

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

**Soutenue publiquement le 20 octobre 2022
Par M^{me} BISIAU Marie**

**Voyage et prévention du paludisme :
Le rôle du Pharmacien d'officine**

Membres du jury :

Président : Monsieur ALIOUAT El Moukhtar, Professeur des Universités à la Faculté de Pharmacie de Lille – Parasitologie/Biologie animale

Directeur, conseiller de thèse : Madame CHABE Magali, Pharmacien et Maître de Conférences des Universités à la Faculté de Pharmacie de Lille – Parasitologie/Biologie animale

Assesseurs :

Madame le Docteur Cécilia N'GUESSAN-KOFFI Pharmacien, PhD, Responsable Affaires Médicales à l'Établissement Pharmaceutiques de l'AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), DARPeM Département Affaires Réglementaires Pharmaceutiques & Médicales

Monsieur le Docteur Matthias CRETEUR Pharmacien Titulaire de la Pharmacie de France à Maubeuge

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86

M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82

Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maitres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86

Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86

M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
------	-----	--------	------------------------	-------------

Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Je remercie l'ensemble des membres de mon jury de thèse.

Monsieur le Professeur El Moukhtar ALIOUAT, pour me faire l'honneur de présider ce jury. Merci pour vos enseignements de parasitologie qui m'ont donné l'envie de rédiger cette thèse sur le sujet du paludisme.

Madame le Docteur Magali CHABE, d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse, pour vos conseils et pour l'encadrement de mon travail avec bienveillance et votre sympathie.

Madame le Docteur Cécilia N'GUESSAN-KOFFI, c'est un plaisir de vous avoir dans mon jury de thèse. Merci pour vos conseils et votre aide précieuse, ainsi que pour les moments de vie partagés ensemble.

Monsieur le Docteur Matthias CRETEUR, vous avoir dans mon jury de thèse est pour moi le moyen de vous remercier pour ce que vous m'apportez au quotidien dans mon travail. Travailler à vos côtés est un plaisir et une source d'apprentissage constante. Vous me permettez de m'épanouir dans l'exercice de ma profession.

A Raphaël, mon partenaire de vie, merci de croire en moi, de me soutenir et de me rendre heureuse.

A tous nos moments de complicités. Merci d'être toi. A tous nos projets d'avenir.

A mes parents, pour votre soutien et votre amour inconditionnel depuis toujours.

Votre éducation, vos valeurs de vie et de travail, ainsi que la famille que vous avez fondée me permettent de m'accomplir dans ma vie.

La fin de mes études, cette thèse c'est surtout grâce à vous. Merci pour tout.

A ma sœur, beau-frère (jeunes parents au top), mon frère et ma belle-sœur, à tous nos beaux moments passés et à venir. Plus particulièrement à mon frère et ma sœur pour cette belle relation que nous avons.

A Fleur, de venir embellir nos vies.

A Nicolina pour ton écoute et nos moments de complicités.

A mes grands-mères d'être présente dans les différentes étapes de ma vie.

A mes grands-parents, de m'avoir montré les valeurs de l'amour et de la vie à 2.

A ma belle-famille de m'avoir accueillie avec bienveillance,

A Louis mon filleul qui me fait découvrir le rôle de marraine.

A Ann d'être cette amie hors norme, qui fait partie de ma famille. A notre relation fusionnelle. Merci à toi et ta famille pour les moments de partages et de rires.

A mes amies Mathilde, Camille et Émilie, à nos voyages, nos soirées, que de bons moments passés avec vous. Merci d'être toujours là pour moi. Vous êtes un véritable pilier de ma vie.

A Pauline d'être une amie fidèle qui répond toujours présente.

A la famille MASY, pour votre sympathie, merci de m'avoir ouvert votre porte et d'avoir toujours été la bienvenue chez vous.

A mon club de sport, d'avoir contribué à mon bien être et à mon équilibre personnel.

A l'équipe de la Pharmacie du Canada de m'avoir fait découvrir mon métier et de m'avoir formée.

A l'équipe de la pharmacie de France qui me permet de m'épanouir dans mon métier.

Table des matières

Introduction.....	1
Le paludisme.....	3
I. Généralités	3
A. L'agent pathogène	3
1. <i>Plasmodium falciparum</i>	3
2. <i>Plasmodium vivax</i>	4
3. <i>Plasmodium ovale</i>	4
4. <i>Plasmodium malariae</i>	5
5. <i>Plasmodium knowlesi</i>	6
B. Le Vecteur.....	6
C. Cycle de transmission.....	8
1. Chez l'Homme	8
2. Chez l'anophèle	9
II. La Maladie	11
A. Épidémiologie	11
1. Dans le monde	11
2. En France	14
B. Pathologie	15
1. Phase d'incubation	15
2. Phase d'invasion	15
3. Accès palustre simple.....	15
4. Accès palustre grave	15
5. Les rechutes	16
C. Diagnostic	16
III. Actualité sur les traitements	21
A. Population générale	21
1. Traitement du paludisme de forme simple à <i>Plasmodium falciparum</i>	21
2. Traitement du paludisme de forme simple avec des espèces autres que <i>Plasmodium falciparum</i>	25
3. Traitement du paludisme grave	26
B. Populations spécifiques	27
1. Femme enceinte et allaitante	27
2. Enfant	28
IV. Résistances.....	31
Prévention du paludisme et conseils à l'officine	33
I. Protection Antivectorielle	33
1. Les répulsifs cutanés	34
2. Les moustiquaires	40
3. Les vêtements imprégnés	41
4. Autres méthodes	42
II. La Chimio prophylaxie	43

A.	Population générale	45
1.	Court séjour	45
2.	Long séjour	52
B.	Populations spécifiques	52
1.	Enfants	53
2.	Femmes enceintes et allaitantes	54
3.	Personnes fragiles	55
C.	Traitement de réserve	56
D.	La vaccination	57
III.	Rôle du pharmacien d'officine lors de la délivrance des antipaludéens en chimio prophylaxie.....	59
A.	Cas Numéro 1 : Vacances en famille.....	60
B.	Cas numéro 2 : Roadtrip.....	62
C.	Cas numéro 3 : Pays d'origine	64
Conclusion		67
Annexes.....		69
Bibliographie.....		83

Listes des figures :

- Figure 1 : Répartition du *Plasmodium falciparum*
Figure 2 : Répartition mondiale à *Plasmodium vivax*
Figure 3 : Répartition mondiale de *Plasmodium ovale*
Figure 4 : Répartition mondiale *Plasmodium malariae*
Figure 5 : Répartition mondiale *Plasmodium knowlesi*
Figure 6 : Cycle de vie de l'anophèle
Figure 7 : Anophèle femelle, dans une position oblique au repos
Figure 8 : Cycle de transmission du Paludisme
Figure 9 : Comparaison des cas et des décès du paludisme de l'année 2019 VS 2020
Figure 10 : Comparaison des progrès réalisés par rapport au progrès souhaités en termes de mortalité et d'incidence de la maladie.
Figure 11 : Critères de gravité du Paludisme selon l'OMS
Figure 12 : Arbre décisionnel du diagnostic
Figure 13 : Frottis sanguin infection à *Plasmodium falciparum*
Figure 14 : Frottis sanguin infection à *Plasmodium ovale*
Figure 15 : Frottis sanguin infection à *Plasmodium vivax*
Figure 16 : Frottis sanguin infection à *Plasmodium malariae*
Figure 17 : Frottis sanguin de trophozoïtes matures à *Plasmodium knowlesi*
Figure 18 : Goutte épaisse *P. falciparum* coloration de May-Grünwald-Giemsa
Figure 19 : Technique du QBC malaria test
Figure 20 : Test de diagnostic rapide
Figure 21 : Schéma posologique possible pour le LARIAM®
Figure 22 : Répartition de la chloroquino-résistance
Figure 23 : Insect écran zones infestée
Figure 24 : Moustidose zone tropiques et à risques
Figure 25 : Cinq sur cinq tropic
Figure 26 : Moustifluid zone tempérées
Figure 27 : Insect écran spécial tropiques
Figure 28 : Apaisyl répulsif moustiques haute protection
Figure 29 : Phytosun arômes répulsifs moustiques
Figure 30 : Puressentiel anti-pique répulsif
Figure 31 : Moustiquaire imprégnée insect écran
Figure 32 : Moustiquaire imprégné moustifluid
Figure 33 : Pulvérisation d'une chambre d'insecticide
Figure 34 : Décolorations des dents suite à la prise de tétracyclines
Figure 35 : Ordonnance de la pharmacie avec prescription de chimioprophylaxie
Figure 36 : Ordonnance de la pharmacie avec prescription de chimioprophylaxie
Figure 37 : Ordonnance de la pharmacie avec prescription de chimioprophylaxie

Listes des tableaux

Tableau 1 : Traitements du paludisme simple à *Plasmodium falciparum*

Tableau 2 : Traitements du paludisme de forme simple avec des espèces autres que *Plasmodium falciparum*

Tableau 3 : Traitements du paludisme chez l'enfant

Tableau 4: Tableau récapitulatif des répulsifs cutanés.

Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire juin 2022

Tableau 5: Tableau récapitulatif de la chimioprophylaxie du paludisme

Bulletin épidémiologique hebdomadaire du 2 juin 2022

Tableau 6: tableau récapitulatif des traitements de réserve

Bulletin épidémiologique hebdomadaire de juin 2022

Listes des abréviations :

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

CRAT : Centre de Référence des Agents Tératogènes

TDR : Tests de Diagnostics Rapides

CTA : Combinaisons Thérapeutiques à bases d'Artémisinine

PPAV : Protection Personnelle AntiVectorielle

Introduction

Le paludisme est une infection parasitaire survenant chez l'Homme suite à la piqure d'un moustique du genre *Anopheles*, vecteur du parasite.

Décrit depuis l'antiquité par Hippocrate par des fièvres intermittentes avec un aspect saisonnier, ce n'est qu'en 1880 qu'Alphonse Laveran découvre l'agent pathogène *Plasmodium*. (1)

Il observe l'agent pathogène à l'aide d'un microscope monoculaire après avoir prélevé le sang d'un soldat présentant des fièvres intermittentes.

A cette époque, il était coutume de croire que le parasite était transmis par l'air et non par voie sanguine d'où son autre appellation *Malaria* (de l'italien « mal'aria » = mauvais air).

A l'heure actuelle, le paludisme reste un véritable enjeu de santé publique.

En 2020, le nombre de cas est estimé à 241 millions selon le rapport sur le paludisme dans le monde de l'OMS. Le nombre de décès par accès palustre est de 627 000 pour cette année 2020.

Sa répartition dans le monde est très inégale car l'Europe est exempte de paludisme alors que l'Afrique supporte 95% des cas paludisme et 96% des décès, sachant que dans 80% des décès dus au paludisme cela concerne des enfants de moins de 5 ans.

La lutte contre le paludisme, et principalement en Afrique, est donc une réelle nécessité afin de réduire cette morbi-mortalité.

Le paludisme

I. Généralités

A. L'agent pathogène

L'agent pathogène responsable du paludisme est un protozoaire Apicomplexa du genre *Plasmodium*. C'est un eucaryote unicellulaire qui vient parasiter les hépatocytes et les hématies de son hôte.

Il existe différentes espèces appartenant au genre *Plasmodium* plus ou moins dangereuses et variant selon les continents. Cinq espèces sont pathogènes chez l'Homme.(2)

1. *Plasmodium falciparum*

Plasmodium falciparum est la première espèce que nous allons aborder.

Elle peut entraîner des accès palustres graves et est responsable de la majorité des cas mortels dans le monde et de la majorité des cas d'importations en France.

Elle est largement dominante en Afrique subsaharienne, on la retrouve également en Amérique latine et dans le sud de l'Asie. Elle est principalement localisée au niveau de la ceinture équatoriale.

La transmission de *Plasmodium falciparum* est optimale lors de la saison des pluies et à une température dépassant 18°C.

