diminuée de 24 mg/kg/ jour d'alcaloïdes base, répartie en 3 injections de 8 mg/kg en perfusion lente de 4h chacune, à répéter toutes les 8h (81), pendant 7 jours. Chez l'insuffisant rénal, la posologie sera diminuée de 30 à 50 %. La surveillance de l'administration de la quinine comprend l'évaluation de la tolérance cardiaque (ECG), le contrôle de la glycémie toutes les 4h et le dosage de la quininémie toutes les 24h (81) afin de prévenir les troubles cardiaques, les risques d'hypoglycémie et de séquelles neurologiques.

Lors d'une grossesse, l'artésunate sera préférée à la quinine à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, la quinine comporte un risque d'hypoglycémie récurrent. Au 1<sup>er</sup> trimestre, ce risque est moindre et l'incertitude concernant l'innocuité des dérivés de l'artémisinine est plus grande : la quinine est donc préférée. Compte tenu de la balance bénéfice-risque, le traitement devra se faire immédiatement avec les composés disponibles (92).

#### V. 2. 6. Traitement des accès palustres liés aux autres espèces de *Plasmodium*

La chloroquine reste efficace contre la majorité de ces espèces (66). Elle reste le traitement de référence par voie orale des accès liés à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*, en dehors de rares souches résistantes de *P. vivax* provenant d'Asie du Sud-Est et d'Océanie.

Les posologies en traitement curatif sont les suivants (79) :

- pour les personnes de plus de 60 kg : à J1: 600 mg en une prise puis 300 mg 6h plus tard. A J2 et J3 : 300 mg en une prise par jour à heure fixe.

- entre 10 et 60 kg (adultes et enfants) : à J1 : 10 mg/kg en une prise puis 5 mg/kg 6h plus tard. A J2 et J3 : 5 mg/kg en une prise par jour.

Pour éviter les troubles digestifs la prise de chloroquine devra se faire après un repas. Pour les enfants de moins de 6 ans, les comprimés peuvent être écrasés et mélangés dans un yaourt ou un peu de liquide sucré.

En cas de double parasitisme, notamment si *P. falciparum* est suspecté, il faudra traiter l'accès comme un accès à *P. falciparum*.

La chloroquine n'empêche pas les accès de recrudescence. Seule la primaquine est active sur les hypnozoïtes. La primaquine est une 8-amino-quinoléine efficace contre les formes intra-hépatiques de toutes les espèces de *Plasmodium* (66). Elle est donc toujours associée à un schizonticide sanguin pour le traitement radical du paludisme à *P. vivax* et *P. ovale*.

En France, la primaquine est disponible uniquement en milieu hospitalier et possède une ATU. Elle est administrée par voie orale à une dose de 0,25 mg/kg en une prise par jour (66) pendant 14 jours suite à un accès de recrudescence chez les patients n'envisageant pas de retourner en zone d'endémie (94). Elle est contre-indiquée chez les patients déficients en G6PD (risque d'hémolyse grave) et chez la femme enceinte (94).

### V. 3. Résistance mondiale aux traitements

La pharmacorésistance aux antipaludéens est définie par l'OMS (66) comme « la capacité d'une souche plasmodiale à survivre et/ou à se multiplier malgré l'administration et l'absorption d'un médicament donné à des doses égales ou supérieures à celles qui sont habituellement recommandées mais comprises dans les limites tolérées par le sujet, sous réserve que l'exposition au principe actif soit suffisante au niveau du site d'action ». La résistance aux antipaludéens survient par la sélection de plasmodies porteuses de mutations génétiques leur conférant une sensibilité réduite.

#### V. 3. 1. L'émergence des résistances aux antipaludiques

L'émergence de résistance se produit en 2 phases (95). La 1<sup>ère</sup> phase induit une mutation génétique spontanée qui confère un avantage naturel contre un antipaludique. La 2<sup>ème</sup> phase

correspond à la sélection et à la multiplication de ces mutants sous la pression médicamenteuse. De nombreuses études suggèrent que les souches de *P. falciparum* d'Asie du Sud-Est ont une forte propension à la mutation : les résistances à la chloroquine, à la pyriméthamine, à la méfloquine et plus récemment à l'artémisinine, ont émergé de cette région (96).

La résistance à la chloroquine est imputée à la capacité du parasite d'expulser la chloroquine de ses cellules (97). Chez *P. falciparum*, cette résistance est liée à des mutations au niveau de la protéine PfCRT, une protéine fonctionnant comme un transporteur membranaire au niveau de la vacuole digestive du parasite (98) impliquée dans les flux et la régulation du pH. Le mécanisme d'efflux est 40 à 50 fois plus rapide pour les souches résistantes que pour les souches sensibles (99). La concentration de chloroquine cellulaire restante n'est ainsi plus suffisante pour éviter la détoxification de l'hème et donc pour éliminer les parasites. Ce mécanisme d'efflux accéléré peut également être responsable de résistance envers d'autres quinoléines telles que la quinine, la méfloquine et l'amodiaquine (97).

L'atovaquone n'est plus utilisé seul suite à l'émergence rapide de résistance par des mutations au niveau de son site d'action, le cytochrome b (100). Une seule ou tout au plus deux mutations d'acides aminés au niveau du cytochrome b de *P. falciparum* sont suffisantes pour réduire l'affinité de l'atovaquone à son site de liaison et donc réduire considérablement son efficacité thérapeutique (100).

Les mécanismes de résistance envers l'association sulfadoxine-pyriméthamine, très utilisée en Afrique, résultent de mutations de leur enzyme cible respective, la dihydroptéroate synthase et la dihydrofolate réductase (101). Une seule mutation au niveau de ces enzymes serait nécessaire pour induire une résistance (102).

Ce n'est que très récemment que le gène de résistance de l'artémisinine a été identifié (103). La première forme de résistance fut observée au Cambodge. Aujourd'hui elle s'observe en Thaïlande, au Vietnam et en Myanmar. Des souches de *P. falciparum* provenant du Cambodge, résistantes à l'artémisinine, ont été étudiées. Cela a permis d'identifier le gène responsable de cette résistance : des mutations situées au niveau du locus K13, se situant sur le chromosome 13 de *P. falciparum*, induisent une résistance à l'artémisinine et ses dérivés.

### V. 3. 2. L'expansion des résistances aux antipaludiques

L'administration d'antipaludique à des concentrations subthérapeutiques, pouvant être due à un mauvais dosage du médicament, une mauvaise observance du patient, des interactions

médicamenteuses ou encore à des variations individuelles (mauvaise absorption et/ou métabolisation, élimination trop rapide (diarrhées, vomissements),...) (66), entraîne l'éradication des parasites sensibles mais cette concentration, qui ne permet pas de tuer tous les parasites, permet la sélection des mutants résistants (95). Dans un contexte de forte transmission, cette population de parasites mutants peut facilement s'étendre à d'autres personnes. Pour le cas de la résistance à la chloroquine, la présence de souches résistante en Afrique ne résulte pas d'une mutation mais bien d'une extension progressive des mutants résistants venus d'Asie du Sud-Est (104). Pour diminuer la prévalence de la résistance, la diminution de l'utilisation du traitement mis en cause est recommandée afin de limiter la pression médicamenteuse sélectionnant les souches résistantes mais elle n'est pas toujours possible.

L'expansion des mutants résistants est facilitée par l'utilisation de médicaments à demi-vie longue, comme la chloroquine, la méfloquine ou la pipéraquline qui peuvent persister plusieurs mois dans le sang. En effet, la concentration résiduelle du médicament en fin de traitement fonctionnerait comme un « filtre sélectif », empêchant une nouvelle infestation par les parasites sensibles mais permettant l'infestation par les parasites résistants.

### V. 3. 3. Résistance aux antipaludiques

La résistance aux antipaludéens est attestée pour *P. falciparum*, *P. malariae* et *P. vivax*. Chez *P. falciparum*, la résistance a été observée vis-à-vis presque tous les antipaludéens actuellement utilisés (amodiaquine, chloroquine, méfloquine, quinine et sulfadoxinepyriméthamine) et plus récemment, vis-à-vis des dérivés de l'artémisinine. *P. vivax* est devenu rapidement résistant à la sulfadoxine-pyriméthamine dans de nombreuses régions, la résistance à la chloroquine étant en grande partie confinée à l'Indonésie, à la Papouasie-Nouvelle-Guinée, au Timor-Leste et à d'autres régions de l'Océanie. Il est également fait état d'une résistance au Brésil et au Pérou. *P. vivax* reste cependant sensible à la chloroquine dans la majeure partie de l'Asie du Sud-Est, sur le sous-continent indien, dans la péninsule coréenne, au Moyen-Orient, dans le nord-est de l'Afrique et dans la majeure partie de l'Amérique centrale et de l'Amérique du Sud (66).

La découverte de la chloroquine dans les années 1940 a engendré l'espoir de l'éradication du paludisme (105). Médicament bien toléré et peu coûteux, il a été employé massivement dans le monde entier. Cette utilisation massive a créé une pression médicamenteuse favorisant le développement et la diffusion de parasites résistants à la chloroquine. La résistance de *P.*

*falciparum* envers cette molécule est apparue dans les années 1960 en Colombie et en Asie du Sud-Est (frontière entre la Thaïlande et le Cambodge) puis elle s'est étendue au continent africain. Aujourd'hui son utilisation n'est pratiquement plus possible contre les infestations à *P. falciparum* dans la plupart des régions du monde (souches résistantes en Asie du Sud-Est, au nord de l'Amérique du Sud et en Afrique), mais elle reste néanmoins efficace contre les infestations à *P. ovale* et *P. malariae* (66). Cependant, concernant *P. vivax*, des résistances sont apparues dès 1989 en Papouasie Nouvelle Guinée (66). Aujourd'hui cette résistance à la chloroquine s'étend à l'Asie du Sud-Est, l'Inde et l'Amérique du Sud (106).

L'artémisinine, la molécule la plus efficace actuellement dans le traitement du paludisme et surtout dans le traitement du paludisme à *P. falciparum*, n'échappe pas à ce phénomène. Des cas de résistance ont été rapportés à la frontière entre le Cambodge et la Thaïlande en 2008 (95). Aujourd'hui cette résistance s'étend dans 5 pays de la région du Grand Mékong : Cambodge, Laos, Myanmar, Thaïlande et Vietnam (95). L'OMS a développé des mesures d'urgence en réponse à la résistance à l'artémisinine dans cette région (107). Pour limiter l'extension des plasmodiums résistants, l'OMS a adopté en mai 2007 une résolution consistant à retirer progressivement les monothérapies orales à base d'artémisinine dans les marchés mondiaux (95).

A moyen ou long terme, l'extension de la résistance aux dérivés de l'artémisinine (par dissémination de la souche asiatique ou émergence locale) dans d'autres régions que l'Asie du Sud-Est pourrait justifier une modification des recommandations.

L'existence de résistance croisée (au sein d'une même famille ou pour des molécules présentant un mécanisme d'action identique) tend à compliquer les alternatives thérapeutiques efficaces (105).

Ces mécanismes de résistance sont l'un des obstacles majeurs dans le contrôle de l'endémie palustre, surtout qu'ils concernent pour la plupart *P. falciparum*, responsable des formes les plus graves (105).

Cette résistance peut être évitée ou son apparition longuement différée en associant des antipaludéens dotés de mécanismes d'action différents et en assurant des taux de guérison très élevés grâce à une parfaite observance des bons schémas thérapeutiques (66).

#### V. 4. Traitements pour les régions endémiques dans le monde

L'émergence des résistances a conduit l'OMS à initier en 2011 un plan mondiale de maîtrise de la résistance à l'artémisinine, qui a pour but d'arrêter la propagation des parasites résistants, d'intensifier le suivi et la surveillance pour évaluer la menace de la résistance à l'artémisinine, d'améliorer l'accès aux diagnostics et par conséquent au traitement rationnel avec les CTA et à investir dans la recherche sur la résistance à l'artémisinine (108).

Afin de limiter les mécanismes de résistance, la nouvelle stratégie dans le traitement du paludisme est l'utilisation de combinaisons de médicaments, associant deux médicaments antipaludiques schizonticides de mécanismes d'action différents (105). Les combinaisons sont plus efficaces que les monothérapies (il y a une probabilité moindre que les parasites soient résistants aux deux molécules simultanément) et elles empêchent (ou retardent) l'émergence de résistance. Les dérivés de l'artémisinine sont très intéressants dans les combinaisons médicamenteuses car, en plus d'être très efficaces, ils vont être administrés sur 3 jours uniquement (l'observance est donc favorisée) et vont permettre un contrôle dans l'émergence et l'extension des résistances (81). Ces CTA sont aujourd'hui efficaces à plus de 90% au niveau mondial. Cependant, de rares échecs ont été rapportés depuis 2008 dans la région du Grand Mékong (109) : ces échecs thérapeutiques sont observés dans les régions où il existe déjà une résistance contre la molécule associée au dérivé de l'artémisinine (109). Les dérivés de l'artémisinine (artémisinine, artésunate, artéméther) ont une demi-vie très courte, ce qui laisse peu de temps au parasite de développer des mécanismes de résistance, et ont une activité schizonticide très rapide. Ils vont être associés à une molécule à demi-vie plus longue qui aura pour objectif de détruire les parasites résiduels (méfloquine, luméfantine, amodiaquine) (66).

Depuis 2001, l'OMS recommande les combinaisons médicamenteuses à base d'artémisinine (CTA) comme traitement de 1<sup>ère</sup> intention pour le paludisme simple à *P. falciparum* (95). La chloroquine reste le traitement de choix pour le traitement des accès à *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale* dans les zones sans chloroquino-résistance. Pour les zones présentant des souches résistantes à la chloroquine, les CTA seront utilisés en 1<sup>ère</sup> intention.

Les dernières recommandations de l'OMS pour le traitement du paludisme en zone d'endémie sont les suivantes (66) :

- **Pour un paludisme simple** à *P. falciparum*, le traitement de 1<sup>ère</sup> intention est constitué d'une CTA administrée sur 3 jours. Le choix de la molécule associée au dérivé de l'artémisinine dépendra du niveau de pharmacorésistance à cette molécule : dans les zones

présentant une polypharmacorésistance (Asie de l'Est) les CTA recommandées sont artésunate-méfloquine, artéméther-luméfantrine ou DHA-pipéraquline, dans les régions exemptes de polypharmacorésistance (Afrique) n'importe quelle CTA peut être utilisé y compris l'artésunate-amodiaquine ou l'artésunate-sulfadoxine-pyriméthamine. En 2<sup>ème</sup> intention, une tétracycline (doxycycline ou clindamycine) associée à l'artésunate ou à la quinine peut être administrée pendant une durée de 7 jours. Chez la femme enceinte, la quinine associée à la clindamycine pendant 7 jours est recommandée au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. A partir du 2<sup>ème</sup> trimestre, les CTA ou l'artésunate-clindamycine peuvent être utilisés. Les femmes allaitantes peuvent être traitées par tous les antipaludéens sauf la primaquine et les tétracyclines. Concernant les nourrissons et les jeunes enfants, les CTA sont utilisés en 1<sup>ère</sup> intention en s'assurant de l'exactitude de la dose à administrer. En cas de vomissements, l'artésunate par voie rectale peut être administré.

- **Pour un paludisme grave** à *P. falciparum* chez l'adulte et l'enfant, l'artésunate par voie parentérale est recommandé en 1<sup>ère</sup> intention à une posologie de 2,4 mg/kg en IV à H0, H12 et H24 puis une fois par jour. En cas d'indisponibilité, la quinine (20 mg/kg à H0 en IV puis 10 mg/kg toutes les 8h) ou l'artéméther (3,2 mg/kg en IM à H0 puis 1,6 mg/kg/j) peuvent être utilisés par voie parentérale. L'administration par voie parentérale devra se faire pendant 24h minimum puis le traitement sera relayé par les associations suivantes par voie orale : artéméther-luméfantrine, artésunate-amodiaquine, DHA-pipéraquline, artésunate-sulfadoxine-pyriméthamine, artésunate-clindamycine ou doxycycline.