La période d'incubation de cette espèce est de 7 à 12 jours. Dans la majorité des cas elle se déclare dans les 2 mois après le retour de la zone endémique. Elle n'est pas responsable de rechute tardive.

Cette espèce est responsable de fièvre tierce dans l'accès palustre simple, mais elle peut entraîner des troubles neurologiques (troubles de la conscience, convulsion, prostration), une acidose métabolique et une insuffisance rénale dans l'accès palustre grave. L'accès palustre grave peut évoluer en neuropaludisme qui peut être mortel, s'il n'est pas pris en charge à temps.



Figure 1 : Répartition du *Plasmodium falciparum*

Paludisme (ANOFEL) Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie
2014

2. *Plasmodium vivax*

En ce qui concerne l'espèce ***Plasmodium vivax***, elle peut être responsable d'accès palustres simples pouvant évoluer en forme grave dans les régions endémiques, mais elle est rarement mortelle. C'est la deuxième cause la plus répandue de paludisme après le paludisme à *Plasmodium falciparum* dans le monde, et la principale cause de paludisme en dehors de l'Afrique.

On la retrouve dans de nombreuses régions du monde dont les régions tempérées comme l'Amérique centrale, les pays du Maghreb, le proche orient et l'Asie. Il n'est plus transmissible en dessous de 15°C.

La plupart du temps, cette espèce est bénigne et elle entraîne une fièvre tierce. La période d'incubation est de 11 à 15 jours, elle peut être responsable de rechutes 3 à 4 ans après la première infection.

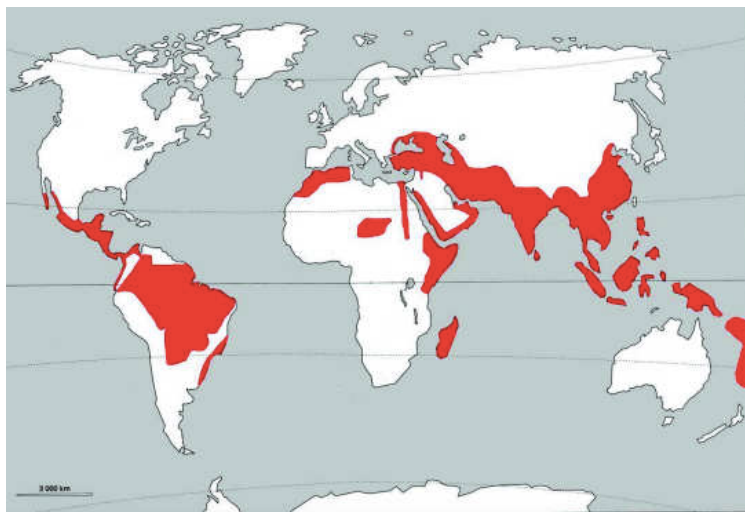


Figure 2 : Répartition mondiale à *Plasmodium vivax*

Paludisme (ANOFEL) Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie 2014

3. *Plasmodium ovale*

L'espèce ***Plasmodium ovale*** n'est pas mortelle dans la plupart des cas, son évolution est dans la majorité des cas responsable de formes bénignes. Mais elle possède des stades de dormance qui peuvent ainsi provoquer des rechutes des mois voire des années après la primo infection.

Elle est principalement située en Afrique centrale et en Afrique de l'ouest.

Elle est également responsable de fièvre tierce. La période d'incubation est de 15 jours au minimum mais peut durer jusqu'à 4 ans.

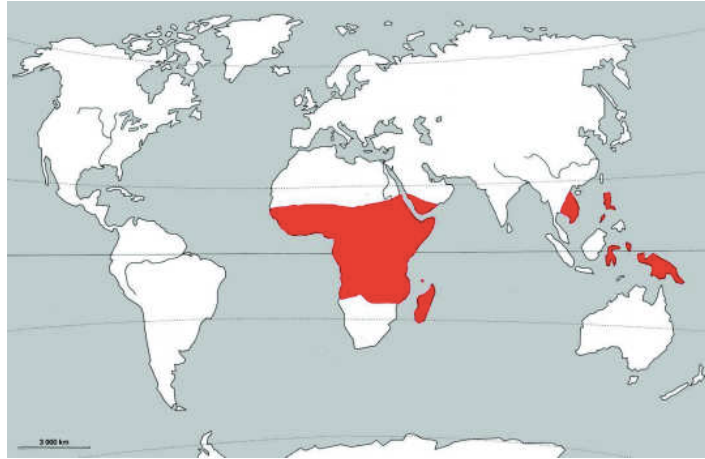


Figure 3 : Répartition mondiale de *Plasmodium ovale*
 Paludisme (ANOFEL) Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie
 2014

4. *Plasmodium malariae*

L'espèce *Plasmodium malariae* est responsable de formes le plus souvent bénignes qui peuvent parfois aboutir à des complications rénales.

Sa distribution est mondiale mais très inégale, on la retrouve en Afrique en Asie et en Amérique de manière beaucoup plus irrégulière.

Plasmodium malariae présente également des stades de dormance avec une forme de latence intra-érythrocytaire qui peut entraîner des rechutes jusque 20 ans après la primo infection.

C'est sa phase d'incubation qui la différencie des espèces précédentes, elle est plus longue (entre 15 et 21 jours), et le fait que cette espèce est responsable de fièvre quarte (toutes les 72 heures).

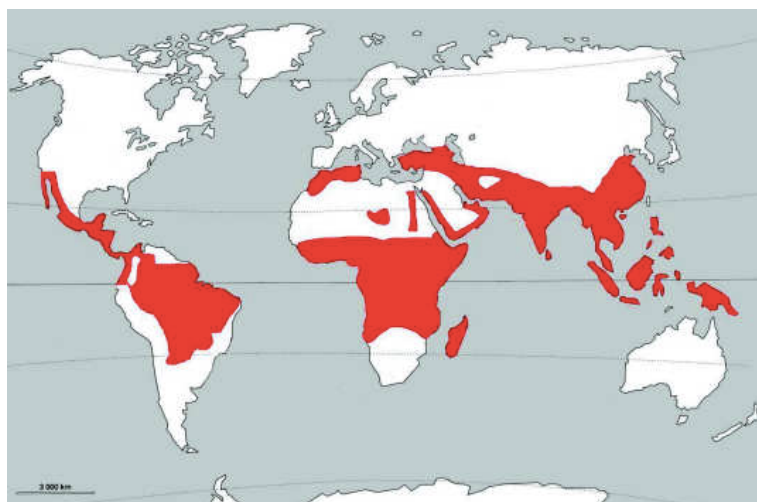


Figure 4 : Répartition mondiale de *Plasmodium malariae*
 Paludisme (ANOFEL) Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie
 2014

5. *Plasmodium knowlesi*

Plasmodium knowlesi peut être responsable de formes graves voire mortelles.

C'est l'espèce parasite du singe macaque mais elle peut aussi être retrouvée chez l'Homme. Cette espèce a été découverte plus tardivement. On la retrouve uniquement dans certaines régions forestières d'Asie du sud-Est.

Plasmodium knowlesi provoque principalement des fièvres quotidiennes, cela permet de le différencier des autres espèces de *Plasmodium*.

Son incubation est de 8 à 15 jours.(2)



Figure 5 : Répartition mondiale *Plasmodium knowlesi*

Paludisme (ANOFEL) Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie 2014

B. Le Vecteur

D'après l'ouvrage sur les anophèles de Pierre Carnevale et Vincent Robert, le paludisme est transmis d'Homme à Homme par l'intermédiaire d'un vecteur. Le vecteur est un point de passage obligatoire pour le cycle de développement du parasite.

Dans le cas du paludisme, le vecteur est un moustique du genre *Anopheles*.

Le moustique est en règle générale la plus grande famille vectrice d'agents pathogènes (3).

Selon l'étymologie, le mot *Anopheles* (du grec) peut se décomposer en «a» privatif et «*Opheles*» utile, *Anopheles* signifie donc moustique dénué d'utilité.

Sur les 484 espèces d'anophèles existantes, seulement une soixantaine sont responsables de la transmission du paludisme dans le monde. La répartition des anophèles est presque mondiale. (4)

Le cycle biologique de l'anophèle est composé de deux phases :

- **Une phase aquatique** pour les œufs, les larves et les nymphes. La larve d'anophèle se reconnaît des autres insectes aquatiques car elle ne possède pas de pattes et a un thorax relativement gros.
- **Une phase aérienne** pour l'adulte mâle et femelle.

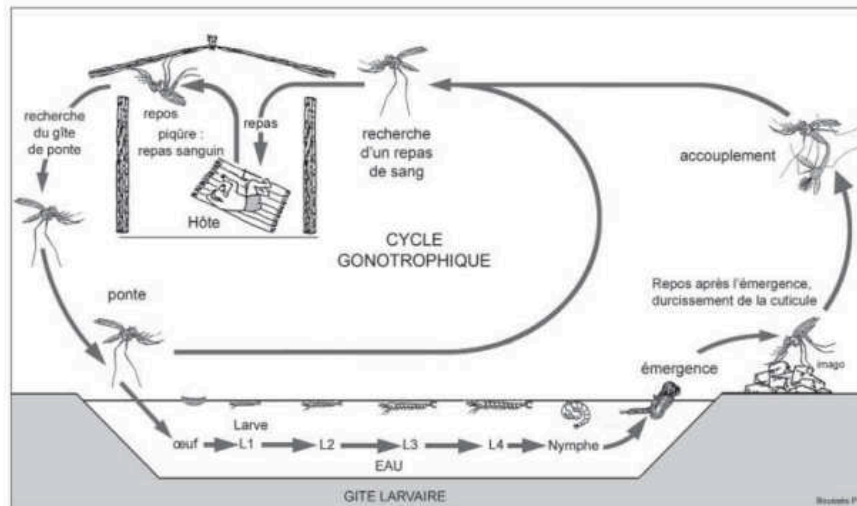


Figure 6 : cycle de vie de l'anophèle
Ouvrage LES ANOPHÈLES Pierre Carnevale, Vincent Robert

L'Anophèle est facilement reconnaissable et distinguable des autres moustiques par sa position oblique au repos qui lui est caractéristique.

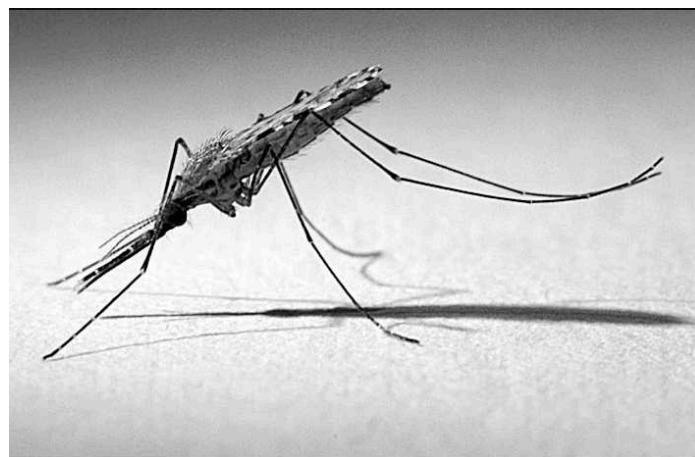


Figure 7: Anophèle femelle, dans une position oblique au repos
Ouvrage LES ANOPHÈLES Pierre Carnevale, Vincent Robert

L'anophèle mâle se nourrit uniquement de jus sucré alors que la femelle en plus des jus sucrés, se nourrit de repas sanguins nécessaires à la ponte des œufs. La ponte des œufs se fait en milieu humide car la 1^{ère} phase est une phase aquatique.

C'est lors de ce repas sanguin qu'a lieu la transmission du parasite. Les piqûres ont principalement lieu la nuit, même si on observe des adaptations avec des piqûres qui commencent de plus en plus tôt.

L'anophèle est attiré par des couleurs sombres, de la lumière, de la chaleur, des odeurs de sueurs et le mouvement. Son vol est silencieux.

L'anophèle est l'hôte définitif de *Plasmodium* alors que l'Homme n'est qu'un l'hôte intermédiaire du parasite, mais les deux constituent un réservoir de parasite.