Concernant les autres espèces de *Plasmodium*, les recommandations sont l'utilisation de la chloroquine (25 mg/kg répartie sur 3 jours), associée à la primaquine (0,25 à 0,5 mg/kg en une prise par jour pendant 14 jours) pour *P. vivax* et *P. ovale* (présence d'hypnozoïtes) afin d'obtenir une guérison radicale, si l'infection a lieu dans une zone chloroquinosensible.

Dans les zones de chloroquinorésistance, les CTA seront préférées et peuvent être associées à la primaquine. Cependant l'association artésunate-pyriméthamine-sulfadoxine n'est plus efficace contre *P. vivax* dans de nombreuses régions.

En cas de carence légère à modérée en G6PD, on administrera 0,75 mg de primaquine/kg une fois par semaine pendant 8 semaines.

Il est à noter que si un voyageur vivant dans une zone exempte de paludisme déclare un accès palustre dans la zone d'endémie, sa prise en charge devra être la même que celle

recommandée localement (12). S'il a malgré tout suivi une chimioprophylaxie, la molécule composant le traitement curatif devra être différent du traitement chimioprophylactique.

## VI. Prévention

Le risque effectif de contracter le paludisme est conditionné par la zone, la durée du séjour, les modalités de séjour, le type d'activité et la période de l'année (110).

Plus de 90% des paludismes d'importation surviennent chez des voyageurs n'ayant pas respecté les recommandations de prévention (lutte contre les piqûres de moustiques et chimioprophylaxie si nécessaire) (81).

Aucun moyen préventif n'assure à lui seul une protection totale. En cas de voyage dans une zone à haut risque de transmission, il faudra donc insister sur la nécessité de suivre une protection contre les piqûres de moustiques associée à une chimioprophylaxie adaptée (26).

### VI. 1. La prophylaxie antivectorielle chez le voyageur

La protection contre les piqûres de moustiques est essentielle pour la prévention du paludisme (81) : sans piqûre de moustique, il n'y a pas de paludisme (111).

La lutte antivectorielle cible les moustiques capables de transmettre le paludisme (112). Pour rappel, les anophèles piquent habituellement entre le coucher et le lever du soleil mais ces comportements ne sont pas toujours respectés. C'est pourquoi il est recommandé de se protéger des piqûres de moustique aussi bien la journée que la nuit (26).

En règle générale, pour les voyages vers des destinations à climat chaud ou tropical, il est recommandé de (26) :

- dormir la nuit sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide
- porter des vêtements légers et couvrants (manches longues, pantalons et chaussures fermés)
- utiliser des vêtements imprégnés d'insecticides en cas de risques de transmission importants
- se protéger contre les piqûres d'insectes (notamment avec des répulsifs sur les parties non couvertes)

De manière globale, différentes méthodes de lutte antivectorielle peuvent être utilisées en fonction de leur cible (larve ou adulte) et de leur action par (115) :

- la réduction du contact hôte-vecteur avec le port de vêtements longs et/ou imprégnés, l'utilisation de répulsifs cutanés, l'usage de pesticides domestiques (aérosols, serpentins), l'utilisation d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide.
- la diminution de la densité vectorielle par la réduction des gîtes larvaires, la lutte contre les larves, l'utilisation de moustiquaires à imprégnation durable, la pulvérisation spatiale et intradomiciliaires.
- la diminution de la longévité des vecteurs par l'utilisation d'insecticides (moustiquaire et pulvérisation spatiale et dans l'habitat)

Trois mesures de protection antivectorielle concernent le voyageur : la moustiquaire imprégnée d'insecticides, la protection vestimentaire avec le port de vêtements imprégnés d'insecticides et les répulsifs cutanés. Ces mesures peuvent être utilisées seules mais sont recommandées en association (81).

#### VI. 1. 1. Les moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII)

La nuit, la meilleure protection est l'utilisation d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide pour dormir (26). Le fait de dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide permet de réduire les contacts avec les moustiques en associant une barrière physique à un effet insecticide et insectifuge. Ces moustiquaires protègent donc la population tout en tuant les moustiques.

Les MII sont considérées par l'OMS comme le meilleur outil de protection individuel contre le paludisme (114).

L'utilisation d'une MII est recommandée pendant le sommeil (nuit, sieste) quel que soit l'âge (81).

Pour les bébés, l'utilisation de moustiquaires imprégnées sur les poussettes ou les berceaux constitue la méthode la plus efficace (26).

Les pyréthrinoïdes sont les seuls insecticides recommandés pour l'imprégnation des moustiquaires en raison de leur rapidité d'action, de leur effet répulsif et insecticide, de leur efficacité à faible dose et de leur innocuité pour l'homme, y compris chez la femme enceinte

(26). Seule la perméthrine est disponible en France pour l'imprégnation des moustiquaires (26). Les MII sont disponibles en pharmacie ou dans des magasins spécialisés. Il existe également des kits d'imprégnation pour imprégner ou réimprégner soi-même sa moustiquaire (26) par pulvérisation (spray) ou par trempage dans une solution de perméthrine. L'imprégnation doit se faire dans un endroit aéré (113).

La durée d'efficacité d'une MII varie de 6 à 12 mois en fonction de la fréquence de lavage (115) mais on trouve de plus en plus fréquemment des moustiquaires efficaces pendant plusieurs années (81).

#### VI. 1. 2. La protection vestimentaire

Le port de vêtements couvrants et amples (pantalons, chemises manches longues, chaussettes) à partir du coucher du soleil assure une efficacité incomplète (81). C'est pourquoi il est nécessaire de les imprégner d'un insecticide pour réduire significativement le risque de piqûre (116). L'imprégnation des vêtements par la perméthrine est recommandée chez l'enfant comme chez l'adulte. D'autres tissus, tels que les toiles de tente ou les rideaux peuvent être imprégnés. La durée d'efficacité de l'imprégnation est de l'ordre de 5 lavages (81).

#### VI. 1. 3. Les répulsifs cutanés

Sur les parties découvertes, un répulsif anti-moustique doit être appliqué.

Un répulsif est une substance qui induit chez l'arthropode un mouvement de retrait (113). Ainsi, les répulsifs cutanés, qu'ils soient de synthèse ou naturel, ne tuent pas les arthropodes mais modifient leur perception olfactive vis-à-vis de leur hôte limitant ainsi le contact homme-vecteur (113). L'utilisation de répulsifs cutanés est recommandée pour se protéger des piqûres en journée et en soirée (26).

Les applications doivent être privilégiées le matin et le soir, périodes d'activité maximum des moustiques vecteurs. La durée de la protection varie de 4 à 8h selon la molécule, sa concentration et les conditions d'utilisation (notamment la transpiration, l'humidité ambiante) (26). En cas d'utilisation de crème solaire, l'application du répulsif doit se faire après 20 minutes (26). Son application doit être renouvelée après une baignade.

Ces répulsifs cutanés ne doivent pas être ingérés, ni appliqués sur les muqueuses ou sur des lésions cutanées. Si des lésions cutanées localisées sont présentes, il faudra rincer la peau dès

la fin de l'exposition. En cas de lésions cutanées étendues, il faudra privilégier l'utilisation de vêtements imprégnés (113). Chez les enfants ils ne doivent pas être appliqués sur les mains, les paupières et les lèvres. Ils doivent être appliqués sur la plus petite surface de peau découverte non lésée (116).

Les recommandations générales sur l'usage des répulsifs sont les suivantes (113) :

- adapter le rythme des applications à l'activité des personnes et à celle des vecteurs présent dans la région
- appliquer sur la peau saine et découverte
- ne pas pulvériser directement sur le visage (irritation oculaire) mais sur les mains puis appliquer sur le visage mais pas sur les yeux ni les lèvres
- rincer les zones enduites de répulsifs avant le sommeil pour éviter l'irritation cutanée par macération dans les plis
- chez l'enfant, le répulsif doit être appliqué par un adulte et ne doit pas être appliqué sur les mains
- ne pas manipuler de lentilles de contact après application d'un répulsif (irritation du produit et possible altération des lentilles notamment par le diéthyltoluamide (DEET))

Le DEET, l'icaridine, l'IR 3535 et le citriodiol peuvent être utilisés sans crainte dans des conditions normales d'utilisation car leur innocuité et leur efficacité ont été démontrées dans le cadre de la réglementation européenne biocide (directive 98/8/CE) (113).

Les quatre principes actifs suivants ont une efficacité contre les piqûres d'anophèles, sur le terrain, pendant au moins 6h s'ils sont utilisés à des concentrations suffisantes (81) :

- le diéthyltoluamide (DEET), à une concentration de 20 à 50%
- l'éthyl-butyl-acetyl-amino-propionate (IR 3535), à une concentration de plus de 20%
- l'icaridine (KBR 3023 ou picaridine), à une concentration de plus de 20%
- le p-menthane-3,8 diol (citriodiol), à une concentration de plus de 20%

Le DEET, mis sur le marché en 1957, est le répulsif cutané de référence. La concentration minimale efficace en DEET contre les piqûres d'anophèles est de 30% (26). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont une irritation cutanée ou oculaire. Des effets indésirables neurologiques chez l'enfant ont été décrits mais cela reste exceptionnel et serait lié à un mésusage (fréquence d'application trop rapprochée et/ou application sur une surface

trop grande) (117). De plus, ces résultats n'ont pas permis d'établir un lien de cause à effet entre l'utilisation du DEET et la survenue de convulsion (111).

Par mesure de précaution, il est déconseillé en cas d'antécédents de convulsions et chez les enfants de 30 mois à 12 ans à des concentrations de plus de 35%. En cas de fort risque de contracter le paludisme, le HCSP recommande toutefois son utilisation dès 2 mois à une concentration de 30% à une application par jour associée au port de vêtements imprégnés (116). Il peut également être agressif sur certaines matières : il peut dissoudre les verres de montres, les vernis et les filtres solaires (diminution d'environ un tiers de l'indice de protection). En cas d'utilisation concomitante d'une protection solaire, le DEET doit s'appliquer en second (111).

Toutefois, après plus de 40 ans d'utilisation et plus de 8 milliards d'applications humaines, le profil de sécurité du DEET est confirmé (111).

L'icaridine, un dérivé de la pipéridine, a l'avantage d'être sans odeur et de ne pas détériorer les objets en plastique, contrairement au DEET (117).

L'IR 3535 est un analogue de l'alanine. Il est utilisé en tant que répulsif simple, lorsqu'il n'y a pas d'enjeu de prévention d'infections graves (117).

Le citriodiol est un dérivé de l'Eucalyptus citriodora (116). Malgré l'absence de notification d'effets indésirables de 1999 à 2006 alors qu'il était recommandé à cette époque chez les femmes enceintes et les enfants dès 3 mois (116), son utilisation n'est aujourd'hui plus recommandée chez la femme enceinte en raison d'un recul d'utilisation faible (117).

Ces insecticides sont bien tolérés dans des conditions normales d'utilisation. Ils ne sont cependant pas recommandés chez les enfants de moins de 30 mois par le risque de toxicité cérébrale due à l'immaturité de la barrière hématoencéphalique. Cependant, il faut évaluer le rapport bénéfice/risque pour les enfants de moins de 30 mois présentant un risque majeur de contracter le paludisme : pour un séjour bref et risqué l'utilisation du DEET à une concentration inférieure à 30% dès l'âge de 2 mois (recommandations du CDC) peut être envisagée (81).

Les répulsifs ne doivent pas être appliqués sur les seins chez la femme allaitante (113). Chez la femme enceinte, l'utilisation de répulsifs peut se faire sans risque aux concentrations minimales efficaces soit : le DEET à 30%, l'IR 3535 de 20 à 35% et l'icaridine à 20%.

Pour les enfants, les recommandations du Groupe de pédiatrie tropicale sont les suivantes (116) :

- Enfants de 6 à 12 mois : utilisation du citriodiol de 20 à 30% ou du DEET (en cas de risque élevé de transmission vectorielle) de 20 à 30% à la fréquence d'une application par jour.

- Enfants de 12 à 24 mois : en plus des deux molécules précédentes, l'IR 3535 à 20% peut être utilisé. Les répulsifs peuvent être appliqués deux fois par jour.

- Enfants de 24 mois à 12 ans : utilisation du citriodiol de 20 à 50% ou de l'IR 3535 de 20 à 35% ou du DEET de 20 à 30% ou de l'icaridine de 20 à 30%, à hauteur de deux applications par jour maximum.

- Enfants de plus de 12 ans : en plus des molécules citées précédemment, ils peuvent utiliser le DEET à une concentration de 50%. Les répulsifs peuvent être appliqués trois fois par jour.

Pour éviter toute ingestion, l'application du produit doit se faire par un adulte (26).

Chez l'adulte, ces répulsifs peuvent être utilisés à des concentrations supérieures (citriodiol de 30 à 50%, DEET de 30 à 50%, IR 3535 de 20 à 35%) (81).

Le tableau 11 résume la concentration et le nombre d'application recommandés en fonction des molécules et du profil des utilisateurs.

Tableau 11 : Répulsifs pour la protection contre les piqûres d'arthropodes : composition, nom commercial, présentation et mode d'utilisation (26)

Substance active et concentration	Nom commercial et présentation du produit (liste non exhaustive, donnée à titre indicatif et ne constituant pas une recommandation officielle des produits)	Nombre maximal d'application(s) quotidienne(s)				
		À partir de 6 mois et tant que l'enfant ne marche pas	Dès que l'enfant marche et jusqu'à 24 mois	> 24 mois à 12 ans	> 12 ans	Femmes enceintes
DEET <sup>2,3</sup> (N1,N-diéthyl-m-toluamide)	20% Derm'Alpes King <sup>®</sup> gel insectifuge	1	2	2	3	3
	30 à 50% Biovectrol <sup>®</sup> Tropic 2 ; 50% (en instruction) Bushman <sup>®</sup> répulsif (roll-on-gel, dry-gel ou atomiseur) 34% (en instruction) Care Plus <sup>®</sup> anti-insect DEET, spray 50% ; (en instruction) Care Plus <sup>®</sup> anti-insect DEET Spray 40% ; (en instruction) Derm'Alpes King <sup>®</sup> Lotion -ou Spray- insectifuge 34% ; (en instruction) Insect Écran <sup>®</sup> zones infestées adultes (spray 50%) dispose d'une AMM Moustifluid <sup>®</sup> zones à hauts risques (spray), 30% (en instruction) Répulsif Anti-moustiques corporel Spring <sup>®</sup> , 30% ; dispose d'une AMM Ultrathon <sup>®</sup> répulsif insectes 34% (crème ou spray) (en instruction) Verotex <sup>®</sup> Antimoustique, 30% ; dispose d'une AMM			Utilisable uniquement si risque de maladie vectorielle.  Posologie en fonction des préconisations du fabricant	Posologie en fonction des préconisations du fabricant	Utilisable uniquement si risque de maladie vectorielle.  Posologie en fonction des préconisations du fabricant

<b>IR3535<sup>4</sup></b> <b>(N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle)</b>	20%	Apaisyl® répulsif moustique	1	2	2	3	3
		Aptonia® spray antimoustique					
		Biovectrol® Famille					
		Cinq sur Cinq® famille					
		Flash frais anti moustique Quies®					
		Kapo® répulsif corporel (spray)					
		Labell® Spray répulsif anti-moustiques					
		Marie Rose® spray Anti-moustique 2en1					
		Marie Rose® spray répulsif antimoustique 8h					
		Medicels® Spray répulsif anti-moustiques					
		Moustifluid® lotion zone tempérée					
		Moustifluid® jeunes enfants					
		Moustifluid® lingettes					
		Moustikill® spray antimoustique					
		Moustikologne® haute tolérance (lotion)					
		Moustirol® antimoustiques					
		Parazeet® Zones Tropicales Peaux Sensibles					
		Picso® anti-moustiques					
		PicSun Antimoustiques					
		Prebutix® lait corporel répulsif					
Pyrel® lotion anti-moustiques							
SagaCaraïbes®							
Tropic lotion repulsive insectes piqueurs							
Vapo Les Botaniques® insectes (spray)							
Vendome® adultes (spray)							
Vulcano® spray anti moustiques							
25%	Akipik® lotion anti insectes						
	Cinq sur Cinq® zones tempérées (lotion)						
	Cinq sur Cinq Tropic enfants (lotion)						
	Manouka® lotion (ou roll-on) zone tropicale						
	Moustifluid® lotion haute protection zones tropicales et à risques						
	Prébutix® gel roll'on répulsif extrême zones tropicales						
	Prébutix® lotion répulsive zone Europe (spray, roll-on)						
Steripan® Anti-moustiques							
30%	Bouclier Insect® spray						
	Medicels® Spray répulsif anti-moustiques tropique						
	Moustifluid® zone tropicale et à risque lotion haute protection						
	Moustifluid® kit de protection extrême						
Stopiq® bouclier extrême							
35%	Cinq sur Cinq®Tropic (lotion)				2	3	