C. Cycle de transmission

En ce qui concerne le cycle de transmission, c'est lors du repas sanguin de l'anophèle que celle-ci injecte via sa salive le *Plasmodium* à l'Homme.

Chez l'Homme on retrouvera le cycle asexué du parasite avec une phase hépatique asymptomatique, qui correspond à la phase d'incubation et une phase érythrocytaire qui sera responsable des symptômes de la maladie.

Chez l'anophèle on retrouvera le cycle sexué du parasite.

1. Chez l'Homme

Lors d'une piqûre du moustique femelle, celui-ci injecte sa salive avec des sporozoïtes chez l'Homme.

Les sporozoïtes viennent se loger dans le foie, commence alors une reproduction asexuée dans les hépatocytes entraînant la formation de schizontes. Lorsque les schizontes sont arrivés à maturité, ils vont lyser les hépatocytes et libérer des mérozoïtes qui, une fois libérés dans le sang, viendront par la suite contaminer les hématies.

Cela correspond à la **phase de schizogonie hépatique**. C'est la phase d'incubation de la pathologie.

Pour les espèces de *Plasmodium vivax et ovale* certains schizontes donnent des hypnozoïtes responsables **des stades de dormance**.

Suite à la contamination des hématies par les mérozoïtes commence alors la **phase de schizogonie érythrocytaire**. Il s'agit d'une reproduction asexuée.

Les mérozoïtes forment des trophozoïtes jeunes puis âgés qui se positionnent en anneaux ou *ring*. Ensuite les trophozoïtes deviennent des schizontes jeune puis âgés qui provoquent l'éclatement de l'hématie et libèrent des mérozoïtes qui vont contaminer de nouvelles hématies.

En fonction de l'espèce de *Plasmodium*, l'éclatement des hématies ne se fera pas à la même fréquence.

Pour les *Plasmodium falciparum, vivax, ovale* les hématies éclatent toutes les 48 heures et seront alors responsables de fièvre tierces (le cycle érythrocytaire est de 48 heures).

Pour le *Plasmodium malariae* les hématies éclatent toutes les 72 heures ce qui entrainera une fièvre quarte (le cycle érythrocytaire est de 72 heures).

Pour le *Plasmodium knowlesi* l'éclatement des hématies a lieu toutes les 24 heures, on aura alors une fièvre quotidienne (le cycle érythrocytaire est de 24 heures).

Il est également possible que les mérozoïtes plutôt que de devenir des trophozoïtes deviennent des gamétocytes en attente. Il s'agit de la **phase de gamogonie érythrocytaire**. Les mérozoïtes vont alors subir une maturation d'une dizaine de jours pour donner des gamétocytes à potentiel femelle ou mâle.

2. Chez l'anophèle

Les gamétocytes en attente sont absorbés par l'anophèle lors de son repas sanguin. Ils se retrouvent ainsi dans son estomac où ils se différencient en gamètes femelles ou mâles.

Il se produit alors une reproduction sexuée et une fécondation donnant des oocytes qui migrent vers la paroi externe de l'estomac. L'oocyte va alors se rompre et venir se loger dans les glandes salivaires de l'anophèle sous forme de sporozoïtes prêts à être transmis lors du prochain repas sanguin de l'anophèle.

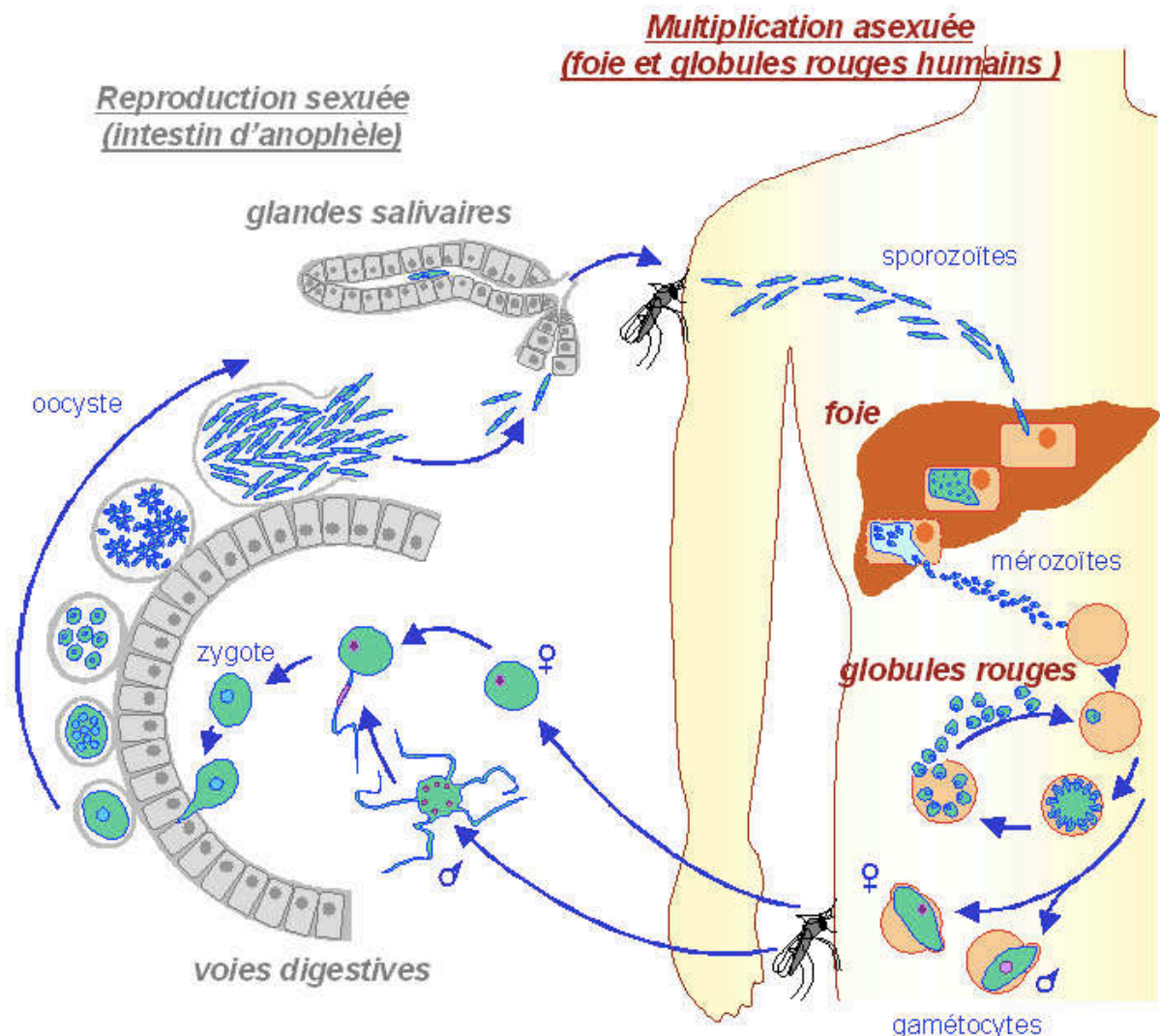


Figure 8 : Cycle de transmission et cycle de vie du paludisme
<https://www.encyclopedie-environnement.org/en/life/symbiosis-and-parasitism/>

II. La Maladie

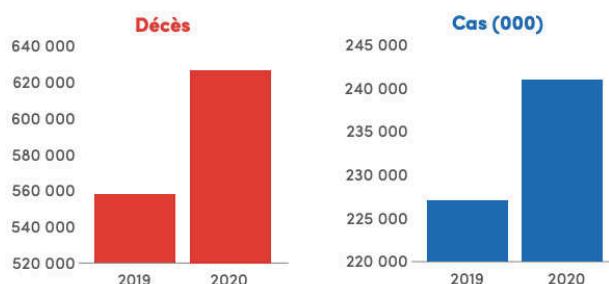
A. Épidémiologie

1. Dans le monde

a. La pandémie de la COVID-19

Suite à la pandémie de la COVID-19, les moyens de lutte contre le paludisme ont été mis à mal. Une augmentation du nombre de cas et de décès liés au paludisme a été observée sur l'année 2020 par rapport à l'année 2019 à l'échelle mondiale. Cette augmentation s'est principalement répercutée sur les pays d'Afrique. (5)

D'après le rapport 2021 de l'OMS sur le paludisme dans le monde, l'observation d'une hausse de 14 millions de cas de paludisme supplémentaires en 2020 par rapport à 2019 a été constaté. Une hausse supplémentaire des décès estimée à 69 000 morts en 2020 par rapport à 2019 a également été rapportée.



*Figure 9 : Comparaison des cas et des décès du paludisme de l'année 2019 VS 2020
Rapport de 2021 sur le paludisme dans le monde de l'OMS*

Cette hausse est due à plusieurs facteurs :

- Le premier est la perturbation de la distribution des traitements antipaludéens : d'après le rapport de l'OMS, une baisse de la distribution de 48 millions de traitements par combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine a été observée entre 2020 et 2019.
- Le deuxième facteur est la perturbation des diagnostics au niveau mondial et principalement en Afrique subsaharienne. Il y a eu une baisse de réalisation de tests pour diagnostiquer le paludisme durant la phase initiale de la pandémie de la COVID-19. La réduction des dépistages du paludisme coïncide avec les pics de transmissions de la COVID-19.
- Le troisième facteur sur lequel nous reviendrons ci-après, est la perturbation des services de prévention. Par exemple les campagnes pour les moustiquaires imprégnées d'insecticides ont pris d'importants retards et ont donc débordé sur l'année 2021.

La pandémie de la COVID-19 n'étant pas finie, elle place les pays face à plusieurs défis. Tout d'abord, la gestion de l'impact sanitaire de la pandémie puis potentiellement l'impact économique qui va s'en suivre ; avec le challenge de ne pas délaissier les autres services de santé essentiels comme la lutte contre le paludisme.

b. Mise en perspective depuis les années 2000

D'après le rapport de l'OMS de 2021 sur le paludisme, une réduction de 27% de l'incidence de la maladie à l'échelle mondiale entre 2000 à 2015 (cas pour 1000 habitants exposés au risque de paludisme) et un recul de près de 51% de la mortalité associée (décès pour 100 000 habitants exposés au risque de paludisme) ont été rapportés.

A partir de ces résultats, l'OMS avait défini de nouveaux objectifs par la publication de « la stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030 ». Les objectifs sont de réduire de 90% l'incidence et la mortalité associée.

Cependant lors de l'année 2017, une hausse de l'incidence de la maladie et une stagnation du taux de mortalité à l'échelle mondiale sont constatées.

L'OMS alerte alors sur la situation et des nouvelles approches sont mises en place afin d'éviter une stagnation du progrès au niveau mondial. En 2018 l'initiative « High burden to high impact » est lancée pour mettre l'accent sur les pays où la charge du paludisme est la plus élevée. Cette approche a pour but de soutenir les 11 pays les plus touchés par le paludisme afin de diminuer l'incidence et la mortalité puis à terme de les amener à une élimination du paludisme.

« La stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030 » est quant à elle mise à jour car les objectifs d'incidence et de mortalité n'ont pas été atteints pour l'année 2020.

Il y a un écart de 40% sur l'incidence de la maladie et la mortalité du paludisme dans le monde par rapport aux objectifs fixés en 2015.