KBR3023 <sup>1</sup> (Carboxylate de Sec-butyl 2-(2-hydroxyéthyl) pipéridine-1 / Icaridine)	20%	Apaisyl <sup>®</sup> répulsif moustiques haute protection Autan <sup>®</sup> Protection Plus lotion, Autan <sup>®</sup> active spray Centaura <sup>®</sup> (spray) Doctan <sup>®</sup> classique Insect écran <sup>®</sup> familles Insect Free <sup>®</sup> Moskito guard <sup>®</sup> (spray, lingettes) Répuls <sup>®</sup> Total <sup>®</sup> (émulsion) Skin2P Body <sup>®</sup>			2	3	3
	25%	Doctan <sup>®</sup> ultra Insect Ecran <sup>®</sup> spécial tropiques (spray) Moustikologue <sup>®</sup> special zones infestées (lotion) Moustidose <sup>®</sup> lait répulsif famille (lait) Moustikologue <sup>®</sup> protection extrême (lotion) Prebutix <sup>®</sup> , lotion répulsive spécial voyageurs			2	3	
PMDRBO <sup>1</sup> (mélange de cis- et trans-p- menthane-3,8 diol) ou 2-Hydroxy- $\alpha,\alpha,\alpha$ ,4- triméthylcy- clohexaneméthanol	19 à 20%	Anti-pique Pureessentiel <sup>®</sup> (spray) Biovectrol <sup>®</sup> naturel (spray) Mousticare <sup>®</sup> spray peau, spray famille, lingettes répulsives Orphea <sup>®</sup> antimoustique (lotion et spray) Phytosun aroms <sup>®</sup> répulsif moustiques (spray)	1	2	2	3	
	25%	Mosi-guard <sup>®</sup> naturel (spray et stick) Mousticare <sup>®</sup> zones infestées (spray) Spray peau Penn'ty <sup>®</sup> Bio (dosé à 50 %)	1	2	2	3	

<sup>1</sup> Disponible sur <http://www.medecine-voyages.fr/publications/ppavtextecourl.pdf>

<sup>2</sup> En cas d'exposition aux anophèles vecteurs des Plasmodium, agents du paludisme, la concentration minimale efficace de DEET est de 30%.

<sup>3</sup> Le DEET a fait l'objet d'une évaluation au niveau européen et cette substance a été autorisée au 1<sup>er</sup> août 2012, avec une restriction d'usage émise chez l'enfant de moins de 2 ans. Cependant, en cas de risque élevé de transmission d'une maladie vectorielle, il est utilisable sur une période courte en respectant scrupuleusement le nombre d'applications maximum admis et les conditions pratiques d'usage chez l'enfant.

<sup>4</sup> La substance IR3535 a été autorisée au plan européen au 1<sup>er</sup> novembre 2015 et les produits qui en contiennent doivent désormais demander une AMM. Les substances picaridine et PMDRBO sont en cours d'évaluation au niveau européen.

#### VI. 1. 4. Autres mesures de protections

Les mesures d'appoint efficace contre le moustique sont (113) :

- l'utilisation ponctuelle d'insecticides en aérosols atmosphériques
- la diffusion en continue d'un insecticide sous forme de plaquettes chauffantes ou de liquide dans un diffuseur électrique
- l'utilisation de serpents fumigènes à usage extérieur et de courte durée
- la ventilation (climatisation)

La climatisation d'une pièce close diminue l'activité du moustique en perturbant leur vol. Pour être efficace, elle doit être associée à l'utilisation d'une moustiquaire imprégnée ou à la diffusion atmosphérique d'un insecticide (81).

La diffusion en continue d'insecticide a une efficacité variable en fonction de l'aération de la pièce (81).

Les insecticides d'ambiance commercialisés en France sont des pyréthrinoïdes de synthèse ou des carbamates : ils induisent un effet létal immédiat sur l'arthropode (113).

Ces mesures d'appoint répertoriées dans le tableau 12 ne doivent pas être utilisées seules. Ils doivent être utilisés en complément des trois mesures citées précédemment pour une protection optimale contre les piqûres.

Tableau 12 : Efficacité relative des moyens de prévention disponibles contre les piqûres de moustiques (26)

Maladies potentiellement transmises	Genres de moustiques vecteurs potentiels	
	Anopheles et Culex <i>Piquent souvent la nuit</i>	Aedes <i>Piquent souvent le jour</i>
	Paludisme, Filarioses, Arboviroses	Arboviroses (Dengue et Chikungunya) Filarioses
Moustiquaire imprégnée ou non, de berceau, de poussette... pour un enfant avant l'âge de la marche	++++	++++
Moustiquaire imprégnée d'insecticide	++++	++
Moustiquaires grillagées aux fenêtres et portes	+++	+++
Répulsifs cutanés	+++	+++
Vêtements imprégnés d'insecticide	++	++
Diffuseur électrique d'insecticide (à l'intérieur)	++	++
Raquettes électriques	+	++
Pulvérisation intra-domiciliaire de « bombes » insecticides (disponibles dans le commerce)	+	+
Climatisation	+	+
Ventilation	+	+
Serpentin fumigène (extérieur)	+	+

Il est également fortement recommandé de ne pas utiliser les bracelets antimoustiques, les huiles essentielles (ex : citronnelle qui n'induit que 20 minutes de protection maximum), les appareils sonores à ultrasons, la vitamine B1 orale, l'homéopathie, les raquettes électriques ou encore les rubans ou papiers autocollants gluants sans insecticide, qui ont démontré une efficacité limitée voire nulle (81).

Il faut éviter les fumigènes chez les personnes présentant une pathologie pulmonaire (asthme) (113).

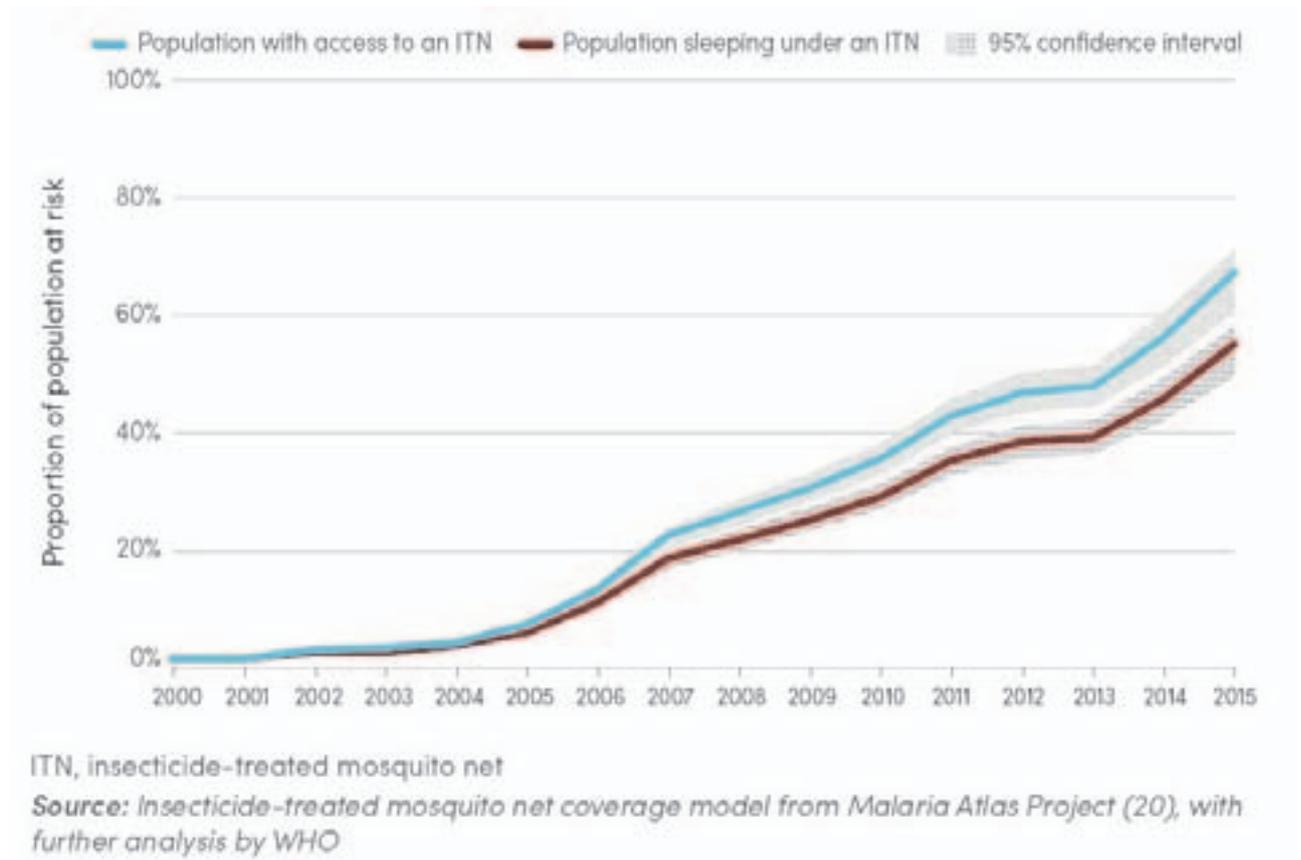
## VI. 2. Protections des habitants en zone d'endémie

En zone d'endémie, quand la couverture de la lutte antivectorielle est assez large, elle permet de réduire ou d'interrompre la transmission du paludisme (112). Ces méthodes de lutte ont pour but de diminuer le contact homme-vecteur par l'utilisation de répulsifs (vus précédemment) ou de moustiquaires à imprégnation durable (MID), mais également de réduire la densité de moustique (114). Pour cela, les pulvérisations intra-domiciliaires (PID) et la lutte antilarvaire avec l'éradication de gîte larvaires sont très importantes (112).

### VI. 2. 1. Moustiquaires à imprégnation durable (MID)

Ces moustiquaires sont largement distribuées à la population locale car elles ne nécessitent pas de réimprégnation régulière, contrairement aux MII. Les MID sont conçues pour résister à au moins 20 lavages et ont une durée de vie de 3 ans en moyenne (115). Les MID recommandées par l'OMS sont uniquement imprégnées de pyréthriinoïdes, substances insecticides et insectifuges. Entre 2000 et 2015, plus d'un milliard de MID ont été livrées dans les pays d'endémie palustre, contribuant à la chute de l'incidence du paludisme par réduction voire interruption de la transmission du paludisme dans les populations qui les utilisent (112). En effet, ces MID, en plus de protéger le dormeur, protègent également la communauté par un effet de masse si elles sont utilisées avec une couverture d'au moins 80% dans la population (111). En Afrique subsaharienne, la proportion de la population dormant sous une MID est passée de moins de 2% en 2000 à 55% en 2015 (figure 34) (12). Même si ces chiffres sont encourageants, cela reste néanmoins insuffisant pour combattre efficacement le paludisme.

Figure 34 : Proportion de la population à risque ayant accès aux MID et proportion de la population dormant sous une MID, en Afrique subsaharienne, de 2000 à 2015 (12)



Des rideaux imprégnés installés aux ouvertures (portes, fenêtres) peuvent être utilisés en complément des MID (113).

## VI. 2. 2. Pulvérisations intra-domiciliaires (PID)

La PID consiste à pulvériser une dose efficace d'insecticide à effet rémanent prolongé, en général une à deux fois par an (112). La fréquence du traitement par PID dépend de la durée de rémanence de l'insecticide au dosage utilisé, du type de surface pulvérisé, de la saison et des conditions climatiques (humidité). Les maisons doivent être pulvérisées juste avant les périodes de fortes transmissions (115).

L'insecticide est pulvérisé sur les murs et sur les plafonds intérieurs des habitations où les vecteurs du paludisme sont susceptibles de se poser après leur repas sanguin (115). En effet,

le moustique entre dans les habitations tous les 2-3 jours pour se nourrir, augmentant ainsi le risque de se faire tuer (117).

Le système OMS de l'évaluation des pesticides (WHOPES) recommande pour la PID 15 composés insecticides appartenant à 4 classes chimiques soit (117) :

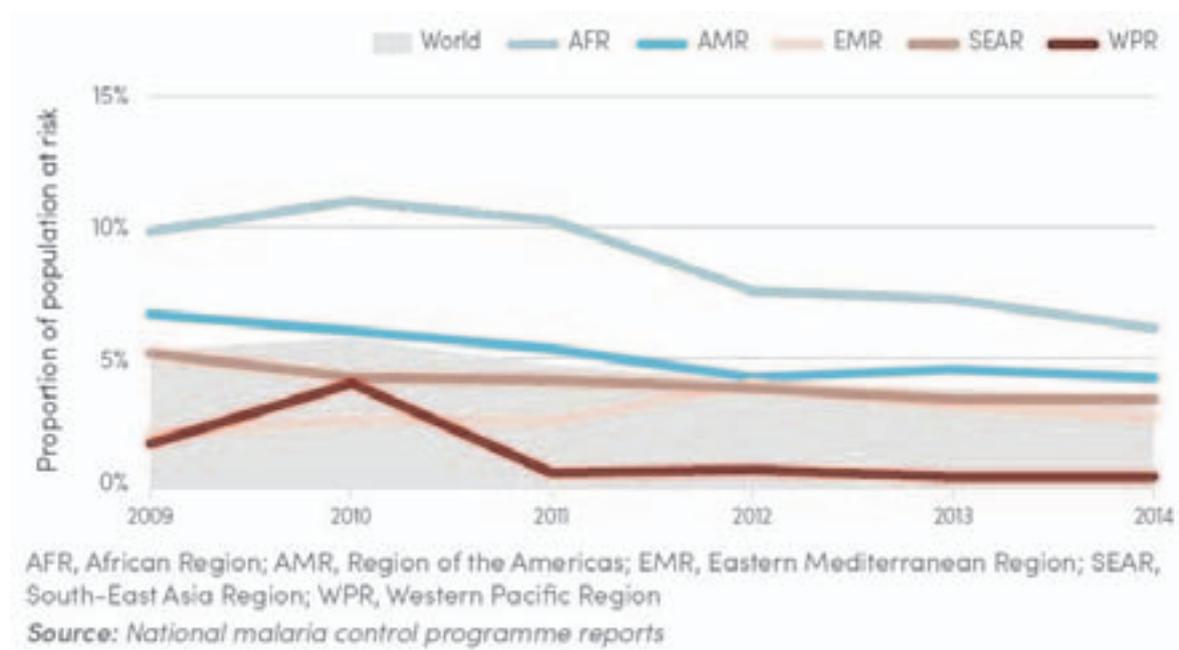
- les organochlorés ( dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT))
- les organophosphorés (fenitrothion, diazinon, malathion)
- les carbamates (bendiocarb, propoxur)
- les pyréthriinoïdes (cyperméthrine, bifenthrine, deltaméthrine)

Ces insecticides induisent un effet knock-down, qui assomme le moustique induisant une incoordination des mouvements, suivie d'une paralysie du moustique puis de sa mort (113).

Le DDT est progressivement remplacé par des insecticides moins toxiques pour l'environnement comme le malathion, le bendiocarb ou la deltaméthrine (116).

Pour une protection efficace de la population, la PID doit rester efficace pendant toutes les périodes de transmission du paludisme (114). On estime que 116 millions de personnes (soit 3,4 % de la population à risque dans le monde) étaient protégées par cette méthode en 2014 (figure 35) (12).

Figure 35 : Proportion de la population à risque protégée par la PID en fonction des régions OMS, de 2009 à 2014 (12)



Cette protection est en baisse par rapport à 2010, où 5,7% de la population mondiale était protégée. Cela s'explique par la pulvérisation d'insecticides n'appartenant pas à la classe des pyréthroïdes (pour limiter les phénomènes de résistance) plus chers que ces derniers ainsi que par l'utilisation à plus grande échelle des MID (12).

Les programmes nationaux de lutte antipaludique doivent sélectionner les insecticides pour une zone donnée en fonction de l'efficacité résiduelle du produit, de son coût, de son innocuité et du type de surface à pulvériser ainsi que des dernières informations sur la résistance aux insecticides (112).

### VI. 2. 3. Gestion des gîtes larvaires

Quatre moyens sont disponibles pour réduire la proportion de gîtes larvaires (114) :

- la lutte chimique, qui est le moyen le plus utilisé, par l'utilisation d'insecticides ou de larvicides chimiques (organophosphates, régulateurs de croissance) dans ces gîtes larvaires.
- l'aménagement de l'environnement par des travaux de drainage et l'hygiène domestique pour limiter la formation d'eaux stagnantes.
- la lutte biologique par l'introduction de prédateurs du moustique (poissons larvivores) ou de bactéries entomopathogènes, des larvicides naturels, comme *Bacillus thuringiensis israelensis* ou *B. sphaericus* dans les plans d'eau (115).
- la lutte génétique par l'introduction de mâles stériles dans l'environnement induisant, après la reproduction, la ponte d'œufs non fécondés par la femelle.

Un traitement spatial des gîtes larvaires peut se faire à l'aide d'un véhicule pulvérisateur qui peut couvrir rapidement une large zone : les moustiques sont tués par contact avec l'insecticide dans l'air. Ce traitement spatial se fait quand la densité du vecteur doit être réduite rapidement dans le but de contrôler l'épidémie, donc uniquement dans des zones de forte densité où l'épidémie est sévère (115).

Les régulateurs de croissance des insectes peuvent affecter d'autres arthropodes, c'est pourquoi ils ne peuvent pas être utilisés dans des sites présentant une forte population d'arthropodes. Les insecticides microbiens naturels ont une action spécifique sur les larves du moustique mais leur faible persistance dans l'environnement nécessite des re-traitements fréquents du site. L'intervalle de re-traitement est de 7 à 10 jours pour les larvicides

chimiques et bactériens. Il peut être plus long si l'eau est propre. Les régulateurs de croissance persistent plus longtemps. Il faut toutefois faire attention à ne pas dépasser les dosages recommandés dans l'eau utilisée par l'Homme (115).

Les organochlorés ne sont pas recommandés en tant que larvicide du fait de leur persistance dans l'environnement. Les pyréthriinoïdes ne sont également pas recommandés car ils affectent d'autres arthropodes du fait de leur large spectre d'action et pourraient favoriser la sélection de larves résistantes aux pyréthriinoïdes (115).

### VI. 3. Résistance des vecteurs aux insecticides

Quand un insecticide est utilisé de façon intense, à grande échelle et pendant une période prolongée, les moustiques développent un phénomène de résistance contre cet insecticide (118).

L'augmentation importante de l'utilisation d'insecticides dans la lutte antivectorielle au cours de la dernière décennie a eu pour conséquence d'accroître la résistance des vecteurs du paludisme en raison de la pression sélective exercée sur les gènes de la résistance (118).

Chez les moustiques du genre *Anopheles*, ce phénomène de résistance touche près des 2/3 des pays où la transmission persiste. Il est observé dans 64 pays (Inde, Afrique) et concerne toutes les principales espèces de vecteurs et toutes les classes d'insecticides. Dans certaines régions, la résistance peut toucher les 4 classes d'insecticides impliquées dans la lutte vectorielle (118). La résistance aux pyréthriinoïdes semble la plus communément répandue (118).

Le principal facteur à l'origine de cette résistance est l'utilisation prépondérante des pyréthriinoïdes dans la lutte antivectorielle (moustiquaires et PID) par rapport aux autres classes d'insecticides. L'usage d'insecticides dans l'agriculture semblerait également avoir contribué à l'apparition de moustiques résistants dans les régions endémiques (118).

Aujourd'hui, la résistance croissante des vecteurs aux pyréthriinoïdes met en péril la lutte mondiale antipalustre (118).

L'Inde et les pays de l'Afrique subsaharienne sont des régions qui suscitent la plus haute inquiétude en raison des nombreux rapports faisant état de la résistance, qui s'étend parfois à toutes les classes d'insecticides, et du niveau élevé de transmission de la maladie (118).

Les deux principaux mécanismes de résistance sont la résistance métabolique et la résistance du site cible.

La résistance métabolique est produite par une modification des systèmes enzymatiques qui détoxifient normalement les substances étrangères dans l'organisme de l'insecte : l'insecticide est détoxifié beaucoup plus rapidement que d'ordinaire ce qui l'empêche d'atteindre le site d'action auquel il est destiné.

La résistance du site cible survient quand la molécule normalement attaquée par l'insecticide est altérée, de sorte que l'insecticide ne peut plus se lier efficacement à elle. L'insecte résistant n'est alors pas ou alors moins affecté par l'insecticide.

Le gène responsable de la résistance sur le site cible (canal sodium pour le DDT et les pyréthriinoïdes) est appelé kdr (*knock-down resistance*). Ce gène fut découvert suite à la détection d'un niveau élevé de résistance aux pyréthriinoïdes chez *A. gambiae* en Côte d'Ivoire et au Bénin (115). Des tests biomoléculaires ont permis de mettre en évidence ce gène kdr chez les moustiques résistants. De plus, il a été démontré que les moustiques résistants remplaçaient les moustiques sauvages (115). Des résistances aux organophosphorés et aux carbamates ont également été mises en évidence en Afrique de l'Ouest chez *A. gambiae* (119).

Le phénomène de résistance croisée entre des insecticides qui ont le même mode d'action pour tuer les moustiques constitue une complication supplémentaire (ex : résistance croisée entre pyréthriinoïdes et DDT) (118).

On estime qu'avec leur couverture actuelle, les MID et les PID ont permis d'éviter chaque année 220 000 décès d'enfants de moins de 5 ans en Afrique. Si les pyréthriinoïdes venaient à perdre leur efficacité, plus de 55% des résultats de la lutte antivectorielle disparaîtraient ce qui aboutirait à environ 120 000 décès supplémentaires (118).

Des stratégies sur la gestion de la résistance aux insecticides (GRI) sont proposées par l'OMS afin de limiter l'expansion du gène de la résistance, avant que celui-ci ne devienne courant et donc stable chez les vecteurs (118).

Ainsi, plusieurs méthodes de GRI sont possibles (118):

- la rotation d'insecticides : deux classes d'insecticides avec des modes d'actions différents sont utilisées en alternance, d'une année à l'autre
- les combinaisons d'intervention par l'utilisation conjointe des MID et de la PID

- les pulvérisations en mosaïques qui consistent à utiliser un insecticide différent pour chaque zone à traiter.

Les futures stratégies consisteraient à développer des produits issus d'un mélange contenant aux moins deux insecticides de classes différentes, à l'image des CTA dans le traitement du paludisme.

Ces différentes méthodes ont pour but de supprimer la pression sélective exercée par l'insecticide, d'inverser la résistance des vecteurs afin de permettre la réintroduction de l'insecticide d'origine, avec de nouvelles précautions quant à son utilisation pour éviter une possible réémergence de résistance (118).

#### VI. 4. Chimio prophylaxie du voyageur

Toute fièvre au retour des tropiques, quels que soient les symptômes associés, doit être considérée a priori comme pouvant être d'origine palustre et nécessite une consultation en urgence. Environ 3% des paludismes à *P. falciparum* sont encore observés au-delà des habituels deux mois suivant le retour (26).

L'objectif de la chimio prophylaxie est de prévenir les accès de primo invasion de toutes les espèces de *Plasmodium* mais surtout de prévenir les risques d'infections à *P. falciparum* d'évolution fatale. Cependant elle ne peut empêcher les rechutes tardives dues à *P. vivax* et *P. ovale*. Les mesures de protection antivectorielle physiques et chimiques doivent malgré tout être respectées (26).

Quel que soit l'antipaludique choisi, il ne peut être délivré que sur ordonnance et sa prescription doit être personnalisée.

Le choix d'une chimio prophylaxie doit tenir compte (26) :

- des zones visitées (présence ou non de résistance aux médicaments antipaludiques)
- de l'intensité de la transmission
- des conditions, de la durée et de la période de séjour
- de l'âge et du poids du voyageur
- de ses antécédents pathologiques
- d'une possibilité d'interaction avec d'autres médicaments
- d'une précédente intolérance à un antipaludique

- d'une grossesse (envisagée ou en cours)
- de l'évaluation de l'observance en fonction des modalités de prise
- des capacités financières du voyageur

Aucune chimioprophylaxie n'est efficace à 100% : la survenue de fièvre au retour d'un pays touché par le paludisme doit toujours faire penser à un paludisme même après une bonne observance chimioprophylactique (81).

#### VI. 4. 1. Schémas prophylactiques en fonction des zones

La classification de l'OMS classe les zones impaludées en 3 groupes en fonction de leur résistance à la chloroquine (120) :

- groupe 1 : zone chloroquino-sensible, sans résistance à la chloroquine soit l'Amérique centrale, Haïti et la République Dominicaine.
- groupe 2 : zone de chloroquino-résistance isolée soit le Sri Lanka et une partie de l'Inde.
- groupe 3 : zone de chloroquino-résistance élevée et risque de multirésistance soit tous les pays d'Afrique sub-saharienne, Madagascar, le bassin amazonien et l'Asie du Sud-Est.

Le groupe 0 représente les zones sans transmission de paludisme donc sans chimioprophylaxie nécessaire (110).

La mise à jour de ces groupes est publiée chaque année par l'INVS dans le Bulletin épidémiologique hebdomadaire des recommandations sanitaires destinées aux voyageurs (26).

Mais aujourd'hui, cette classification par groupe n'est plus utilisée dans les recommandations de chimioprophylaxie du fait de l'émergence de résistance propre à certains pays. Le HCSP (110) et le BEH 2016 pour les recommandations sanitaires des voyageurs (26) émettent désormais les recommandations de chimioprophylaxie par pays. Cependant l'identification du pays de destination n'est pas suffisante : il faut tenir compte de la région visitée, de la saison ainsi que des conditions de séjour.

Globalement, il n'y pas de transmission du paludisme dans les grandes villes du Proche et du Moyen-Orient, d'Asie (sauf l'Inde) et d'Amérique du Sud (excepté en Amazonie). Le paludisme ne se transmet pas au-dessus de 1500 mètres d'altitude en Afrique et de 2500 mètres en Amérique ou en Asie (26).

Lors de séjour dans certains pays où la transmission du paludisme est sporadique et à condition de pouvoir consulter en urgence en cas de fièvre durant le séjour et les deux mois qui suivent le retour, il est admissible, après discussion avec un médecin spécialisé, de ne pas prendre de chimioprophylaxie (81). Pour toutes les autres destinations, la chimioprophylaxie est toujours nécessaire.

Pour un séjour supérieur ou égal à 7 jours ou pour les séjours inférieurs à 7 jours en zone de transmission élevée, une chimioprophylaxie est toujours nécessaire (26). Pour les séjours inférieurs à 7 jours dans une zone à faible risque de transmission, la chimioprophylaxie n'est pas indispensable à condition de respecter scrupuleusement les règles de protection antimoustique et de pouvoir consulter en cas de fièvre, durant les mois suivant le retour (26).

Pour les séjours inférieurs à 3 mois, la chimioprophylaxie doit être maintenue pour tous les sujets pendant la durée du séjour et au retour (81).

Aucune chimioprophylaxie n'est aujourd'hui complètement efficace. La survenue d'un paludisme doit toujours être envisagée au retour d'un pays intertropical, même après une chimioprophylaxie bien conduite (81).

#### VI. 4. 2. Médicaments proposés en France pour une chimioprophylaxie du paludisme

En France, les 5 médicaments disponibles pour la chimioprophylaxie du paludisme sont la chloroquine, la chloroquine-proguanil, l'atovaquone-proguanil, la méfloquine et la doxycycline. Le schéma prophylactique est différent en fonction des médicaments utilisés et est indiqué dans le tableau 13 publié dans le BEH 2016 (26).

Tableau 13 : Médicaments utilisables pour la chimioprophylaxie du paludisme chez l'enfant et l'adulte (26)

Molécule	Présentations	Posologies enfant et adulte	Durée, indications, précautions d'emploi, contre-indications
<b>Atovaquone-Proguanil</b>	Cp* pédiatrique (cpP) à 62,5 mg/25 mg  Cp adulte (cpA) à 250 mg/100 mg	<u>Enfant</u> : 5-<7 kg : ½ cpP/j (hors AMM) 7-<11 kg : ¾ cpP/j (hors AMM) 11-<21 kg : 1 cpP/j 21-<31 kg : 2 cpP/j 31-≤40 kg : 3 cpP/j >40 kg: 1cpA/j <u>Adulte</u> : 1 cpA/j	À prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée <b>Début du traitement</b> : 24 ou 48 h avant le jour d'arrivée À prendre pendant le séjour et 1 semaine après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme Peut-être envisagé, si nécessaire, chez la femme enceinte
<b>Chloroquine</b>	Sirop à 25 mg= 5ml Cp sécable à 100mg	<u>Enfant</u> : <b>1,7 mg/kg/j</b> <8,5 kg : 12,5 mg/j ≥8,5-16 kg : 25 mg/j ≥16-33 kg : 50 mg/j ≥33-45 kg : 75 mg/j >45 kg : 1 cp/j <u>Adulte</u> : 1 cp/j	À prendre pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme Peut être administré à la femme enceinte Attention aux intoxications accidentelles
<b>Chloroquine-Proguanil</b>	Cp à 100 mg/200 mg	<u>Enfant</u> : à partir de 15 ans et >50 kg : 1 cp/j <u>Adulte</u> : 1 cp/j	À prendre en fin de repas, au moins 24 h avant le départ, pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme Réservé aux adultes et adolescents de 15 ans et plus et pesant au moins 50 kg. Peut être administré à la femme enceinte
<b>Doxycycline</b>	Cp à 50 mg Cp à 100 mg Cp sécable à 100 mg	<u>Enfant</u> : ≥8 ans et < 40 kg : 50 mg/j ≥ 8 ans et ≥ 40 kg : 100 mg/j <u>Adulte</u> : 100 mg/j	À prendre pendant le repas du soir au moins 1 heure avant le coucher, la veille du départ, pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme. <b>Contre-indications</b> : femme enceinte, enfant âgé de moins de 8 ans, <b>Effets indésirables</b> : notamment photosensibilisation
<b>Méfloquine</b>	Cp sécable à 250 mg	<u>Enfant</u> : <b>5 mg/kg/semaine</b> 15-19 kg : ¼ cp/sem >19-30 kg : ½ cp/sem >30-45 kg : ¾ cp/sem >45 kg: 1 cp/sem <u>Adulte</u> : 1 cp/sem	À commencer 10 jours avant le départ jusqu'à 3 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme <b>Contre-indications</b> : notamment, convulsions, troubles neuro-psychiques <b>Déconseillé en cas de pratique de la plongée</b> Peut-être administré à la femme enceinte
<b>Proguanil</b>	Cp sécable à 100 mg	<u>Enfant âgé de 1 à 12 ans</u> : <b>3 mg/kg/j</b> 9-16,5 kg : ½ cp/jr 17-33 kg : 1cp/jr 33,5-45 kg : 1cp ½ /jr <u>Adulte et enfant âgé de plus de 12 ans</u> : 200 mg/j	Uniquement en association avec la chloroquine À prendre pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme Peut être administré à la femme enceinte

\*Cp : comprimé. Avant l'âge de 6 ans pour des raisons pratiques, il peut être nécessaire d'écraser les comprimés.