Comparaison entre les progrès réalisés concernant a) l'incidence de la maladie et b) le taux de mortalité dans le monde sur la base de deux scénarios : trajectoire actuelle maintenue (en bleu) et objectifs du GTS atteints (en vert)

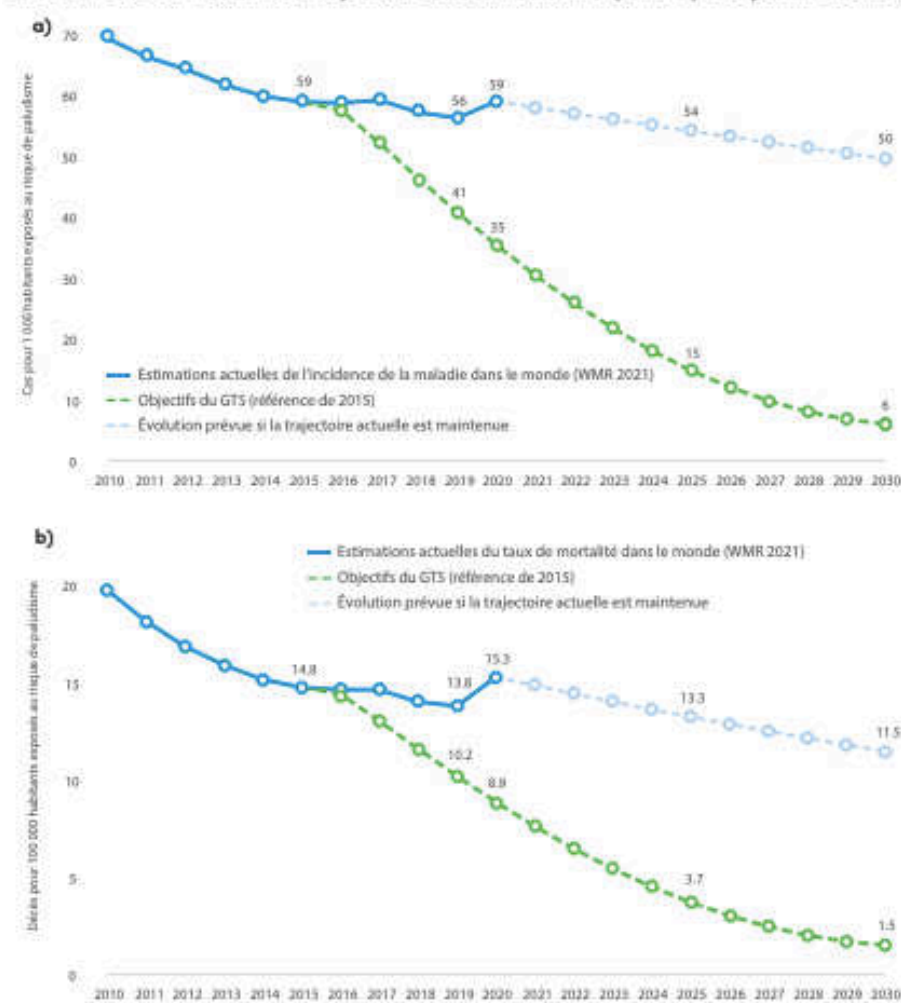


Figure 10 : Comparaison des progrès réalisés par rapport au progrès souhaités en termes de mortalité et d'incidence de la maladie.

Rapport de 2021 sur le paludisme dans le monde de l'OMS

Il est difficile de mettre en place une ligne de conduite globale afin d'atteindre les objectifs, car la répartition du progrès de la lutte contre le paludisme est inégale à l'échelle mondiale.

On constate que dans les pays à charge palustre faible, on avance vers une élimination de la maladie. D'après le rapport 2021 sur le paludisme dans le monde, de 2000 à 2020, 23 pays ont enregistré zéro cas de paludisme sur 3 années de suite et 12 pays ont été certifiés exempts de paludisme par l'OMS.

En revanche dans les pays où la charge palustre est élevée, une régression des objectifs est observée : au niveau mondial les 11 pays les plus touchés par le paludisme ont enregistré une baisse de la mortalité et de l'incidence entre 2000 et 2015 puis une hausse après 2015. Cette hausse étant due aux conflits et catastrophes humanitaires dans ces pays défavorisés. Cette hausse est également due à l'apparition de phénomènes de résistance des anophèles aux insecticides et la résistance de *Plasmodium* aux traitements antipaludéens.

2. En France

En France métropolitaine, d'après le bilan épidémiologique hebdomadaire du 21 mai 2019, les cas de paludisme sont des cas d'importation car le paludisme n'est plus endémique en France métropolitaine.

La maladie est importée par des voyageurs ou des migrants provenant pour 95% des cas d'Afrique sub-saharienne. Les pays à l'origine de la majorité des cas d'importation sont le plus souvent la Côte d'Ivoire, le Cameroun, la Guinée, le Mali ou encore le Sénégal. La majorité des cas d'importation touche des personnes d'origine africaine résidant en France et retournant dans leurs pays d'origine pour des périodes relativement longues (40 jours en moyenne).

L'espèce principalement diagnostiquée sur le territoire de la France métropolitaine est *Plasmodium falciparum* dans plus de 85% des cas, loin devant *Plasmodium ovale* (7%) en seconde position, suivi de *Plasmodium vivax* (5%). *Plasmodium knowlesi* a été responsable de deux accès palustres en 2018 suite à un retour de Thaïlande.

Pour ce qui est de la France d'outre-mer, dans les territoires des Antilles, le paludisme est également un paludisme d'importation, avec environ 10 cas par an pour la Martinique et la Guadeloupe. Les importations sur ces îles viennent principalement d'Afrique centrale et de l'ouest, ainsi que de Guyane et de Haïti qui sont des régions endémiques. La principale espèce diagnostiquée reste *Plasmodium falciparum*.

Des cas d'importation un peu plus élevés sur l'île de la Réunion (40 en 2013, 19 en 2014 et 26 en 2015) sont signalés, le plus souvent en provenance de Madagascar et des Comores. En nouvelle Calédonie environ 20 cas par an en provenance du Vanuatu (île au large de l'Australie) sont déclarés.

En revanche sur l'île de Mayotte et de Guyane le paludisme n'est pas un paludisme d'importation, mais un paludisme endémique.

A Mayotte de gros moyens de lutte antipaludique ont été mis en place et ont permis de passer de 500 cas en 2006-2007 à 11 cas en 2016. Mais le mouvement important de population depuis des zones de transmission n'a pas encore permis son élimination.

La Guyane quand a elle subit de l'orpaillage clandestin responsable de la transmission du paludisme. En 2015, 418 cas ont été déclarés, et l'espèce principalement diagnostiquée est *Plasmodium vivax* (70%).(6)

B. Pathologie

1. **Phase d'incubation**

La clinique du paludisme débute par une **phase d'incubation** le plus souvent asymptomatique, pendant laquelle le parasite se développe dans le foie, c'est la phase de schizogonie hépatique.

Cette phase d'incubation peut durer entre 7 et 30 jours en fonction de l'espèce.

Pour *Plasmodium falciparum* le délai d'incubation est de 7 à 12 jours ; pour *Plasmodium knowlesi* son délai d'incubation est de 8 à 15 jours ; pour *Plasmodium vivax* l'incubation est de 11 à 15 jours ; pour *Plasmodium ovale* l'incubation est au minimum de 15 jours ; et pour *Plasmodium malariae* l'incubation se situe entre 15 à 21 jours.

2. **Phase d'invasion**

Dans un second temps, vient la **phase d'invasion**. Le parasite se retrouve dans les hématies, c'est la phase de schizogonie érythrocytaire. Le patient est alors atteint d'un syndrome pseudo grippal avec de la fièvre, des courbatures, des nausées, des vomissements, des diarrhées, des maux de tête, et une fatigue générale.

Ces symptômes ne sont pas spécifiques du paludisme mais nécessitent une prise en charge d'urgence s'ils se déclarent au retour de voyage d'une zone endémique.

3. **Accès palustre simple**

La clinique évolue ensuite en **accès palustre simple** avec des cycles typiques de fièvre tierce, quarte ou quotidienne en fonction de l'espèce du parasite en cause (elle coïncide avec la multiplication des parasites et l'éclatement des hématies) ainsi que des frissons, des poussées de sueur puis de l'apyrexie, on retrouve également une anémie hémolytique (également due à l'éclatement des hématies) et une hépato splénomégalie.

Pour *Plasmodium falciparum*, *ovale*, et *vivax* les fièvres sont tierces car le cycle érythrocytaire est de 48 heures.

Pour *Plasmodium malariae* les fièvres sont quartes car le cycle érythrocytaire est de 72 heures.

Pour *Plasmodium knowlesi* les fièvres sont quotidiennes car le cycle érythrocytaire est de 24 heures.

4. **Accès palustre grave**

Le paludisme survenant suite à une infection par l'espèce *Plasmodium falciparum* s'il n'est pas traité rapidement peut entraîner **un accès palustre grave**.

L'accès palustre grave peut aboutir au décès du patient s'il n'est pas pris en charge en urgence. Différentes manifestations cliniques et biologiques sont codifiées par l'OMS comme des critères de gravité.

Si un de ces critères est diagnostiqué le patient sera atteint d'un accès palustre grave.

D'après : WHO 2000, Severe falciparum malaria. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 94, supplement 1

Troubles de la conscience	Score de Glasgow modifié ≤ 9 chez l'adulte et enfant de plus de 5 ans Score de Blantyre ≤ 2 chez le petit enfant
Convulsions répétées	$\geq 2 / 24$ heures (malgré la correction de l'hyperthermie)
Prostration	Extrême faiblesse ou chez l'enfant : « Impossibilité, de tenir assis pour un enfant en âge de le faire, ou de boire pour un enfant trop jeune pour tenir assis »
Détresse respiratoire	Définition 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 mmHg chez l'adulte TAS < 50 mmHg chez l'enfant
Oedème pulmonaire	Définition radiologique
Saignement anormal	Définition clinique
Anémie grave	Adulte : Hb < 7 g/dL ou Hte < 20 % Enfant : Hb < 5 g/dL ou Hte < 15 %
Hypoglycémie	Glycémie $< 2,2$ mmol/L
Acidose métabolique	pH $< 7,35$ ou bicarbonates < 15 mmol/L
Hyperlactatémie	Lactates plasmatiques > 5 mmol/L
Hyperparasitémie	$> 4\%$ chez un sujet non immun
Insuffisance rénale	Créatininémie $> 265 \mu\text{mol/L}$ après réhydratation ou diurèse < 400 mL/24h chez l'adulte (< 12 mL/kg/24h chez l'enfant)

Figure 11 : Critères de gravité du Paludisme selon l'OMS

Campus de Parasitologie-Mycologie - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL)

La complication majeure qui peut provoquer le décès des patients est le **neuropaludisme** : des amas d'hématies parasitées ou non sont séquestrés dans les capillaires cérébraux et viennent obstruer les vaisseaux sanguins qui alimentent le cerveau, cela provoque une anoxie et une encéphalopathie qui conduisent au décès du patient dans les 3 à 4 heures.

5. Les rechutes

Dans certains cas des rechutes d'accès palustre simple sont observées.

Les rechutes ne sont pas observées au-delà de 6 mois pour *Plasmodium falciparum* car le parasite n'a pas de formes hypnozoïtes.

Cependant des rechutes seront possible avec les autres espèces.

On peut s'attendre à des recrudescences 10 voir 20 ans après avec l'espèce du *Plasmodium malariae*. En ce qui concerne les espèces du *Plasmodium vivax* et *ovale* on peut voir des rechutes jusque 3 à 4 ans après l'infection.

C. Diagnostic

Les symptômes du paludisme lors de la phase d'invasion ne sont pas spécifiques, et ne permettent donc qu'une orientation du diagnostic si cela survient suite à un voyage en zone endémique.