#### VI. 4. 2. 1. Chloroquine (Nivaquine®)

Elle a une activité limitée aux formes sanguines des hématozoaires et n'est utilisée en prophylaxie que dans les rares pays ne présentant aucune chloroquinorésistance (81).

Pour les personnes de plus de 50 kg, la posologie est d'un comprimé (soit 100 mg de chloroquine) par jour. Pour les enfants ou les personnes pesant moins de 50 kg, la posologie est de 1,5 mg/kg/j. La forme sirop est adaptée aux nourrissons et se conserve pendant 15 jours maximum à température ambiante (81). Elle peut être administrée aux femmes enceintes (26). Elle est très bien tolérée mais présente une amertume, atténuée par la prise concomitante d'aliment sucré (écraser et mixer les comprimés avec de la confiture ou de la pâte à tartiner, mélanger le sirop avec du miel) (26). Des troubles digestifs et cutanés peuvent également survenir (26).

La prise est à débiter le jour de l'arrivée dans la zone à risque et à poursuivre quatre semaines après avoir quitté la zone d'endémie (26).

Un bilan ophtalmologique est nécessaire avant le départ pour les traitements au long cours. Un suivi clinique simple peut être effectué une fois par an chez les expatriés (81).

#### VI. 4. 2. 2. Chloroquine-proguanil

Elle est conseillée pour les pays présentant une chloroquinorésistance (81).

Cette association existe en association fixe (Savarine® contenant 100 mg de chloroquine et 200 mg de proguanil) ou peut être pris séparément en associant la Nivaquine® (100 mg de chloroquine) au Paludrine® (100 mg de proguanil).

Chez les personnes pesant au moins 50 kg, la prise sera d'un comprimé de Savarine ou d'un comprimé de Nivaquine associé à deux comprimés de Paludrine en une prise par jour (26).

Chez les voyageurs pesant moins de 50 kg, l'association fixe n'est pas adaptée. Les posologies recommandées sont de 1,5 mg/kg/j de chloroquine associée à 3 mg/kg/j de proguanil (à partir de 9 kg). Ces deux molécules peuvent être utilisées chez la femme enceinte. En début de traitement, les principaux effets indésirables sont des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, aphtes buccaux) ou cutanés (prurit, photosensibilisation) (81).

La prise est à débiter le jour de l'arrivée dans la zone à risque et à poursuivre quatre semaines après l'avoir quittée (26).

#### VI. 4. 2. 3. Atovaquone-proguanil (Malarone®)

Il est actif sur les stades sanguins des différentes espèces de *Plasmodium*. Selon l'AMM actuel, l'association est indiquée en prophylaxie pour des durées inférieures à 3 mois, dans les pays présentant une chloroquinorésistance ou une multirésistance aux antipaludiques (81).

Pour les personnes pesant plus de 40 kg, la posologie recommandée est d'un comprimé adulte (dosé à 250 mg d'atovaquone et 100 mg de proguanil) par jour (26). Pour les enfants de 11 à 40 kg, l'association est disponible en comprimés pédiatriques dosés à 62,5 mg d'atovaquone et 25 mg de proguanil. Pour les enfants de 31 à 40 kg, la posologie est de 3 comprimés en une prise par jour, de 21 à 30 kg elle est de 2 comprimés en une prise par jour et enfin de 11 à 20 kg elle est de 1 comprimé par jour. La forme pédiatrique peut être utilisée hors AMM pour les enfants de 5 à 10 kg en coupant les comprimés (80). L'atovaquone-proguanil peut être utilisée chez la femme enceinte en cas de séjour inévitable dans les zones où cette association est recommandée. Un risque de malformation ou de foetotoxicité est cependant envisageable.

Afin d'assurer une meilleure absorption, la prise devra se faire au cours d'un repas ou avec un produit laitier (80).

La prise est à débiter la veille du départ ou le jour de l'arrivée en zone d'endémie. L'activité sur les formes intrahépatiques de *P. falciparum* permet d'arrêter la prophylaxie dès le 7<sup>ème</sup> jour après avoir quitté la zone d'endémie (81). La durée d'administration devra être limitée à 3 mois consécutif, faute d'un recul suffisant en prophylaxie prolongée (26).

#### VI. 4. 2. 4. Méfloquine (Lariam®)

La méfloquine a une activité limitée aux formes sanguines des hématozoaires. Elle est utilisée dans les zones présentant un risque élevé de chloroquinorésistance et de multirésistance (81).

Chez l'adulte ou la personne de plus de 45 kg, la posologie est d'un comprimé (250 mg) une fois par semaine (26). Le comprimé quadrisécable permet d'adapter le schéma posologique chez l'enfant de plus de 15 kg. Chez l'enfant, la posologie est de 5 mg/kg/semaine avec une boisson au coca ou du chocolat pour une meilleure acceptabilité (81). Le comprimé étant quadrisécable, l'adaptation posologique ne peut se faire que chez les enfants de plus de 15 kg (26). En France, la méfloquine ne possède pas d'AMM en chimioprophylaxie chez les enfants de moins de 15 kg. Cependant, l'OMS permet son utilisation à partir de 5 kg. La méfloquine peut être utilisée chez la femme enceinte en cas de séjour inévitable dans les zones où cette association est recommandée (26).

Les contre-indications sont les antécédents de convulsions, de troubles psychiatriques et les enfants de moins de 15 kg (81).

Le traitement est à débiter au moins 10 jours avant l'arrivée dans la zone à risque afin d'évaluer la tolérance de deux prises (26) : la majorité des effets secondaires apparaissent après la 2<sup>ème</sup> prise (81). La prise doit être poursuivie trois semaines après avoir quitté la zone d'endémie. L'apparition de troubles neuropsychiques (syndrome dépressif, agitation, confusion mentale, idées suicidaires, cauchemars, céphalées, insomnie) même mineurs, doit conduire à l'arrêt du traitement et à une consultation médicale afin d'adapter un nouveau traitement prophylactique.

#### VI. 4. 2. 5. Doxycycline

Elle a une activité limitée aux formes sanguines des hématozoaires. Elle est indiquée en chimioprophylaxie dans les zones de chloroquinorésistance et de multirésistance (81).

La posologie chez l'adulte ou les personnes de plus de 40 kg est de 100 mg par jour (26). Pour les enfants de moins de 40 kg, la posologie est de 1 comprimé à 50 mg/jour (81).

Les principaux effets indésirables en prophylaxie sont d'origine digestive (nausées, vomissements, douleurs abdominales, oesophagites), cutanée (rash, photosensibilisation, photodermatoses), neurologique (vertiges, céphalées) et gynécologique (candidose vaginale). Pour limiter les effets indésirables digestifs et cutanés, la prise est à conseiller le soir, au repas

avec un verre d'eau et au moins 1h avant le coucher (81). Une protection solaire doit être utilisée afin d'éviter les risques de photodermatose (26).

La doxycycline est contre-indiquée avant l'âge de 8 ans et chez la femme enceinte (26).

La prise est à débiter le jour de l'arrivée dans la zone à risque et à poursuivre quatre semaines après l'avoir quittée (26).

#### VI. 4. 3. Cas particuliers

Les recommandations chimioprophylactiques peuvent différer en fonction du profil du voyageur ou des circonstances du voyage.

##### VI. 4. 3. 1. Femmes enceintes

Une femme enceinte doit éviter, dans la mesure du possible, de se rendre en zone impaludée (81).

Si le séjour ne peut être évité, la chloroquine ou l'association chloroquine-proguanil peuvent être prescrites sans réserve (81).

La méfloquine ou l'association atovaquone-proguanil (si aucun autre traitement n'est possible) sont possibles en cas de séjour dans les pays présentant des multirésistances. La doxycycline est déconseillée pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse et contre-indiquée à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre (81). Une grossesse doit être évitée pendant cette prophylaxie et pendant les huit jours suivant la dernière prise.

##### VI. 4. 3. 2. Séjours de longue durée (plus de trois mois)

En cas de longs séjours et d'expatriation, une chimioprophylaxie adaptée et bien conduite doit être administrée pendant au moins les 6 premiers mois. Au-delà, la chimioprophylaxie peut être modulée avec les médecins locaux : une prise intermittente pendant la saison des pluies ou en cas de déplacements en zones rurales peut par exemple être envisagée. Toute apparition de fièvre devra être prise en charge rapidement (26).

Le voyageur devra être informé sur la chimioprophylaxie et la protection contre les piqûres de moustiques avant son départ, ainsi que sur le risque de développer, au retour, un accès palustre (surtout pendant les deux premiers mois) (26).

La méfloquine et la doxycycline n'auraient aucune limitation d'utilisation dans le temps, tout comme la chloroquine et la chloroquine-proguanil qui nécessite toutefois une surveillance ophtalmologique avant le traitement puis tous les deux ans (81).

En France, la durée d'utilisation de l'atovaquone-proguanil recommandée est d'un maximum de trois mois (aux Etats-Unis elle est sans limite dans le temps) (81).

#### VI. 4. 3. 3. Séjours itératifs de courte durée

Certains professionnels sont amenés à faire des séjours brefs et répétés pendant plusieurs années dans des zones d'endémie. Dans ces cas, une chimioprophylaxie prolongée est inappropriée. La prophylaxie portera essentiellement sur la lutte contre les piqûres de moustiques et sur l'information du patient quant à toute déclaration de fièvre. L'établissement d'une carte personnelle indiquant les pays visités est recommandé et est à conserver continuellement avec ses papiers d'identités (26).

Pour ces personnes, un traitement présomptif peut être envisagé.

#### VI. 4. 3. 4. Traitement présomptif

Le principe du traitement présomptif, également appelé traitement de réserve, est d'avoir avec soi un traitement curatif antipaludique, utilisable immédiatement en cas de fièvre. Avant le départ, le médecin prescrit d'avance des antipaludiques à visée curative adaptés à la zone visitée.

Le traitement présomptif doit être une exception. En effet, un traitement antipaludique sans avis médical pendant le séjour doit être exceptionnel et n'est recommandé qu'en situation d'isolement, c'est-à-dire en cas d'absence de possibilité de prise en charge médicale dans les 12h suivant l'apparition de la fièvre (26). Cette recommandation est étendue aux séjours où les voyageurs ne prennent pas de chimioprophylaxie (expatriations prolongées, séjours rapprochés et répétés) à conditions que les indications et les modalités de traitement soient bien comprises (81).

Les molécules utilisables pour le traitement présomptif doivent agir rapidement, être bien tolérées et être efficaces sur des souches éventuellement résistantes (81).

La prise du traitement se fait en zone d'endémie, sur le lieu du séjour et ne devra jamais être pris en France. Après la prise d'un traitement de réserve, il reste nécessaire de consulter un médecin afin d'évaluer l'efficacité du traitement (26).

Ce traitement se justifie lors d'un séjour de plus d'une semaine avec des déplacements dans des zones très isolées, si l'expatriation dure plus de 6 mois ou encore en cas de voyages fréquents et répétés. L'information et l'éducation du voyageur sont très importantes dans le cadre du traitement présomptif. Il doit être informé sur les risques liés à l'achat de spécialités hors de France (contrefaçons, inefficacité) ainsi que sur le fait que les dérivés de l'artémisinine ne doivent pas se prendre seuls, en monothérapie. Même s'il possède un traitement curatif, le voyageur doit toutefois respecter scrupuleusement les mesures de protection vectorielle et suivre une chimioprophylaxie si elle est recommandée (26).

Les molécules utilisables en traitement de réserve sont l'atovaquone-proguanil, l'artéméther-luméfantrine ou la dihydroartémisinine-pipéraquline (tableau 14) du fait de leur efficacité, de leur rapidité d'action et de leur tolérance (81).

Tableau 14 : Traitements curatifs présomptifs envisageables chez l'adulte (26)

Molécule	Posologie	Commentaires
Atovaquone-proguanil	4 cp* en 1 prise par jour, pendant 3 jours	Avec une collation ou un repas
Artéméther-luméfantrine**	4 cp en 1 prise, 2 fois par jour, pendant 3 jours	Avec une collation ou un repas À éviter chez la femme enceinte au premier trimestre
Dihydroartémisinine-pipéraquline	36-<75 kg, 3 cp à 320 mg/40 mg par prise, 1 prise par jour pendant 3 jours 75-100 kg, 4 cp à 320 mg/40 mg par prise, 1 prise par jour pendant 3 jours	Prise à jeun, à distance des repas Ne pas utiliser pendant la grossesse

\*cp : comprimé.

\*\* À prescription hospitalière.

Il est déconseillé d'aller dans une zone où une consultation médicale est impossible dans un délai de 12h avec des enfants (26). Toutefois si ce déplacement est inévitable, il est possible d'utiliser l'atovaquone-proguanil ou l'artéméther-luméfantrine comme traitement présomptif chez l'enfant à partir de 5 kg (81). La place du traitement de réserve doit être très limitée chez l'enfant chez qui la fièvre, potentiellement grave, peut être causée par une infection autre que

le paludisme. C'est pourquoi, même après l'administration d'un traitement de réserve chez l'enfant, un avis médical rapide est obligatoire (81).

## VII. Cas particuliers des officines d'aéroport

Travaillant dans une officine d'aéroport (Roissy-Charles de Gaulle), mes collègues et moi sommes régulièrement confrontés à des situations de demande de dépannage (oubli de traitement, pathologie qui surgit juste avant le départ, etc). La demande spontanée d'une chimioprophylaxie antipaludique ou l'oubli de ce dernier à la maison représentent une forte proportion de ces dépannages (environ 1 patient sur 4), d'autant plus que la pharmacie se situe dans le terminal de départ pour l'Afrique. Cependant, le dépannage ne se fait pas systématiquement et doit être adapté au cas par cas, notamment en fonction des antécédents du patient, de sa destination et des conditions du séjour.

### VII. 1. Sources d'information

Le paludisme est potentiellement mortel, il ne faut donc pas laisser partir un voyageur dans une zone à risque sans chimioprophylaxie et les autres conseils de prévention associés (protection contre les piqûres de moustiques, notamment).

Avant tout, il faut s'assurer que la personne demandant ou ayant oublié sa chimioprophylaxie aille bien dans une zone à risque de paludisme. Pour cela, plusieurs sources d'information rapides au comptoir sont disponibles :

- le site de l'Institut Pasteur (<http://www.pasteur.fr/fr/map>) qui informe sur l'actualité épidémiologique du pays et indique les vaccinations recommandées ainsi que la nécessité ou non d'une chimioprophylaxie antipaludique avec les molécules recommandées suivant la destination.
- le BEH (<http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>), Recommandations Sanitaires pour les Voyageurs, qui regroupe la chimioprophylaxie antipaludique adaptée à chaque pays à risque ainsi que les conseils de lutte antivectorielle.

- le site internet des pharmacies d'aéroports de France et d'Allemagne (<http://pharmacies-aeroport.fr/votre-destination>) qui regroupe des conseils santé aux voyageurs en fonction du pays : conseils en fonction des risques climatiques ou liés aux transports locaux, recommandations concernant les maladies transmises par l'alimentation ou les insectes, vaccins recommandés avant le départ et nécessité ou non d'une chimioprophylaxie antipaludique avec les molécules recommandées en fonction de la destination.

## VII. 2. Autorisation de dépannage exceptionnel en antipaludéen

Cette partie a été rédigée en collaboration avec le Docteur Philippe Bargain, responsable du Service Médical d'Urgence de l'aéroport de Roissy-Charles de Gaulle.

Même si cela est logique, il ne faut pas oublier qu'en présence de contre-indication chez un patient, le médicament ne pourra pas être dépanné. Lorsque le dépannage est « évident » (séjour dans un pays à risque et sans pathologie particulière du patient), nous n'envoyons pas le voyageur, souvent pressé, au service médical pour une prescription médicale.

En fonction des médicaments recommandés sur les sites d'information énoncés plus haut, le dépannage concernera en priorité l'atovaquone-proguanil, qui est le traitement le mieux toléré et qui présente le moins d'effets secondaires graves. C'est la chimioprophylaxie la plus prescrite et la plus utilisée chez les travailleurs expatriés (souvent remboursée par l'entreprise). Comme elle est également la plus chère et que certains n'ont pas les moyens pour cette dépense, la doxycycline peut également être dépannée si le voyageur l'a déjà pris lors de voyage antérieur.

La méfloquine est souvent demandée par les patients du fait de sa prise hebdomadaire mais son dépannage est plus délicat en raison de ses risques psychiatriques. Si le patient ne veut pas prendre à la place l'atovaquone-proguanil ou la doxycycline, nous appelons son médecin traitant ou à défaut nous l'orientons vers le centre médical. Il est à noter que de nombreux médecins de ville prescrivent la méfloquine en chimioprophylaxie mais n'informent pas le patient sur les risques d'effets indésirables ni sur la nécessité de commencer le traitement au moins 10 jours avant afin d'évaluer sa tolérance. Ainsi, c'est juste avant le départ que nous devons mettre en garde les voyageurs en partance sur la nécessité d'arrêter le traitement en cas de mauvaise tolérance ou d'apparition de troubles de l'humeur, même bénins.

Quelques fois, nous faisons face à des demandes spontanées de chloroquine pour une chimioprophylaxie chez des voyageurs allant en Afrique alors que la chloroquine n'est plus

recommandée dans le continent africain suite à de nombreuses résistances du parasite. Dans la majorité des cas, cette explication est suffisante et le patient suit notre conseil en prenant une chimioprophylaxie mieux adaptée, mais de temps en temps le patient persiste à vouloir de la chloroquine. Dans ce cas, nous l'orientons vers le centre médical, pour finalement le voir revenir avec une ordonnance d'atovaquone-proguanil ou de doxycycline.

Certaines demandes spontanées de chimioprophylaxie concernent des voyageurs qui ne restent que quelques jours dans le pays à risque : ils se demandent s'ils doivent suivre ou non une chimioprophylaxie. En règle générale, pour un séjour inférieur ou égal à 3 jours (hors contexte de forte transmission), la chimioprophylaxie n'est pas obligatoire mais la lutte antivectorielle doit être suivie.

Quel que soit le médicament, le nombre de boîte dépanné doit couvrir toute la durée du voyage ainsi que la durée nécessaire après le retour afin d'éviter un arrêt prématuré du traitement.

Pendant la procédure de dépannage, il faut également sensibiliser le voyageur sur la nécessité de suivre une prophylaxie antivectorielle : en effet, ils sont encore trop nombreux à croire que la chimioprophylaxie seule protège contre le paludisme.

De même, certains voyageurs ne partent qu'avec de l'homéopathie (*Ledum palustre*) pour éviter de se faire piquer. Nous leur proposons donc d'y associer un spray antimoustique adapté.

Nous essayons de conseiller au mieux les voyageurs, mais ce sont eux qui décident : s'ils ne veulent pas prendre de chimioprophylaxie ou de répulsif antimoustique, nous ne les obligeons pas, mais au moins ils sont informés des risques encourus.

### VII. 3. Vigilance de toute l'équipe sur la survenue de fièvre chez un voyageur

Il n'y a jamais de paludisme sans fièvre : « toute fièvre au retour des tropiques, quels que soient les symptômes associés, doit être considéré *a priori* comme pouvant être d'origine palustre et nécessite une consultation en urgence » (26).

Devant une fièvre évoquée par un patient, la question cruciale est de savoir d'où il vient. Si c'est un voyageur, un accompagnateur n'ayant pas quitté la France ou un employé de

l'aéroport. Si c'est un voyageur, il convient de lui demander s'il revient d'un pays à risque de transmission de paludisme (Afrique, Amérique du Sud, Asie). Si la réponse est positive, nous devons l'envoyer sans délai au service médical d'urgence de l'aéroport. Si la personne ne revient pas d'un pays à risque ou n'a pas voyagé hors de la France depuis 6 mois, il convient de l'interroger sur d'autres symptômes associés et de l'orienter au besoin vers son médecin traitant.

#### VII. 4. Prise en charge à l'aéroport en cas de suspicion de paludisme

Le Service Médical d'Urgence et Soins d'aéroports de Paris-Charles de Gaulle a été inauguré en 1974 : il est ouvert tous les jours et à toute heure. Il permet avant tout de soigner les usagers de l'aéroport (passagers, personnels des compagnies aériennes, accompagnants). Egalement centre de vaccination international, il permet, sans rendez-vous, le renseignement et la vaccination des voyageurs avant le départ. Le centre médical est également au premier plan en cas d'accident (avion, attentat), dans l'accueil de réfugiés (après une catastrophe naturelle comme l'accueil des enfants d'Haïti ou des résidents français lors de l'accident de Fukushima), dans l'hébergement temporaire des rapatriés sanitaires ou encore dans le suivi des bénévoles (SAMU, Croix Rouge Française) au retour de mission à l'étranger en cas d'alerte épidémiologique.

Si un voyageur fébrile est suspecté de paludisme, il est orienté d'urgence vers le centre médical : le médecin effectue systématiquement un TDR (Palutop+4® qui détecte toutes les espèces de *Plasmodium*) pour pouvoir s'orienter rapidement vers un paludisme. En même temps, un examen des urines est effectué car la fièvre pourrait également être causée par la typhoïde, une grippe ou une virose (Zika). Si le TDR est positif ou si le TDR est négatif mais qu'une très forte suspicion de paludisme persiste, le patient est envoyé sans attendre à l'hôpital pour des tests sanguins et la confirmation du diagnostic. Si le paludisme est avéré, l'hôpital lui administrera un traitement d'urgence. Une fois à l'hôpital, le centre médical de l'aéroport ne suit plus ce patient. De même, il n'y a pas de suivi des personnes ayant pris le même avion que le malade : le diagnostic et le traitement se fait au cas par cas en cas de symptômes.

#### VII. 5. Notion de paludisme aéroportuaire

Le paludisme d'aéroport est une forme particulière de paludisme autochtone : l'anophèle infecté par un *Plasmodium* « voyage » depuis une zone d'endémie jusqu'à un aéroport en zone exempt de paludisme (121).

Le paludisme d'aéroport a été décrit pour la 1<sup>ère</sup> fois en 1977 (122). Le premier cas de paludisme aéroportuaire a été diagnostiqué *a posteriori* en 1969 à l'aéroport du Bourget (123). De 1969 à 2007, 28 cas de paludisme d'aéroport ont été déclarés en France. Sur ces 28 cas, 25 cas sont dus à *P. falciparum*. L'aéroport de Roissy Charles de Gaulle aurait été la porte d'entrée du vecteur infecté dans 21 cas. Le paludisme d'aéroport est grave : cela s'explique par une forte fréquence de *P. falciparum*, espèce mortelle, infectant des personnes non prémunis et par un retard diagnostique très important suite à un contexte de contamination rare (121).

Le 23 août 2008, 2 cas de paludisme d'aéroport ont été déclarés. Les derniers cas de paludisme aéroportuaire en France remontaient à 1999 où 4 personnes avaient été infectées par *P. falciparum* autour de l'aéroport de Roissy-Charles de Gaulle. Ces deux personnes, un couple domicilié à Paris et ayant séjourné quelques jours près de l'aéroport de Roissy, ont également été infecté par *P. falciparum*. Même si l'hypothèse d'une inoculation par un anophèle ayant voyagé d'une zone d'endémie à la métropole est la plus probable, l'éventualité qu'un porteur de gamétocytes (migrant infecté par *P. falciparum*) ait infecté un anophèle présent en France chez qui le développement du *Plasmodium* est possible (en particulier pendant l'été) ne peut être exclue (121).

Le paludisme d'aéroport touche essentiellement des personnes qui fréquentent ou vivent à proximité d'une zone aéroportuaire (personnels de l'aéroport, séjour dans un hôtel proche d'un aéroport, résidents d'une commune limitrophe d'un aéroport, etc) (121).

La prévention du paludisme d'aéroport repose sur la lutte antivectorielle à bord des avions quittant les zones d'endémie. Cependant, les moustiques présents dans les bagages peuvent échapper à l'insecticide et survivre au vol (121).

Les mesures réglementaires de désinsectisation des aéronefs, qui ont été publiées en 2005 par l'OMS, imposent une désinsectisation systématique des aéronefs quittant une zone d'endémie palustre. La désinsectisation implique la pulvérisation d'insecticide de type pyréthriinoïdes dans l'avion (poste de pilotage, cabine passagers et soutes) (121).

La désinsectisation peut se faire (121):

- **après l'embarquement des passagers**, portes fermées et casiers à bagages ouverts : les membres de l'équipage parcourent la cabine avant le décollage en pulvérisant des doses uniques d'aérosols. La soute est traitée avant le départ et le poste de pilotage avant l'embarquement de l'équipage.

- **avant l'embarquement des passagers** : l'aérosol contient un produit rémanent et est pulvérisé dans la cabine et dans les casiers. Cette pulvérisation avant-vol est ensuite suivie d'une pulvérisation d'insecticide de la cabine au début de la descente.

- **par un traitement rémanent** : les surfaces internes de l'aéronef sont pulvérisées régulièrement avec un insecticide rémanent. Ainsi, chaque insecte entrant dans l'appareil et touchant une surface sera tué. La rémanence du traitement est de 8 semaines et son principal avantage est de ne pas exposer les passagers et l'équipage aux pulvérisations d'insecticides.

Les compagnies aériennes choisissent une de ces 3 méthodes. Concernant les deux premières, le Contrôle Sanitaire aux Frontières (CSF) des aéroports de destination peut exiger la présentation des bombes aérosols vides. Le contrôle de la troisième méthode se fait par la présentation d'un certificat de traitement délivré par une autorité compétente (121).

Suite à ces mesures de désinsectisation internationales, la piqûre au cours d'un trajet aérien n'est plus possible. Cependant, la contamination par la piqûre du moustique peut avoir lieu à l'aéroport, lors d'une escale ou lors de l'ouverture des bagages ou des containers.

L'Afrique, dont la majorité du trafic aérien passe par l'Europe occidentale, représente la principale source de paludisme d'aéroport (122). En 2015, environ 16 millions de voyageurs sont partis de France pour l'Afrique (124). Il est à noter qu'aucun cas de paludisme d'aéroport n'a été observé à l'aéroport d'Orly, qui ne dessert pas l'Afrique tropicale (122).

En France, le nombre de cas de paludisme d'aéroport est infime en comparaison du nombre de cas de paludisme d'importation : en 2015, 3 cas autochtones ont été déclarés (mais pour le moment aucun paludisme aéroportuaire n'a été identifié) contre 4840 cas de paludisme d'importation (26). Cependant, la connaissance de ce type d'infection palustre par les

médecins exerçant à proximité des aéroports pourrait limiter le retard diagnostic potentiellement fatal pour les patients.

## CONCLUSION

La chute de l'incidence du paludisme au niveau mondial de 37% depuis 2000 démontre l'efficacité des stratégies de lutte développées par l'OMS. Mais l'apparition de nombreux foyers de résistance peut rendre nulles ces dernières années de lutte. Afin d'éviter un accroissement des cas et espérer une éradication d'ici 2030 (objectif annoncé par l'OMS), les habitants des régions endémiques doivent continuer à respecter les règles de protection antivectorielle (malgré un niveau socioéconomique défavorable pour certains pays) et les modalités d'utilisation des traitements recommandés.

Les voyageurs se rendant en zone d'endémie doivent également être sensibilisés aux risques encourus et doivent être éduqués pour éviter une possible infection. En France, la majorité des cas d'importation est due à *P. falciparum* et provient de voyageurs ayant visité l'Afrique subsaharienne. Ces voyageurs, souvent non immuns, présentent un risque élevé de développer un paludisme grave mortel sans traitement. Le pharmacien d'officine joue donc un rôle essentiel dans la prévention de la maladie. Il ne suffit pas de délivrer l'antipaludéen, il faut également rappeler au voyageur les mesures antivectorielles efficaces, les règles d'hygiène générales à respecter en cas de voyage dans un pays tropical et la déclaration systématique des pays visités dans l'année en cas de fièvre. Pour un conseil toujours plus adapté, le pharmacien doit régulièrement s'informer sur l'actualité de la maladie (résistance aux médicaments).

La recherche active de nouveaux antipaludéens, de nouvelles molécules insecticides et de vaccins efficaces constitue une étape importante dans la lutte contre le paludisme : la population mondiale serait démunie en traitement efficace en cas d'extension des phénomènes de résistance. Des candidats vaccins, actuellement en cours d'évaluation, auraient démontré des résultats prometteurs (125). S'ils venaient à être mis sur le marché, ils redonneraient de l'espoir pour l'éradication de la maladie, notamment en Afrique.

Le chemin de la lutte contre le paludisme n'est pas tracé d'avance : la lutte antipalustre a connu des succès (atteinte de l'ODD 6C) mais également des échecs (échec de l'objectif d'éradication pour 2015, résistance du parasite à certains traitements, etc). La vigilance de chaque pays concernée doit donc être maintenue pour pouvoir contrecarrer le plus efficacement possible l'évolution de la maladie.

Annexe 1 : Les pays entrant dans les régions à risque de paludisme selon l'OMS (12)

### African Region



West Africa  
Algeria  
Benin  
Burkina Faso  
Cabo Verde  
Côte d'Ivoire  
Gambia  
Ghana  
Guinea  
Guinea-Bissau

Liberia  
Mali  
Mauritania  
Niger  
Nigeria  
Senegal  
Sierra Leone  
Togo

Central Africa  
Angola  
Burundi  
Cameroon  
Central African Republic  
Chad

Congo  
Democratic Republic of the Congo  
Equatorial Guinea  
Gabon  
Sao Tome and Principe

East Africa and high-transmission areas in Southern Africa

Comoros  
Eritrea  
Ethiopia  
Kenya  
Madagascar  
Malawi  
Mozambique

Rwanda  
South Sudan  
Uganda  
United Republic of Tanzania  
Zambia

Low-transmission Southern African countries

Botswana  
Namibia  
South Africa

Swaziland  
Zimbabwe

### Eastern Mediterranean Region



Afghanistan  
Djibouti  
Iran (Islamic Republic of)  
Iraq

Pakistan  
Saudi Arabia  
Somalia  
Sudan  
Yemen

### European Region



Azerbaijan  
Georgia  
Kyrgyzstan

Tajikistan  
Turkey  
Uzbekistan

### South-East Asia Region



Bangladesh  
Bhutan  
Democratic People's Republic of Korea  
India  
Indonesia

Myanmar  
Nepal  
Sri Lanka  
Thailand  
Timor-Leste

### Region of the Americas



Argentina  
Belize  
Bolivia (Plurinational State of)  
Brazil  
Colombia  
Costa Rica  
Dominican Republic  
Ecuador  
El Salvador  
French Guiana, France  
Guatemala

Guyana  
Haiti  
Honduras  
Mexico  
Nicaragua  
Panama  
Paraguay  
Peru  
Suriname  
Venezuela (Bolivarian Republic of)

### Western Pacific Region



Cambodia  
China  
Lao People's Democratic Republic  
Malaysia  
Papua New Guinea

Philippines  
Republic of Korea  
Solomon Islands  
Vanuatu  
Viet Nam

Annexe 2 : Stades des différentes espèces de *Plasmodium* observables dans les frottis et les gouttes épaisses (68)

Planche 1 : Stades de *P. falciparum* dans les frottis et les gouttes épaisses (coloration de Giemsa)