Il est nécessaire de confirmer le diagnostic en effectuant un prélèvement sanguin sous anticoagulant (préférentiellement EDTA) afin d'observer le parasite dans les hématies. Le laboratoire a un délai de rendu de deux heures. Le diagnostic doit être posé dans les 4 heures qui suivent la prise de sang.(7)

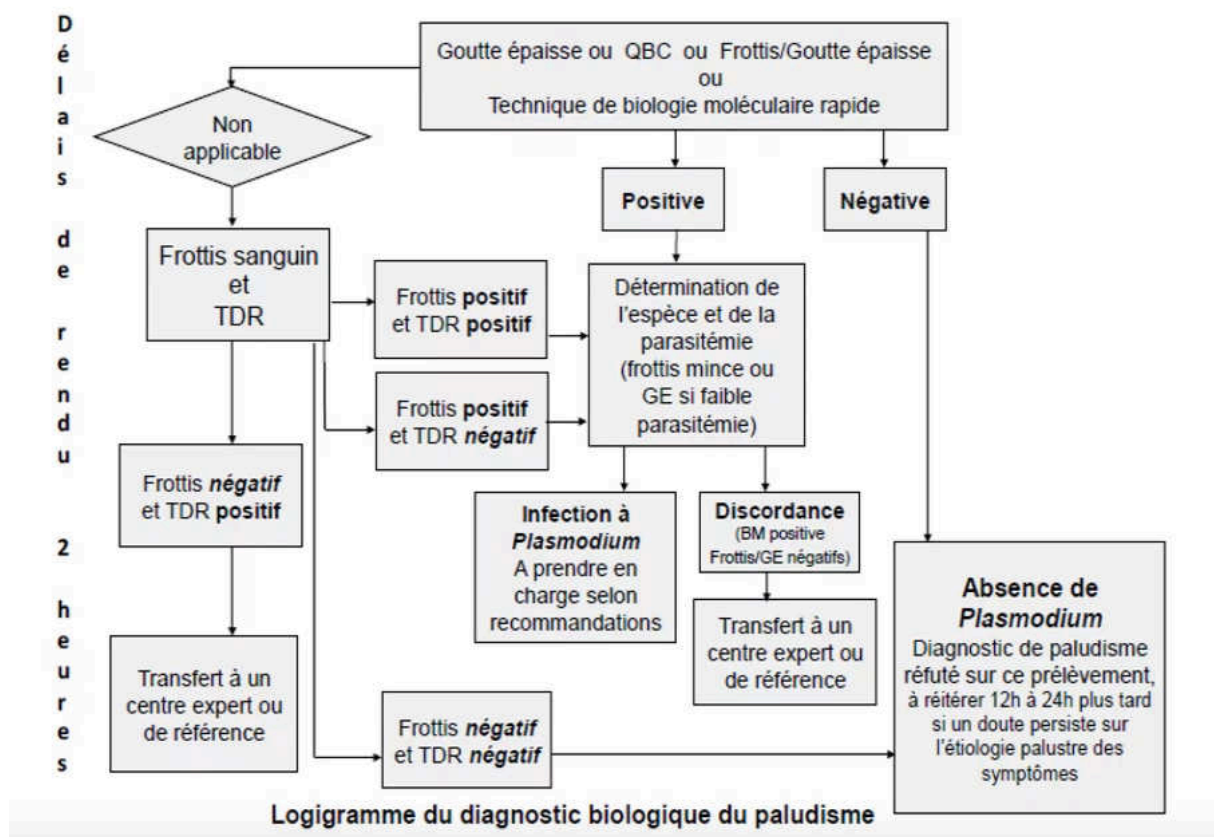


Figure 12: Arbre décisionnel du diagnostic

O. Bouchaud et al. / Médecine et maladies infectieuses 50 (2020) 161–193

Le frottis sanguin et la goutte épaisse sont considérés comme les deux techniques de référence.

- **Le frottis sanguin**

La technique de diagnostic la plus fréquemment utilisée est **le frottis sanguin**.

Le frottis consiste en l'étalement d'une goutte de sang sur une lame qui après coloration (en coloration de Giemsa au 1/10) permet d'observer sous le microscope le parasite.

Le frottis sanguin permet l'identification de l'espèce et la détermination de la parasitémie.

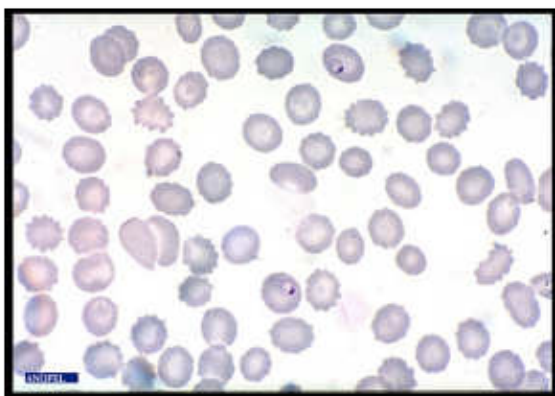


Figure 13 : Frottis sanguin infection

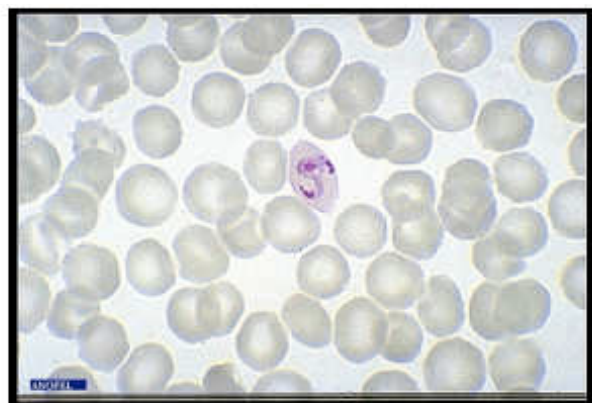


Figure14 : Frottis sanguin infection à

à *Plasmodium falciparum*

Plasmodium ovale

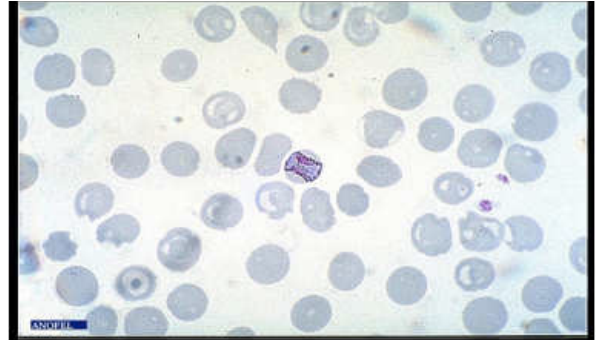
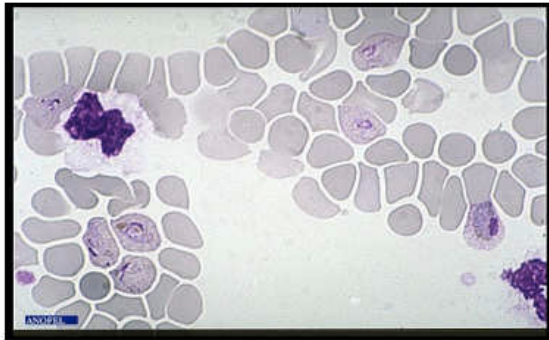


Figure 15 : Frottis sanguin infection à *Plasmodium vivax*

Figure 16 : Frottis sanguin infection à *Plasmodium malariae*

Paludisme (ANOFEL) Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie 2014

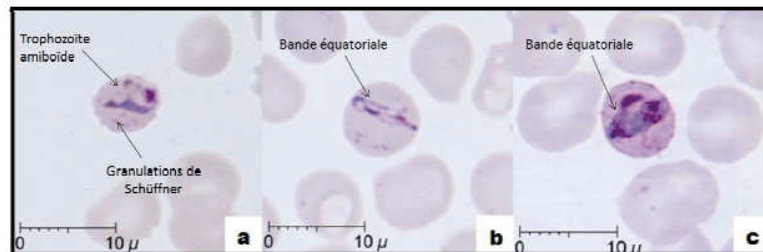


Figure 17 : Frottis sanguin de trophozoïtes matures à *Plasmodium knowlesi*

Thèse : DEVELOPPEMENT D'UNE TECHNIQUE DE PCR EN TEMPS REEL POUR LE DIAGNOSTIC D'ESPECE DE *Plasmodium knowlesi*

En revanche la sensibilité du frottis n'est pas élevée et sa négativité ne permet pas d'affirmer que le patient n'est pas porteur du paludisme.

La goutte épaisse ainsi que le marquage fluorescent des acides nucléiques des parasites (QBC malaria test) sont des techniques de diagnostic plus sensibles.

- **La goutte épaisse**

La goutte épaisse est une technique qui consiste à prélever un grand nombre d'hématies à les lyser et à les colorer afin de pouvoir observer sur la lame les parasites (on peut également y voir les plaquettes et les noyaux des globules blancs). L'inconvénient de cette technique est qu'elle nécessite d'être lue par un biologiste expérimenté pour éviter une trop grande variation entre les lecteurs. Elle permet difficilement le diagnostic d'espèces mais ne permet pas d'évaluer la parasitémie.

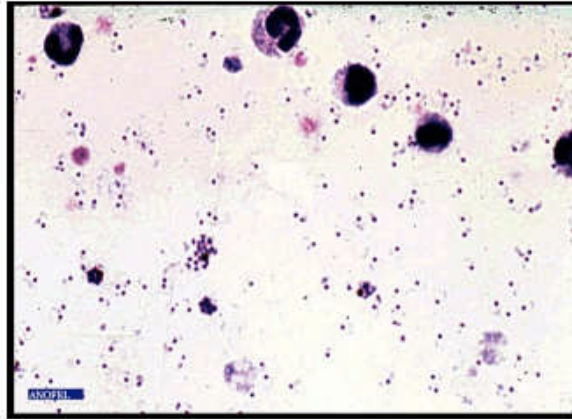


Figure 18 : Goutte épaisse P.falciparum coloration de May-Grünwald-Giemsa Paludisme (ANOFEL) Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie 2014

- **La technique de QBC Malaria test**

La **technique de QBC Malaria test** permet de marquer les acides nucléiques par un composé fluorescent. Il y a moins de variation entre les lecteurs et la sensibilité est équivalente à celle de la goutte épaisse. Le désavantage est qu'elle nécessite du matériel spécifique tel qu'une centrifugeuse, un microscope à fluorescence ou un dispositif d'adaptation d'une source lumineuse. Ce matériel n'est pas accessible dans tous les laboratoires du monde. Il permet d'évaluer la parasitémie mais ne permet pas le diagnostic d'espèce.

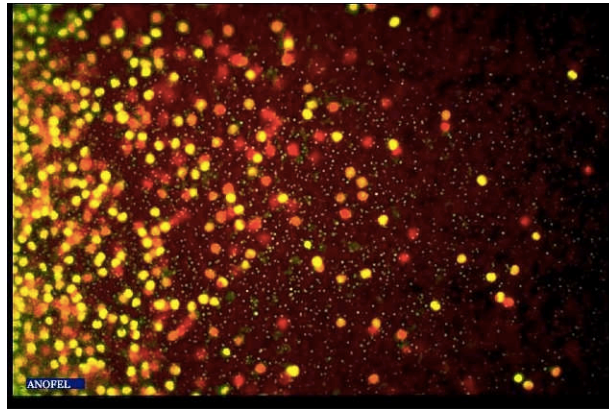


Figure 19: QBC malaria test Paludisme (ANOFEL) Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie 2014

Ces diagnostics réalisés au microscope sont les diagnostics de référence du paludisme. Ils permettent un diagnostic simple, sans trop de moyens. Il nécessite juste un personnel formé à la lecture des lames ainsi que du matériel approprié.

- **Autres méthodes**

Il existe également pour le diagnostic **des tests de diagnostic rapide (TDR)** basés sur la recherche des antigènes pLDH (lactate déshydrogénase) et la lactate aldolase qui sont panspécifiques du genre *Plasmodium*.

D'autres protéines spécifiques d'espèces permettent un diagnostic plus spécifique du *Plasmodium* en identifiant l'espèce mise en cause.

Par exemple pour *Plasmodium falciparum* on va rechercher l'antigène HRP2 qui lui est spécifique.

Ces tests nécessitent d'être confirmés par une goutte épaisse ou un frottis.

C. Kamaliddin et al. / Médecine et maladies infectieuses 50 (2020) 141–160

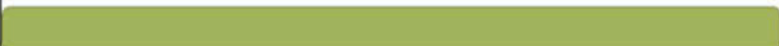
	<i>P. falciparum</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. knowlesi</i>
<i>Pf</i> HRP-2					
Aldolase					
pLDH					
<i>Pf</i> LDH					
<i>Pv</i> LDH					

Figure 20 : Test de Diagnostic Rapide

Assessment of diagnostic methods for imported malaria in mainland France

Le développement de tests PCR pour le diagnostic du paludisme permet une sensibilité et une spécificité supérieures aux autres outils de diagnostic, cependant il faut un matériel permettant de réaliser les PCR ce qui n'est pas le cas dans tous les laboratoires du monde. Elle est principalement utilisée en cas de paludisme d'importation. Le temps de réalisation d'un PCR classique ainsi que son coût ne sont parfois pas compatibles avec une utilisation de routine.

Cependant il existe la PCR LAMP qui ne nécessite pas de thermocycleur pour la réalisation de la PCR, celle-ci se fait à température constante et a un délai de rendu d'environ cinquante minutes. Elle est donc possible d'utilisation dans une diagnostic d'urgence.

III. Actualité sur les traitements

Il existe un arsenal thérapeutique afin de lutter contre le paludisme. La prise en charge thérapeutique varie selon la zone géographique (paludisme d'importation ou dans les différentes zones endémiques) à traiter, les résistances éventuelles aux antipaludéens, la forme simple ou grave du paludisme ainsi que les caractéristiques du patient (femme enceinte, enfant). (6)

A. Population générale

Dans un premier temps nous allons aborder les traitements du paludisme simple à *Plasmodium falciparum*, puis nous verrons les traitements pour les formes simples aux autres espèces que *Plasmodium falciparum*.

Pour finir cette partie, nous aborderons les traitements des accès palustres graves.

1. **Traitement du paludisme de forme simple à *Plasmodium falciparum***

Molécules	Présentations	Posologies	Effets indésirables	Conseils
Arténimol 40mg / Piperaquine 320 mg	Comprimés pelliculés de EURARTESIM®	3cp/j en 1 prise pendant 3 jours 4cp/j en 1 prise pendant 3 jours si poids > 75 Kg	Troubles cardiaques Troubles digestifs Céphalées	Prise à jeun strict : Ne pas manger dans les 3h qui précèdent et qui suivent la prise du comprimé
Arthéméther 20 mg/ Lumefantrine 120 mg	Comprimés jaune pâle rond de RIAMET®	Adulte de plus de 35 kg : 4cp en 1 prise à H0, H8, H24, H36 H48, H60	Troubles cardiaques Troubles digestifs Céphalées	Prise des comprimés avec une prise alimentaire
Atovaquone 250 mg/ Proguanil 100 mg	Comprimés pelliculés de MALARONE®	Adulte de plus de 40 Kg : 4cp/j en prise pendant 3 jours	Nausées Vomissements Troubles digestifs Troubles cutanés	Prise des comprimés pendant un repas ou avec une boisson riche en graisse
Quinine	QUINIMAX® en comprimés pelliculés de 500 mg ou 125 mg QUININE SAFRAN® 500 mg ou 250 mg SURQUINA® 250 mg	Posologie de 8 mg/Kg/8h pendant 7 jours	Cinchonisme : Troubles auditifs Troubles de la vision Troubles digestifs Troubles cardiaques Céphalées Hypoglycémie	Nécessite contrôle de la quinémie pendant 72h ainsi que le contrôle de la glycémie et ECG
Méfloquine	LARIAM® 250mg Comprimés blancs gravé LA-RI-AM-CP Sécable en 4 doses égales	24 mg/Kg réparties sur 24h en 2 à 3 prises	Troubles neuropsychiatriques Toxicité cardiaque Troubles convulsifs Neuropathie	A éviter chez les patients ayants des troubles psychiatriques ou des antécédents de troubles psychiatriques

Tableau 1 : traitements du paludisme simple à *Plasmodium falciparum*

Dans le cas d'une forme simple à *Plasmodium falciparum* avec une chimiorésistance la 1^{ère} ligne de l'arsenal thérapeutique va reposer sur les combinaisons thérapeutiques à bases d'artémisinine (CTA).

Le mécanisme d'action de ces combinaisons de dérivés de l'artémisinine repose sur la formation d'un pont peroxyde intra moléculaire qui entraîne la formation de radicaux libres en présence de fer et ainsi la destruction de la forme intra érythrocytaire.

Dans cette classe thérapeutique sont présents :

- **L'EURARTESIM®** (arténimol 40 mg / piperaquine 320 mg). Pour l'EURARTESIM® la posologie est de 3 comprimés en 1 prise par jour pendant 3 jours consécutifs, 4 comprimés seront nécessaires si la personne pèse plus de 75 kg.
Les principaux effets indésirables sont des troubles cardiaques avec l'allongement de l'intervalle QT, des troubles digestifs, des céphalées.
La rapidité de l'efficacité du traitement, sa courte durée et sa bonne tolérance facilitent l'observance du traitement.
La prise du traitement doit s'effectuer strictement à jeun. C'est-à-dire que le patient ne doit avoir ni mangé ni bu dans les 3 heures qui précèdent la prise et le jeûne doit se poursuivre 3 heures après la prise.
- **Le RIAMET®** (arthéméter 20 mg/ lumefantrine 120 mg). Pour le RIAMET® la posologie est pour les adultes pesant 35 kg ou plus de 4 comprimés en 1 prise dès le diagnostic puis 8 heures après, 24 heures après, 36 heures après, 48 heures après, et 60 heures après. Soit 24 comprimés au total en 60 heures. La prise des comprimés se fait avec une prise alimentaire, car son absorption digestive étant variable la prise à jeun pourrait compromettre son efficacité. Le traitement possède également une rapidité d'efficacité et une bonne tolérance mais la posologie est plus complexe que pour l'EURARTESIM®.

Avant la mise en place des traitements des combinaisons thérapeutiques à bases d'artémisinine, il est nécessaire de réaliser un électrocardiogramme afin d'éliminer un éventuel trouble de la conduction. Ils sont contre-indiqués pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse et durant l'allaitement.

Ce sont des inhibiteurs enzymatiques du CYP 2D6 et donc sont contre indiqués avec les médicaments métabolisés par CYP 2D6 tel que la flécaïne, l'amitriptyline, le clomipramine, l'imipramine et le metoprolol.

Les combinaisons thérapeutiques à bases d'artémisinine ne doivent pas être associées à des chélateurs du fer sinon cela inhibe le mécanisme d'action de l'EURARTESIM® et du RIAMET®.

La MALARONE® (atovaquone 250 mg/ proguanil 100 mg) arrive en 2^{ème} ligne dans la prise en charge du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*. Sa posologie, pour les patients de plus de 40 kg, est de 4 comprimés par jour en une prise pendant 3 jours. Soit 12 comprimés au total. La prise des comprimés s'effectue pendant un repas ou avec une boisson riche en graisses afin d'améliorer son absorption.

C'est un traitement de courte durée et avec une bonne tolérance générale ce qui facilite son observance. Les principaux effets indésirables seront les nausées et vomissements avec parfois quelques troubles cutanés. Il est contre-indiqué en cas d'allergie à un des constituants et si le patient souffre d'une insuffisance rénale sévère (Clairance de la créatinine <30ml/min).

Il est autorisé chez la femme enceinte.

Il s'agit d'un anti-folinique, son mécanisme d'action repose sur ses deux composants. Le proguanil est une prodrogue synthétisée en cycloguanil actif qui va inhiber la synthèse d'ADN et d'ARN par inhibition de la synthèse d'acide tetrahydrofolinique.

L'atovaquone est un inhibiteur du transport des électrons des mitochondries de certains protozoaires, il entraîne donc l'inhibition de la synthèse d'ADN et d'ATP.

En dernière intention les traitements par quinine ou méfloquine seront envisagés.

LA MEFLOQUINE (LARIAM® 250 mg) n'est quasiment plus utilisée au vu des effets indésirables graves en particulier neuropsychiatriques, pro-convulsivants et cardiaques. Elle est donnée à la posologie de 24 mg/kg répartie sur 24h en 2 à 3 prises.

A titre indicatif, le schéma posologique suivant peut être proposé en fonction du patient :

Au-dessus de 60 kg ***: 6 comprimés à 250 mg,

soit : 3 comprimés à 250 mg puis 2 comprimés à 250 mg 6 à 8 heures plus tard, puis 1 comprimé à 250 mg 6 à 8 heures plus tard.

De 46 kg à 60 kg : 5 comprimés à 250 mg

soit : 3 comprimés à 250 mg puis 2 comprimés à 250 mg 6 à 8 heures plus tard.

De 31 kg à 45 kg : 3 à 4 comprimés à 250 mg

soit : 2 à 3 comprimés à 250 mg puis 1 comprimé à 250 mg 6 à 8 heures plus tard.

De 21 kg à 30 kg : 2 à 3 comprimés à 250 mg répartis en 2 prises à 12 heures d'intervalle.

De 5 kg** à 20 kg : 1/4 de comprimé à 250 mg/2,5 kg ou 1 comprimé à 250 mg/10 kg en répartissant la dose en 2 prises à 12 heures d'intervalle.

*** Aucune donnée n'est disponible pour l'administration de doses supérieures à 6 comprimés à 250 mg chez des patients de poids très important.

** En l'absence de donnée chez les nourrissons de moins de 3 mois ou pesant moins de 5 kg, il conviendra d'éviter l'utilisation de la méfloquine en traitement curatif dans cette tranche d'âge.

*Figure 21 : Schéma posologique possible pour le LARIAM®
Base de données publique des médicaments*

La méfloquine vient se lier aux lipoprotéines nécessaires au fonctionnement du parasite. Elle est ensuite transférée dans le parasite intra érythrocytaire, et a une action schizonticide. Son mécanisme d'action repose sur la formation d'un complexe entre la molécule avec la ferriprotoporphyrine IX empêchant son élimination. Cette ferriprotoporphyrine IX vient de la digestion de l'hémoglobine dans la vacuole digestive du parasite, elle est normalement polymérisée en hémozoïne puis éliminée car elle est toxique pour le parasite. Son accumulation a une action schizonticide sur la forme érythrocytaire.

Les principaux effets indésirables sont les troubles neuropsychiatriques tels que la paranoïa, la dépression, les hallucinations ou des psychoses pouvant conduire à des tentatives de suicides. Une toxicité cardiaque provoquant des troubles du rythme, des palpitations est possible sous méfloquine, elle peut également induire des troubles convulsifs, et des neuropathies.

La QUININE arrive en dernière intention dans la prise en charge du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*. Sa posologie est de 8 mg/kg/8 h pendant 7 jours, il ne faut pas dépasser 2500 mg/j. Il existe des comprimés de **QUINIMAX®** de 500 mg ou 125 mg, de **QUININE SAFRAN®** en 500 mg et 250 mg, ou de **SURQUINA®** en 250 mg.

Le principal effet indésirable est le **cinchonisme** (du à l'imprégnation de quinine dans l'organisme) qui entraîne des troubles auditifs avec des acouphènes, des troubles de la vision (rétrécissement du champs visuel), des troubles digestifs, des troubles cardiaques (tachycardie), des céphalées et des hypoglycémies (nécessitant une perfusion de glucosé 10% et une surveillance de la glycémie). L'apparition de fièvre bilieuse hémoglobulinurique, d'accident immuno-allergique avec fièvre, douleurs lombaires, ictères, hématurie et pâleur nécessitent l'arrêt du traitement.

D'autres effets indésirables tels que des manifestations d'allergies cutanées, une toxicité hématologique avec une anémie hémolytique, des convulsions à forte dose ainsi que des troubles digestifs sont également possibles.

Un contrôle de la quininémie pendant 72h est nécessaire ainsi que le contrôle de la glycémie et de la fonction cardiaque par électrocardiogramme.

Son mécanisme d'action est identique à celui de la méfloquine car les deux molécules sont des quinoléines-méthanols. Il repose sur le fait que la quinine vient se complexer avec la ferriprotoporphyrine IX empêchant son élimination.

La quinine a également une action dénaturante pour les protéines du parasite, elle empêche l'incorporation du phosphore dans l'ADN et l'ARN du parasite et diminue la fixation active d'oxygène par *Plasmodium*.