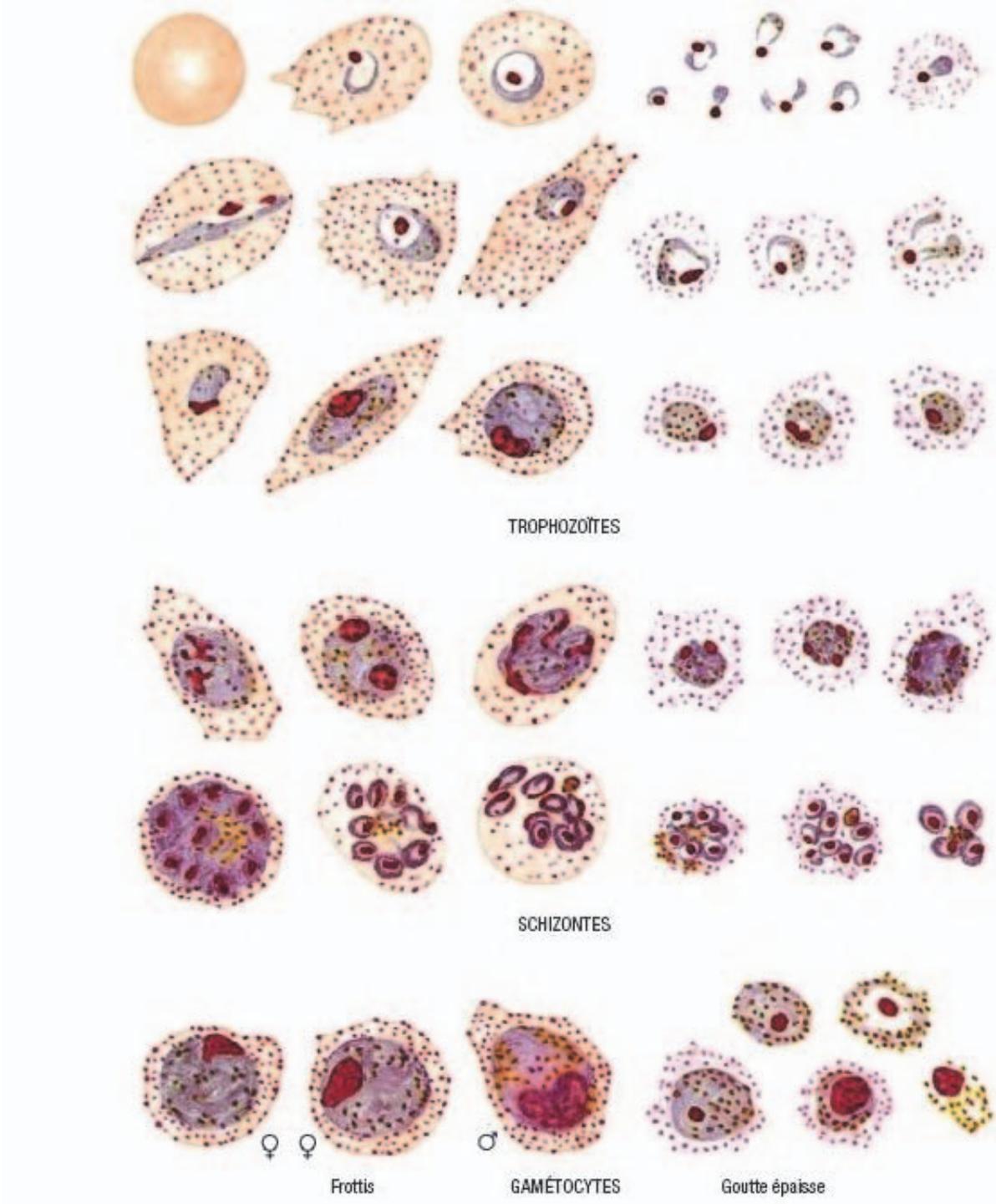
Planche 2 : Stades de *P. vivax* dans les frottis et les gouttes épaisses (coloration de Giemsa)



Planche 3 : Stades de *P. malariae* dans les frottis et les gouttes épaisses (coloration de Giemsa)



Planche 4 : Stades de *P. ovale* dans les frottis et les gouttes épaisses (coloration de Giemsa)



## BIBLIOGRAPHIE

1. OMS, Organisation Mondiale de la Santé (2016). Paludisme, aide-mémoire n°94.  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/>. Page consultée le 5 juillet 2016.
2. OMS (2015). Paludisme : informations aux voyageurs.  
<http://www.who.int/malaria/travellers/fr/> Page consultée le 5 juillet 2016.
3. OMS (2012). Voyages internationaux et santé, chapitre 7, mises à jour 2014.  
[www.who.int/ith/ITH2010chapter7fr.pdf](http://www.who.int/ith/ITH2010chapter7fr.pdf)
4. ANOFEL (2014), association française des enseignants de parasitologie et mycologie.  
<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf>
5. Bernard Ziskind (2009). Le paludisme, un fléau de l'ancienne Egypte. La revue du praticien volume 59, 20 avril 2009.
6. CDC (Centers for disease control and prevention) (2012). The History of Malaria, an Ancient Disease.  
<http://www.cdc.gov/malaria/about/history/> Page consultée le 27 novembre 2015.
7. Colin W. Wright, Peter A. Linley, Reto Brun, Sergio Wittlin and Elisabeth Hsu (2010). Ancient chinese methods are remarkably effective for the preparation of artemisinin-rich extracts of Qin hao with potent antimalarial activity. *Molecules* 2010, 15, 804-812; doi:10.3390/molecules15020804.  
[www.mdpi.com/1420-3049/15/2/804/pdf](http://www.mdpi.com/1420-3049/15/2/804/pdf)
8. Youyou Tu (2011). The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. *Nature Medicine* 17, 1217-1220 (2011); doi:10.1038/nm.2471.  
<http://www.nature.com/nm/journal/v17/n10/full/nm.2471.html>

9. The official website of the Nobel prize. "Youyou Tu - Facts". Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Web. 27 Nov 2015.

[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2015/tu-facts.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2015/tu-facts.html)

10. Seigneuric C., Camara B., Delmont J., Busato F., Payen JL., Armengaud M., Marchou B. (2008). Du quinquina et des hommes. *Med Trop* 2008; 68 : 459-462.

11. Francis EG Cox (2010). History of the discovery of the malaria parasites and their vectors. *Cox parasites and vectors* 2010 3:5.

<http://www.parasitesandvectors.com/content/3/1/5>

12. WHO (2016). World Malaria Report 2015.

[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200018/1/9789241565158\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200018/1/9789241565158_eng.pdf)

13. Peter W. Gething , David L. Smith,, Anand P. Patil , Andrew J. Tatem, Robert W. Snow and Simon I. Hay (2010). Climate change and the global malaria recession. *Nature* vol. 465, 342-345 (20 May 2010); doi:10.1038/nature09098

[http://www.nature.com/nature/journal/v465/n7296/fig\\_tab/nature09098\\_F1.html](http://www.nature.com/nature/journal/v465/n7296/fig_tab/nature09098_F1.html)

14. OMS (2015). Rapport mondial sur le paludisme 2014, résumé.

[http://www.who.int/malaria/publications/world\\_malaria\\_report\\_2014/report/fr/](http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/report/fr/)

15. WHO expert committee on malaria, 17ème rapport (1979).

[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41359/WHO\\_TRS\\_640.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41359/WHO_TRS_640.pdf)

16. OMS (2008). 60 ans d'OMS: chronologie des événements marquants de la santé publique.

[http://www.who.int/features/history/Chronology\\_FR.pdf](http://www.who.int/features/history/Chronology_FR.pdf)

17. OMD (Objectifs du Millénaire pour le Développement). Rapport de 2013, objectif n°6.

[http://www.un.org/fr/millenniumgoals/pdf/mdg\\_report2013\\_goal6.pdf](http://www.un.org/fr/millenniumgoals/pdf/mdg_report2013_goal6.pdf)

18. J.F. Molez (1993). *Plasmodium falciparum*: taxonomie et génétique, aperçu des questions actuelles. Bull. liais. doc. - OCEAC Vo1.26 N°2 Juin 1993.

[http://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins\\_textes/pleins\\_textes\\_6/b\\_fdi\\_33-34/39004.pdf](http://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/pleins_textes_6/b_fdi_33-34/39004.pdf)

19. Hay SI, Guerra CA, Gething PW, Patil AP, Tatem AJ, Noor AM, et al. (2009). A world malaria map: *Plasmodium falciparum* endemicity in 2007. PLoS Med 6(3): e1000048.

doi:10.1371/journal.pmed.1000048

<http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000048>

20. Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère (2015). Médecine tropicale : paludisme actualités.

<http://medecinetropicale.free.fr/cours/paludisme.pdf>

21. NIH (National institute of allergy and infectious diseases). Malaria cause (2011).

<http://www.niaid.nih.gov/topics/Malaria/understandingMalaria/Pages/cause.aspx> Page consultée le 5 décembre 2015.

22. Guerra CA, Snow RW, Hay SI: Mapping the global extent of malaria in 2005. Trends Parasitol. 2006, 22(8):353-358.

23. Langhi DM Jr, Bordin JO (2006). Duffy blood group and malaria. Hematology, 2006 Oct;11(5):389-98.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17607593>

24. Balbir Singh, Cyrus Daneshvar (2013). Human infections and detection of *Plasmodium knowlesi*. Clinical microbiology reviews, avril 2013, vol.26, n°2.

25. Anu Kantele and T. Sakari Jokiranta (2011). Review of cases with the emerging fifth human malaria parasite, *Plasmodium knowlesi*.

<http://cid.oxfordjournals.org/content/52/11/1356.long>

26. BEH (Bulletin épidémiologique hebdomadaire) (2016). Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2016.

<http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2016/BEH-hors-serie-Recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2016>

27. Roll Back Malaria (2012), RTI international. Manuel de formation à l'entomologie du paludisme, à l'intention des techniciens en entomologie et lutte anti-vectorielle (niveau de base).

28. Silvia Odolini, Philippe Gautret and Philippe Parola (2012). Epidemiology of imported malaria in the Mediterranean region. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2012; 4(1): e2012031. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3375659/>

29. IRD (2008). Exposition paludisme, Panneau 3 : La vie de dame anophèle - le cycle du parasite.

30. E. Maekawa, H. Aonuma, B. Nelson, A. Yoshimura, F. Tokunaga, S. Fukumoto and H. Kanuka (2011). The role of proboscis of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi* in host-seeking behavior. *Parasites and Vectors* 2011, 4:10 doi:10.1186/1756-3305-4-10. <http://www.parasitesandvectors.com/content/4/1/10>

31. CDC (2015). *Anopheles* mosquitoes. Page consultée le 9 décembre 2015. <http://www.cdc.gov/malaria/about/biology/mosquitoes/>

32. Le Roch Lab, UC Riverside (2013). Human malaria parasite life cycle final. <http://ucrtoday.ucr.edu/19520>

33. CDC (2015). Disease. <http://www.cdc.gov/malaria/about/disease.html> Page consultée le 14 décembre 2015.

34. NIAID Science education (2007). Understanding Malaria. NIH publication no.07-7139. <https://www.niaid.nih.gov/topics/Malaria/Documents/malaria.pdf>

35. Ulf Bronner, Paul CS Divis, Anna Färnert and Balbir Singh (2009). Case report of Swedish Traveller with *Plasmodium knowlesi* malaria after visiting Malaysian Borneo. Malaria journal 2009, 8:15 doi: 10.1186/1475-2875-8-15.  
<http://www.malariajournal.com/content/8/1/15>
36. Robert Ménard (2005). Medicine: knockout malaria vaccine? Nature. 2005 Jan 13;433(7022):113-4.
37. Abdoul Habib Beavogui (2010). Rôle de l'apoptose dans la transmission de *Plasmodium falciparum*. Agricultural sciences. Université Claude Bernard - Lyon I.
38. Stéphanie Bazinet (2009). Effets du pigment paludique, l'hémozoïne, sur le statut redox et la production des interleukines-I O et -12 par les macrophages dérivés de la moelle osseuse. Université du Québec à Montréal.  
<http://www.archipel.uqam.ca/1840/1/M10754.pdf>
39. Alex Schwartz and Jacob C. Koella (2001). Trade-offs, conflicts of interest and manipulation in Plasmodium-mosquito interactions. TRENDS in Parasitology Vol.17 No.4 April 2001.
40. Lacroix R, Mukabana WR, Gouagna LC, Koella JC (2005). Malaria infection increases attractiveness of humans to mosquitoes. PLoS Biol. 3(9): e298
41. Huntington (1996). Clash of civilizations.
42. OMS (2016). Résumé du rapport 2015 sur le paludisme dans le monde.  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205422/1/WHO\\_HTM\\_GMP\\_2016.2\\_fre.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205422/1/WHO_HTM_GMP_2016.2_fre.pdf?ua=1)
43. OMS (2015). Atteinte de la cible des OMD pour le paludisme : inversion de la tendance entre 2000 et 2015.  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/197414/1/9789242509441\\_fre.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/197414/1/9789242509441_fre.pdf?ua=1)
44. OMS (2015). Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030.  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/176720/1/9789242564990\\_fre.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/176720/1/9789242564990_fre.pdf?ua=1&ua=1)

45. ARS (Agence Régionale de Santé) Guyane (2015). Plan de lutte contre le paludisme en Guyane.  
[http://ars.guyane.sante.fr/fileadmin/GUYANE/fichiers/Votre\\_sante/Veille\\_sanitaire/plan\\_palu\\_final\\_v4.pdf](http://ars.guyane.sante.fr/fileadmin/GUYANE/fichiers/Votre_sante/Veille_sanitaire/plan_palu_final_v4.pdf)
46. Cire (cellule interrégionale d'épidémiologie) Antilles Guyane (2012). Le bulletin de veille sanitaire n° 1-2, janvier-février 2012.
47. Cire Océan Indien (2013) et INVS. Paludisme d'importation à la Réunion : bilan de l'année 2012. Le point épidémiologique no.18 du 25 avril 2013.
48. Cire Océan Indien (2013) et INVS. Surveillance du paludisme à Mayotte : bilan 2012. Le point épidémiologique no.17 du 25 avril 2013.
49. Patrice Bourée. La lutte contre le paludisme en France au cours des siècles.  
<http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx1982x017xspe1/HSMx1982x017xspe1x0136.pdf>
50. INVS (2006). Maladies infectieuses importées : surveillance nationale des maladies infectieuses, 2001-2003.  
[http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=5217](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=5217)
51. WHO, CISID (centralized information system for infectious diseases).  
<http://data.euro.who.int/cisid/?TabID=67>
52. CNR (2015). Rapport annuel d'activité de l'année 2014.  
[http://www.pasteur-cayenne.fr/wp-content/uploads/2015/06/2015-04-20-RA\\_CNR\\_Paludisme\\_2014.pdf](http://www.pasteur-cayenne.fr/wp-content/uploads/2015/06/2015-04-20-RA_CNR_Paludisme_2014.pdf)
53. CNR (2014). Rapport annuel d'activité de l'année 2013.  
[http://www.cnrpalu-france.org/docs/rapport\\_activites\\_cnr\\_paludisme\\_2013.pdf](http://www.cnrpalu-france.org/docs/rapport_activites_cnr_paludisme_2013.pdf)
54. CDC (2015). Malaria: disease. Page consultée le 3 janvier 2016.

<http://www.cdc.gov/malaria/about/disease.html>

55. OMS (2013). Prise en charge du paludisme grave, 3<sup>ème</sup> édition.

56. U. Bronner, P. CS Divis, A. Färnert and B. Singh (2009). Case report of Swedish traveller with Plasmodium knowlesi malaria after visiting Malaysian Borneo, Malaria journal 16 january 2009.

<http://www.malariajournal.com/content/8/1/15>

57. Th. Daubrey-Potey, H. Die-Kacou, M. Kamagate, M. Vamy, E. Balayssac and J. C. Yavo (2004). Fièvre bilieuse hémoglobinurique au cours du traitement antipaludique à Abidjan : à propos de 41 cas. Bull. Soc. Pathol. Exot., 2004, 97, 5, 325-328.

[www.pathexo.fr/documents/articles-bull/T97-5-2449-4p.pdf](http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/T97-5-2449-4p.pdf)

58. E. Staudt (2009). Un Vaccin contre le Paludisme : obstacles, espoirs et avancées. Thèse de Docteur en Pharmacie, Université Henri Poincaré de Nancy.