La quinine est également disponible sous forme Intraveineuse ou intramusculaire. La forme Intraveineuse est privilégiée dans les formes simples de paludisme avec nausées et vomissements selon la posologie de 8 mg/kg/8 h avec un relais par voie orale avec une cure complète de **MALARONE®**, **RIAMET®** ou **EURARTESIM®**.

Elle est utilisable pendant la grossesse et l'allaitement.

Sa mauvaise tolérance, la gravité des effets indésirables en cas de surdosage et la durée de traitement prolongée n'en font pas un premier choix en cas d'accès palustre simple.

Dans le cas d'un accès palustre simple le suivi des traitements cités précédemment repose sur un contrôle par frottis sanguin ou par goutte épaisse. La parasitémie doit être inférieure à 25% de la valeur initiale au 3^{ème} jour de traitement et doit être négative au 7^{ème} jour de traitement.

Le contrôle quotidien de la parasitémie n'est pas recommandé mais un contrôle le 28^{ème} jour est recommandé avec une parasitémie qui doit être négative.

2. Traitement du paludisme de forme simple avec des espèces autres que *Plasmodium falciparum*

Molécules	Présentations	Posologies	Effets indésirables	Conseils
Chloroquine	NIVAQUINE® 100 mg comprimés sécables	Si poids > ou = à 60 kg J1 : 6cp en 1 prise puis 3cp 6h plus tard J2 3cp en 1 prise J3 : 3cp en 1 prise	Céphalées Nausées Vertiges Hypoglycémie Troubles oculaires Troubles cutanés Cardiotoxicité Troubles digestifs Troubles de l'audition	De préférence après le repas le matin ou le midi
Artémimol 40 mg / Piperaquine 320 mg	Comprimés pelliculés de EURARTESIM®	3cp/j en 1 prise pendant 3 jours 4cp/j en 1 prise pendant 3 jours si poids > 75 Kg	Troubles cardiaques Troubles digestifs Céphalées	Prise à jeun strict : Ne pas manger dans les 3h qui précèdent et qui suivent la prise du comprimé
Arthéméthér 20 mg/ Lumefantrine 120 mg	Comprimés jaune pâle rond de RIAMET®	Adulte de plus de 35 kg : 4cp en 1 prise à H0, H8 ,H24, H36 H48, H60	Troubles cardiaques Troubles digestifs Céphalées	Prise du comprimé avec une prise alimentaire
Primaquine	PRIMAQUINE® 15 mg comprimés pelliculés	0,25 mg/kg par jour pendant 14 jours et jusqu'à 0,50 mg/kg pendant 14 jours en Asie du sud Est et en Océanie.	Méthémoglobinémie Douleurs abdominales Toux	Posologie adaptée à 0,75 mg/Kg/ Semaine pendant 8 semaines pour les patients souffrant de déficit modéré en G6PD

Tableau 2 : Traitements du paludisme de forme simple avec des espèces autres que *Plasmodium falciparum*

Dans le cas d'une forme simple de paludisme sans chimiorésistance et que l'espèce diagnostiquée n'est pas *Plasmodium falciparum* mais qu'il s'agit de *Plasmodium vivax*, *plasmodium ovale*, *plasmodium malariae* ou *plasmodium knowlesi* la prise en charge va reposer sur :

- **La CHLOROQUINE** qui est commercialisée sous forme de comprimé de NIVAQUINE® de 100 mg ainsi que du sirop de NIVAQUINE® de 150 ml dosé à 5 mg/ml.
La posologie est de 600 mg soit 6 comprimés en 1 prise puis 300 mg soit 3 comprimés 6 heures plus tard le 1^{er} jour puis de 300 mg soit 3 comprimés en une prise par jour à heure fixe pour le 2^{ème} et 3^{ème} jour.

Les principaux effets indésirables de la chloroquine sont des troubles oculaires (troubles de l'accommodation, opacification de la cornée, rétinite pigmentaire irréversible) ces troubles oculaires apparaissent principalement en cas de traitements prolongés et nécessitent une surveillance ophtalmologique avant et pendant le traitement.

D'autres effets indésirables sont retrouvés également notamment des troubles cutanés (prurit, éruptions, photosensibilisation), des céphalées, des nausées, des vertiges, des hypoglycémies, une cardiotoxicité avec un allongement de l'intervalle QT, des troubles extrapyramidaux et des troubles neuropsychiatriques.

Le mécanisme d'action de la chloroquine consiste au fait qu'elle pénètre dans la vacuole digestive du parasite en suivant un gradient de pH, une fois dans la vacuole digestive elle vient se complexer avec la ferriprotoporphyrine IX empêchant son élimination en hémozoïne. Cette accumulation de ferriprotoporphyrine est toxique pour le parasite. Elle a une action sur la forme érythrocytaire du parasite.

- **L'EURARTESIM®** (arténimol 40 mg/ piperazine 320 mg) la posologie est identique à celle utilisée dans la forme simple du paludisme à *Plasmodium falciparum*
- **RIAMET®** (arthéméthér 20 mg/lumefantrine 120 mg) la posologie est identique à celle utilisée dans la forme simple du paludisme à *Plasmodium falciparum*
- **PRIMAQUINE®** : utilisée en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) pour *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, elle agit sur les schizontes hépatiques, les hypnozoïtes (permettant ainsi d'éviter les rechutes), les schizontes érythrocytaires et les gamétocytes. Elle est utilisée en posologie de 0,25 mg/kg par jour pendant 14 jours et jusqu'à 0,50 mg/kg pendant 14 jours en Asie du sud Est et en Océanie. La posologie sera adaptée à 0,75 mg/kg une fois par semaine pendant 8 semaines pour les patients souffrant de déficit modéré en G6PD. Ces posologies sont les posologies recommandées par l'OMS. Elle existe sous forme de comprimés en 15 mg ou 7,5 mg. La prise se fait de préférence pendant les repas. La molécule est contre-indiquée en cas de déficit grave en G6PD car il y a un risque élevé d'hémolyse, elle est également contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement ainsi que chez les enfants de moins de 6 mois. Les effets indésirables de la PRIMAQUINE® sont : la méthémoglobinémie (oxydation du fer ferreux de l'hémoglobine et fer ferrique), des douleurs abdominales et une toux.

3. Traitement du paludisme grave

Pour la prise en charge des formes graves du paludisme **l'ARTESUNATE®** en intraveineuse sera le traitement de première intention à la posologie de 2,4 mg/kg dès le diagnostic, puis 12 heures après, et 24 heures après. Ensuite une fois par jour pendant 3 jours, avant de mettre en place un relais oral par EURARTESIM® ou RIAMET®, ou pendant 7 jours sans relais oral.

L'Artesunate appartient à la classe de l'Artémisinine et de ses dérivés et a donc le même mécanisme d'action et les mêmes effets indésirables c'est à dire la formation d'un pont peroxyde intra moléculaire qui entraîne la formation de radicaux libres en présence de fer et ainsi la destruction de la forme intra érythrocytaire.

La **QUININE**® par voie intraveineuse est utilisée en seconde intention dans les cas d'accès palustre grave avec une dose de charge de 16 mg/kg puis une perfusion de 8 mg/kg /8h jusqu'à la disparition des signes de gravité et ensuite un relais par voie orale par **MALARONE**®, **RIAMET**® ou **EURARTESIM**® est mis en place.

B. Populations spécifiques

1. Femme enceinte et allaitante

Si une femme enceinte contracte le paludisme, il faudra dans un premier temps la rassurer et l'orienter au plus vite vers le médecin afin qu'une prise en charge adaptée soit mise en place.

D'après le Centre de Références des Agents Tératogènes (CRAT) chez la femme enceinte la **NIVAQUINE**® peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse.

Elle sera également possible d'utilisation pendant l'allaitement car, même si peu de données publiées sont présentes, son utilisation pendant la grossesse est largement répandue et ne semble pas mettre en avant d'effets indésirables pour le nourrisson.

La **MALARONE**® est possible d'utilisation pendant toute la grossesse. Les données publiées sont rassurantes pour le 1^{er} trimestre de grossesse mais il y a peu de données concernant le 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse même si aucun effet grave n'a été retenu.

En ce qui concerne l'allaitement la **MALARONE**®, si l'enfant pèse plus de 5 kg l'allaitement sous **MALARONE**® est possible même si celui-ci suit un traitement par **MALARONE**®. Mais si l'enfant pèse moins de 5 kg, bien qu'aucune donnée inquiétante ne soit signalée, il faudra conseiller à la maman de suspendre l'allaitement pendant la durée du traitement et de reprendre l'allaitement 5 jours après l'arrêt du traitement.

En ce qui concerne le **LARIAM**®, celui-ci peut être utilisé quel que soit le terme de la grossesse et il peut également être utilisé pendant l'allaitement.

La mise en place de traitement par **LARIAM**® repose principalement sur l'évaluation de ses effets indésirables comme dans la population générale.

Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine sont évitées pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse, suite aux effets tératogènes et d'embryotoxicité retrouvés chez l'animal.

Au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse, l'utilisation du **RIAMET**® pour traiter l'accès palustre simple sera envisageable.

Quel que soit le stade de la grossesse, une hospitalisation est recommandée car le paludisme entraîne un risque d'accouchement prématuré et de paludisme congénital.(8)

Il existe aussi une augmentation de la mortalité néonatale et un faible poids de naissance si la maman est infectée par *Plasmodium*.(9)

2. Enfant

Molécules	Présentations	Posologies	Effets indésirables	Conseils
Arthéméther 20 mg/ Lumefantrine 120 mg	Comprimés jaune pâle rond de RIAMET®	6 prises orales à H0, H8-H12, H24, H36, H48, H60 de : -1 cp par prise entre 5 kg à 14 kg -2 cp par prise de 15 kg à 24 kg -3 cp par prise de 25 kg à 34 kg -4 cp par prise au- delà de 35 kg	Troubles cardiaques Troubles digestifs Céphalées	Prise du comprimé avec une prise alimentaire
Arténimol 40 mg / Piperaquine 320 mg	Comprimés pelliculés de EURARTESIM®	1 prise par jour pendant 3 jours consécutifs de : -½ cp par prise de 7 kg à 12 kg -1cp par prise de 13 kg à 23 Kg -2 cp par prise de 24 kg à 35 kg -3 cp par prise de 36 kg à 75 kg -4 cp par prise au- delà de 75 kg	Troubles cardiaques Troubles digestifs Céphalées	Prise à jeun strict : Ne pas manger dans les 3h qui précèdent et qui suivent la prise du comprimé
Atovaquone Proguanil	Comprimé enfant de MALARONE® (Atovaquone 62,5 mg/proguanil 25 mg) Ou Comprimé adulte de MALARONE (Atovaquone 250 mg/ Proguanil 100 mg)	1 prise/j pendant 3 jours de : -2 cp enfant par prise de 5 kg à 8 kg -3 cp enfant par prise de 9 kg à 11 kg -1 cp adulte par prise de 11 kg à 20 kg -2 cp adulte par prise de 21 kg à 30 kg -3 cp adulte par prise de 31 kg à 40 kg -4 cp adulte par prise au-delà de 40kg	Nausées Vomissements Troubles digestifs Troubles cutanées	Prise des comprimés pendant un repas ou avec une boisson riche en graisse

Méfloquine	LARIAM® 250 mg Comprimés blancs gravé LA-RI-AM-CP Sécable en 4 doses égales	25 mg/kg distribué en -15 mg/kg à H0 Et 10 mg/kg à H12 Ou - 8mg/kg à H0 puis à H6-8 et H12-16	Troubles neuropsychiatriques Toxicité cardiaque Troubles convulsifs Neuropathie	A éviter chez les patients ayants des troubles psychiatriques ou antécédant de troubles psychiatriques
Quinine	QUINIMAX® en comprimés pelliculés de 500mg ou 125mg QUININE SAFRAN® 500mg ou 250mg SURQUINA® 250mg	Posologie de 8mg/kg/8h pendant 7 jour	Cinchonisme : Troubles auditifs Troubles de la vision Troubles digestifs Troubles cardiaques Céphalées Hypoglycémie	Nécessite contrôle de la quinémie pendant 72h ainsi que le contrôle de la glycémie et ECG

Tableau 3 : traitements du paludisme chez l'enfant

La découverte ou la suspicion d'un paludisme chez un enfant nécessite une hospitalisation, car l'évolution vers une forme grave est généralement plus rapide chez l'enfant.