[http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA\\_T\\_2009\\_STAUDT\\_ELODIE\\_ANNE.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2009_STAUDT_ELODIE_ANNE.pdf)

59. Gentilini (2012). Médecine tropicale 6ème édition.

[https://books.google.fr/books?id=KCukAgAAQBAJ&pg=PA210&lpg=PA210&dq=n%C3%A9phrite+quartane&source=bl&ots=Hj0GttB7KM&sig=F5UV93-69VfV\\_CV42IDLUQEx9mc&hl=fr&sa=X&ved=0CFcQ6AEwCGoVChMI-zri8uFyQIVCEwUCh0nRQxn#v=onepage&q=n%C3%A9phrite%20quartane&f=false](https://books.google.fr/books?id=KCukAgAAQBAJ&pg=PA210&lpg=PA210&dq=n%C3%A9phrite+quartane&source=bl&ots=Hj0GttB7KM&sig=F5UV93-69VfV_CV42IDLUQEx9mc&hl=fr&sa=X&ved=0CFcQ6AEwCGoVChMI-zri8uFyQIVCEwUCh0nRQxn#v=onepage&q=n%C3%A9phrite%20quartane&f=false)

60. OMS. Paludisme : groupes à haut risque, page consultée le 17 janvier 2016

[http://www.who.int/malaria/areas/high\\_risk\\_groups/fr/](http://www.who.int/malaria/areas/high_risk_groups/fr/)

61. P. Rihet (2012). Sélection naturelle de variants génétiques conférant une résistance au paludisme dans les populations humaines, Atala Cultures et sciences humaines n°15, « Pour une biologie évolutive ».

[www.lycee-chateaubriand.fr/cru-atala/publications/.../atala15-rihet.pdf](http://www.lycee-chateaubriand.fr/cru-atala/publications/.../atala15-rihet.pdf)

62. D. L. (1997). La résistance au paludisme, interaction de facteurs multiples, médecine/sciences 1 997 ; 13 : 71

[http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/306/1997\\_1\\_71.pdf?sequence=1](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/306/1997_1_71.pdf?sequence=1)

63. J. Carlson, G. B. Nash (1994). Natural protection against severe *Plasmodium falciparum* malaria due to impaired rosette formation, *Blood*, Vol. 84, N°11 (December I), 1994: pp 3909-3914.

<http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/84/11/3909.full.pdf>

64. C. Mendes, F. Dias, J. Figueiredo, VG. Mora, J. Cano, B. de Sousa, VE. Do Rosario, A. Benito, P. Berzosa, AP. Arez (2011). Duffy negative antigen is no longer a barrier to *Plasmodium vivax*: molecular evidences from the African West Coast (Angola and Equatorial Guinea), *PLoS Negl Trop Dis* 5(6): e1192. doi:10.1371/journal.pntd.0001192

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3119644/>

65. S. Goel, M. Palmkvist, K. Moll and al (2015). RIFINs are adhesins implicated in severe *Plasmodium falciparum* malaria, *Nature Medicine* 21, 314-317 (2015), doi: 10.1038/nm.3812.

<http://www.nature.com/nm/journal/v21/n4/full/nm.3812.html>

66. OMS (2011). Directives pour le traitement du paludisme, 2<sup>ème</sup> édition.

67. WHO (2000). New perspectives : Malaria diagnosis, Report of a joint WHO/unsaid informal consultation 25-27 october 1999.

68. OMS (2014). Techniques de base pour le diagnostic microscopique du paludisme, partie I guide du stagiaire, 2<sup>ème</sup> édition.

69. J.J. De Pina, E. Garnotel, P. Hance, S. Vedy, C. Rogier, M. Morillon (2007). Diagnostic du paludisme d'importation en France, *Médecine et maladies infectieuses* 37 (2007) 710-715.

70. WHO. Diagnostic microscopique, page consultée le 31 janvier 2016.

<http://www.who.int/malaria/areas/diagnosis/microscopy/fr/>

71. Institut nationale de santé publique du Québec (2005). Identification morphologique des parasites de la malaria.

72. P. Hance, E. Gartonel, J.J. De Pina, S. Vedy, C. Ragot, M. Chadli, M. Morillon (2005). Tests immunochromatographiques rapides de détection du paludisme, principes et stratégies d'utilisation, *Med. Trop* 2005 ; 65 : 389-393.
73. OMS (2014). Note d'information sur les critères de sélection recommandés pour l'acquisition de tests de diagnostic rapide du paludisme.  
<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/rdt-selection-criteria-sept2014-fr.pdf?ua=1>
74. OMS (2015). Performances des tests de diagnostic rapide du paludisme : bilan des résultats d'évaluation des produits par l'OMS séries 1-5 (2008-2013).  
[http://www.who.int/malaria/publications/rdtmalaria\\_summary\\_fr.pdf?ua=1](http://www.who.int/malaria/publications/rdtmalaria_summary_fr.pdf?ua=1)
75. OMS (2008). Comment utiliser les tests diagnostiques rapides du paludisme (TDR).  
[http://www.who.int/malaria/publications/rdtmalaria\\_summary\\_fr.pdf?ua=1](http://www.who.int/malaria/publications/rdtmalaria_summary_fr.pdf?ua=1)
76. S. Shillcutt, C. Morel, C. Goodman, P. Coleman, D. Bell, C. JM Whitty and A. Mills (2008). Cost-effectiveness of malaria diagnostic methods in subSaharan Africa in an era of combination therapy, *Bulletin of the World Health Organization* 2008;86:101–110.  
<http://www.who.int/bulletin/volumes/86/2/07-042259.pdf>
77. OMS (2012). Bonnes pratiques relatives au choix et à l'achat des tests de diagnostic rapide du paludisme.  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75237/1/9789242501124\\_fre.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75237/1/9789242501124_fre.pdf?ua=1)
78. N. Tangpukdee1, C. Duangdee, P. Wilairatana, and S. Krudsood (2009). Malaria diagnosis: a brief review, *Korean J Parasitol*. Vol. 47, No. 2: 93-102, June 2009 DOI: 10.3347/kjp.2009.47.2.93  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2688806/pdf/kjp-47-93.pdf>
79. E-Vidal (2015). Résumé des caractéristiques du produit : Nivaquine®.  
<http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=11880>
80. E-Vidal (2015). Résumé des caractéristiques du produit : Malarone®.

<http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=10497>

81. Société de pathologie infectieuse de langue française (Spilf) (2008). Recommandations pour la pratique clinique 2007, Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *P. falciparum* (Révision de la conférence de consensus de 1999), Médecine et maladies infectieuses 38 (2008) 68-117.

82. E-Vidal (2015). Résumé des caractéristiques du produit : Eurartesim.

<http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=112514>

83. E-Vidal (2015). Résumé des caractéristiques du produit : Riamet®.

<http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=18327>

84. E-Vidal (2015). Quinine Lafran : présentations disponibles.

<http://www.evidal.fr/search.html?q=quinine>

85. E-Vidal (2015). Quinimax : présentations disponibles.

<http://www.evidal.fr/search.html?q=quinimax>

86. E-Vidal (2015). Résumé des caractéristiques du produit : Lariam®.

<http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=9914>

87. E-Vidal (2015). Halfan : présentations disponibles.

<http://www.evidal.fr/search.html?q=halfan>

88. E-Vidal (2015). Résumé des caractéristiques du produit : Halfan®.

<http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=7924>

89. E-Vidal (2015). Résumé des caractéristiques du produit : Fansidar®.

<http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=6577>

90. E-Vidal (2015). Résumé des caractéristiques du produit : Dalacine®.

<http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=4765>

91. E-Vidal (2015). Résumé des caractéristiques du produit : Vibramycine®.  
<http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=17475>
92. HCSP (2013). Place de l'artésunate injectable dans le traitement du paludisme grave chez l'adulte et l'enfant. Rapport du groupe de travail du 1<sup>er</sup> février 2013.
93. S. Jaurreguiberry (2015). Rétention et « pitting » splénique des globules rouges au cours du paludisme grave traité par dérivés de l'artémisinine. Thèse Ecole Doctorale, Université Pierre et Marie Curie.
94. M. Oliver et al (2008). Le nouvel âge de la primaquine contre le paludisme. Médecine et maladies infectieuses, Vol. 38, N° 4, pages 169-179.
95. WHO (2010). Global report on antimalarial drug efficacy and drug resistance : 2000-2010.
96. PK. Rathod, T. McErlean and P. Lee (1997). Variations in frequencies of drug resistance in *Plasmodium falciparum*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 94:9389–9393.
97. M. Foley, L. Tilley (1997). Quinoline antimalarials: mechanisms of action and resistance. International Journal for Parasitology 1997;27:231-240.
98. T. E. Wellems, CV. Plowe (2001). Chloroquine-resistant malaria. The Journal of Infectious Diseases 2001;184:770-6.  
<http://jid.oxfordjournals.org/content/184/6/770.full.pdf+html>
99. DJ. Krogstad, IY Gluzman, DE Kyle, AM Oduola, SK Martin, WK Milhous, PH Schlesinger (1987). Efflux of chloroquine from *Plasmodium falciparum* : mechanism of chloroquine resistance. Science 1987;238:1283-1285.
100. M. Korsinczky, N. Chen, B. Kotecka, A. Saul, K. Rieckmann, Q. Cheng (2000). Mutations in *Plasmodium falciparum* cytochrome b that are associated with atovaquone resistance are located at a putative drug-binding site. Antimicrobial agents and chemotherapy, aug. 2000, p. 2100-2108, Vol. 44, N°8.

[www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC90020/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC90020/)

101. Abubakar Yaro (2009). Mechanisms of sulfadoxine pyrimethamine resistance and health implication in *Plasmodium falciparum* malaria : a mini review. *Annals of Tropical Medicines and Public Health* 2009, Vol. 2, pages 20-23.

102. S. Vinayak, T. Alam, T. Mixson-Hayden and al. (2010). Origin and evolution of sulfadoxine resistant *Plasmodium falciparum*. *PLoS Pathogens*, 6:e1000830

103. J. Straimer, NF. Gnadig, B. Witkowski and al (2015). K13-propeller mutations confer artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* clinical isolates. *Science* 2015 january 23 ; 347(6220) : 428-432. doi 10.1126/science.1260867.

[www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/pmc/articles/PMC4349400/](http://www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/pmc/articles/PMC4349400/)

104. J. Sà, O. Twu, K. Hayton and al (2009). Geographic patterns of *Plasmodium falciparum* drug resistance distinguished by differential responses to amodiaquine and chloroquine. *PNAS*, Vol. 106, No 45, 18883-18889.

<http://www.pnas.org/content/106/45/18883.full.pdf>

105. Ringwald (2007). Les antipaludiques actuels : résistances, nouvelles stratégies. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 2007, 191, n°7, 1273-1284, séance du 30 octobre 2007.

106. CDC (2015). Drug resistance in the Malaria-Endemic World. Page consultée le 25 avril 2016.

[http://www.cdc.gov/malaria/malaria\\_worldwide/reduction/drug\\_resistance.html](http://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/reduction/drug_resistance.html)

107. WHO (2013). Emergency response to artemisinin resistance in the Greater Mekong subregion.

[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79940/1/9789241505321\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79940/1/9789241505321_eng.pdf)

108. WHO (2011). Global plan for artemisinin resistance containment (GPARC).

[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44482/1/9789241500838\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44482/1/9789241500838_eng.pdf?ua=1)

109. WHO (2014). Status report on artemisinin resistance.

[http://www.who.int/malaria/publications/atoz/status\\_rep\\_artemisinin\\_resistance\\_jan2014.pdf?ua=1](http://www.who.int/malaria/publications/atoz/status_rep_artemisinin_resistance_jan2014.pdf?ua=1)

110. Haut Conseil de la santé publique (HCSP) (2015). Avis relatif aux recommandations de prévention du paludisme pour les voyageurs.

111. E. Lundwall, C. Penetier (2005). Paludisme : se protéger des piqûres d'Anophèles. La revue du praticien.

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/dus/diumedvoyages/Lundwall1.pdf>

112. OMS (2015). Paludisme : méthodes de lutte antivectorielle de base. Page consultée le 12 mai 2016.

[http://www.who.int/malaria/areas/vector\\_control/core\\_methods/fr/](http://www.who.int/malaria/areas/vector_control/core_methods/fr/)

113. Société de Médecine des Voyages (SMV) et Société Française de Parasitologie (SFP) (2010). Recommandations de bonnes pratiques : protection personnelle antivectorielle ou protection contre les insectes piqueurs et les tiques.

<http://www.medecine-voyages.fr/publications/ppavtextecourt.pdf>

114. F. Pages, E. Orlandi-Pradines, V. Corbel (2007). Vecteurs du paludisme : biologie, diversité, contrôle et protection individuelle, Médecine et maladies infectieuses 37 (2007) 153-161.

115. WHO (2006). Pesticides and their application for the control of vectors and pests of public health importance.

[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69795/1/WHO\\_CDS\\_NTD\\_WHOPEP\\_GCDPP\\_2006.1\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69795/1/WHO_CDS_NTD_WHOPEP_GCDPP_2006.1_eng.pdf)

116. F. Sorge, P. Imbert, F. Moulin et al (2009). Protection antimoustique chez l'enfant : recommandations du Groupe de Pédiatrie Tropicale, Archives de pédiatrie 2009 ; 16 : 771-773.

117. Revue Prescrire (2008). Mieux se protéger des infections liées aux moustiques, répulsifs et moustiquaires imprégnées d'insecticide ; 28 (296) : 436-445.

118. OMS (2012). Plan mondial pour la gestion de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme.

[http://www.who.int/malaria/vector\\_control/gpirm\\_executive\\_summary\\_fr.pdf?ua=1](http://www.who.int/malaria/vector_control/gpirm_executive_summary_fr.pdf?ua=1)

119. OMS : Paludisme lutte antivectorielle et protection individuelle

[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43429/1/WHO\\_TRS\\_936\\_fre.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43429/1/WHO_TRS_936_fre.pdf)

120. HAS, Commission de la transparence, Avis du 19 mars 2008

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/paludisme\\_note\\_de\\_synthese\\_2008-06-11\\_17-46-7\\_488.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/paludisme_note_de_synthese_2008-06-11_17-46-7_488.pdf)

121. B. Queyriaux, B. Pradines, L. Hasseine et al (2009). Paludisme d'aéroport, la Presse Médicale, volume 38, n°7-8, pages 1106-1109.

122. Eurosurveillance, Bulletin Européen sur les Maladies Transmissibles, Volume 5, N°7-8, juillet-août 2000.

<http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EM/v05n07/v05n07.pdf>

123. P. Guillet, MC. Germain, T. Giacomini et al (1998). Origin and prevention of airport malaria France, Tropical Medicine and International Health, Volume 3, N°9 pp 700-705, september 1998

124. Direction générale de l'Aviation civile. Bulletin Statistique, Trafic aérien commercial année 2015.

[http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/Bulletin\\_statistique\\_2015\\_mise\\_en\\_ligne\\_maj-V2.pdf](http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/Bulletin_statistique_2015_mise_en_ligne_maj-V2.pdf)

125. J. Cohen, S. Bennis (2010). Le candidat vaccin antipaludique RTS, S/AS est entré en essais cliniques de phase III, Annales Pharmaceutiques Françaises (2010) 68, 370-379.

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2015/2016

**Nom : Bigand**  
**Prénom : Althéa**

**Titre de la thèse : Paludisme : Traitements, Prévention et Conseils aux voyageurs**

**Mots-clés : Paludisme, diagnostic, traitements, moyens de prévention, aéroport**

---

**Résumé : Le paludisme, maladie vectorielle mortelle, endémique dans certaines régions, touche tous les continents. Des mesures de protection chimioprophylactique et antivectorielle sont nécessaires afin d'éviter la contamination des habitants vivant en zone d'endémie mais également des voyageurs se rendant dans des zones à risque. L'éducation du patient constitue une étape importante dans la lutte contre le paludisme.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Christophe Carnoy, Maître de Conférences, Laboratoire d'Immunologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

**Assesseur :** Aliouat El Moukhtar, Professeur des Universités, Laboratoire de Parasitologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** Sébastien Piteux, Docteur en Pharmacie, Houdain