Pour tous les médicaments que nous allons voir les comprimés peuvent être écrasés si l'enfant n'est pas en capacité de les avaler.

En 1^{ère} intention, les combinaisons thérapeutiques à bases d'artémisinine (CTA) seront utilisées. La réalisation d'un ECG est recommandée avant la mise en route du traitement afin d'éliminer le risque d'allongement de l'intervalle QT.

Le RIAMET® (arthéméter 20 mg/lumefantrine 120 mg) nécessite 6 prises orales à H0, H8-H12, H24, H36, H48, H60.

La prise sera de :

- 1 comprimé par prise entre 5 kg à 14 kg
- 2 comprimés par prise de 15 kg à 24 kg
- 3 comprimés par prise de 25 kg à 34 kg
- 4 comprimés par prise au-delà de 35 kg

Pour **l'EURARTESIM®** (arténimol 40 mg / piperazine 320 mg), la posologie reste de une prise par jour pendant 3 jours consécutifs.

Le nombre de comprimés par prise va varier en fonction du poids :

- ½ comprimé par prise de 7 kg à 12 kg
- 1 comprimé par prise de 13 kg à 23 kg
- 2 comprimés par prise de 24 kg à 35 kg
- 3 comprimés par prise de 36 kg à 75 kg
- 4 comprimés par prise au-delà de 75 kg

La MALARONE® arrive en seconde intention avec des comprimés enfants composés de 62,5 mg d'atovaquone et de 25 mg de proguanil. La posologie est de 20 mg/kg atovaquone et 8 mg/kg de proguanil par jour en prise unique pendant 3 jours.

Soit :

- 2 comprimés enfant par prise de 5 kg à 8 kg
- 3 comprimés enfant par prise de 9 kg à 11 kg
- 1 comprimé adulte par prise de 11 kg à 20 kg
- 2 comprimés adulte par prise de 21 kg à 30 kg
- 3 comprimés adulte par prise de 31 kg à 40 kg
- 4 comprimés adulte par prise au-delà de 40 Kg

La MEFLOQUINE est répartie en une cure sur une journée en posologie de 25 mg/kg distribué en :

- 15 mg/Kg à H0 et 10 mg/kg à H12
- ou 8 mg/Kg à H0 puis à H6-8 et H12-16

La QUININE sera utilisée en dernière intention à la posologie de 8 mg/kg trois fois par jour pendant 7 jours. L'administration se fera par voie orale ou par voie intraveineuse si des nausées incontrôlables empêchent la prise par voie orale.

Même si cette molécule dispose d'un recul d'utilisation, la durée du traitement et les effets indésirables graves la placent en dernière intention.

En cas de vomissements incontrôlables la pose d'une sonde nasogastrique est recommandée dans un premier temps pour réhydrater l'enfant puis pour administrer les traitements antipaludéens oraux.

Cela permet généralement d'éviter l'utilisation de la quinine en voie intraveineuse.

Chez les enfants souffrant de malnutrition, il est important de surveiller l'efficacité du traitement afin de repérer le plus vite possible un échec thérapeutique. En effet, en cas de malnutrition l'absorption du médicament peut être réduite.

En ce qui concerne les nourrissons pesant moins de 5kg, la prise en charge sera la même dose poids avec les combinaisons thérapeutiques à bases d'artémisinine (CTA) que pour un enfant de 5kg.

Dans le cadre d'un paludisme congénital asymptomatique ou d'une forme symptomatique simple, le nourrisson sera traité par les combinaisons thérapeutiques à bases d'artémisinine (CTA), s'il s'agit d'une forme grave un traitement par artésunate en IV sera nécessaire.

IV. Résistances

La pharmacorésistance est « la capacité d'une souche plasmodiale à survivre et /ou à se multiplier malgré l'absorption d'un médicament donné à des doses égales ou supérieures à celles qui sont habituellement recommandées ».(10)

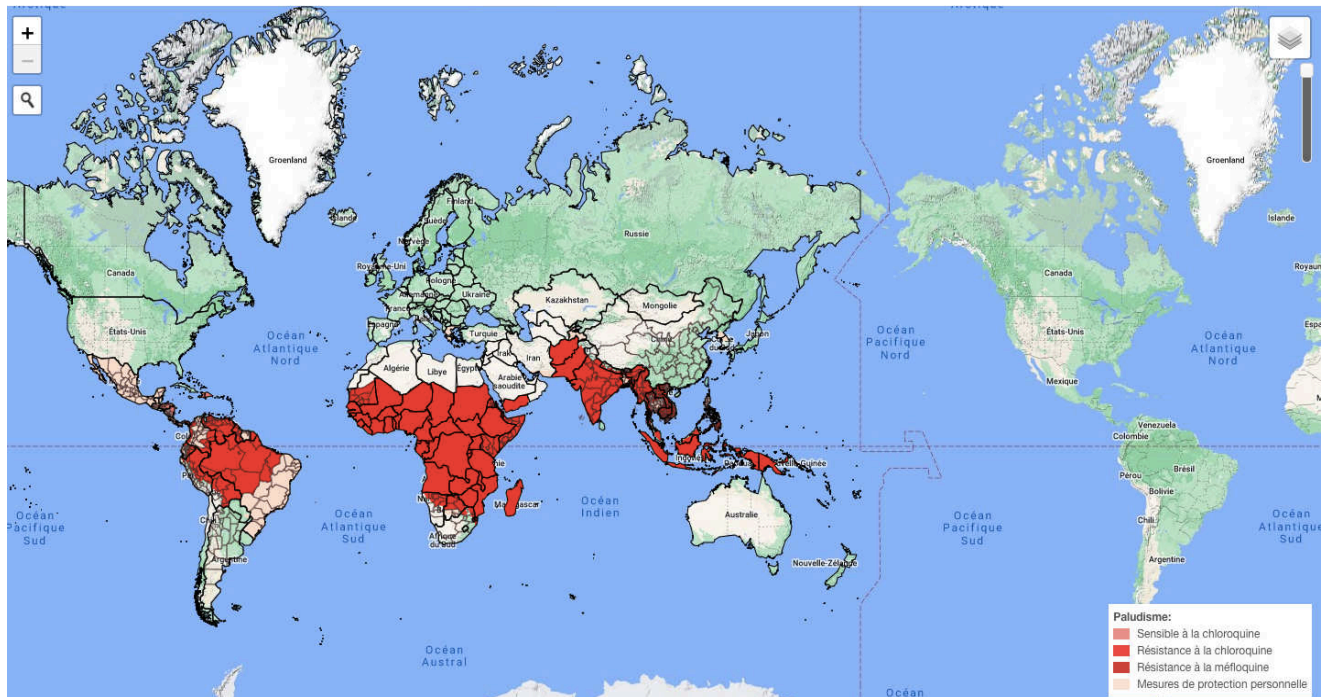


Figure 22 : Répartition de la chloroquino-résistance
Institut national de santé publique du Québec (carte mise à jour en septembre 2022)

La Chloroquine a longtemps été le traitement de référence contre toutes les espèces de paludisme dans le monde. Elle était facilement utilisée au vu de sa bonne tolérance, de sa faible toxicité et du fait qu'elle était peu coûteuse. Mais dans les années 1960, l'apparition de résistances à la chloroquine vis-à-vis de *Plasmodium falciparum* dans un premier temps seront observées.(11)

Pour rappel, le mécanisme d'action de la chloroquine est qu'elle pénètre dans la vacuole digestive du parasite en suivant un gradient de pH, une fois dans la vacuole digestive elle vient se complexer avec la ferriprotoporphyrine IX empêchant son élimination en hémotoïne. Cette accumulation de ferriprotoporphyrine est toxique pour le parasite.

Pour toutes les souches de *Plasmodium falciparum* présentant des résistances à la chloroquine, une concentration trop faible de médicament dans la vacuole digestive sera mise en avant. A partir de ce constat plusieurs mécanismes de résistances sont envisagés.

L'un des mécanismes de résistance serait que *Plasmodium falciparum* étant composé de beaucoup de protéines de transports (dont une grande quantité au niveau de la vacuole digestive), celles-ci empêcheraient l'entrée de la chloroquine dans la vacuole par mutation des gènes codant pour ces protéines, ce qui rendrait le *Plasmodium falciparum* résistant à la chloroquine.

Le gène *pfcr1* (*plasmodium falciparum chloroquine transporter*) est un gène qui code pour une protéine transmembranaire de la vacuole digestive du *Plasmodium falciparum*, des mutations génétiques permettent au parasite de limiter l'accumulation de la chloroquine dans la vacuole digestive.(12)

Des variations de gradient de pH seraient également source de résistances de la chloroquine.

Un autre mécanisme de résistance serait basé sur une sortie rapide de la chloroquine en dehors de la vacuole digestive suite à une liaison de la chloroquine à une ou plusieurs glycoprotéines de transfert.

Les médicaments mis en place pour remplacer la Chloroquine se sont aussi heurtés à des phénomènes de résistances tels que la méfloquine, le proguanil.

La protéine *Pfmdr-1* (*Plasmodium falciparum multi-drug resistance 1*) à une action sur la sensibilité des antipaludéens, des phénomènes de duplication du gène codant pour cette protéine entraîne une augmentation de l'expression de cette protéine responsable de phénomène de résistance sur la méfloquine et une perte de sensibilité des dérivés de l'artémisinine.(13)

Le gène *Pfdhfr* (*Plasmodium dihydrofolate reductase*) code pour une enzyme qui agit sur la synthèse des folates. L'accumulation de plusieurs mutations génétiques bloquent l'action de l'enzyme et donc entraîne la résistance des antipaludéens antifolates comme le proguanil qui ne peut pas exercer son mécanisme d'action.

Les recommandations actuelles sont basées sur l'utilisation des médicaments à base d'artémisinine mais, même pour ces traitements, l'observation de pertes de sensibilité et d'efficacité en Asie du Sud Est sont rapportées. Actuellement aucun autre traitement de remplacement n'est disponible. Pour le moment, des moyens sont mis en œuvre pour essayer de stopper la prolifération des parasites résistants.

Même si les traitements sont soumis à des phénomènes de résistances ils sont encore largement utilisés et efficaces en les utilisant dans les conditions citées précédemment.

Prévention du paludisme et conseils à l'officine

I. Protection Antivectorielle

Comme nous avons pu le voir précédemment, le paludisme est transmis par un moustique du genre *Anopheles* qui pique principalement la nuit. Le premier moyen pour lutter contre le paludisme est donc d'éviter la contamination par la piqure de l'insecte.

La première précaution à mettre en place sera la lutte contre les piqures de moustiques aussi appelée protection personnelle antivectorielle (PPAV) qu'elle soit associée ou non à la chimioprophylaxie.

La protection personnelle antivectorielle sera à conseiller obligatoirement au comptoir lors d'un départ en vacances dans une zone endémique.

Il faudra conseiller aux voyageurs de porter des vêtements longs, couvrants, amples, et de couleur claire dans la soirée. C'est-à-dire des chaussures fermées avec le port de chaussettes montantes si possible, un pantalon ample (ne pas se fier au jean les moustiques peuvent piquer à travers un jean), un haut avec des manches longues et amples également.

Il faudra également conseiller d'appliquer des répulsifs cutanés sur les parties du corps qui ne sont pas couvertes par les vêtements, principalement au niveau des poignets et des chevilles et cela même si la personne porte des chaussettes.

La nuit ne doit pas se dérouler à la belle étoile et les fenêtres devront être fermées de préférence, si elles restent ouvertes cela nécessite la mise en place de moustiquaires grillagées pour éviter l'entrée des anophèles pendant la nuit. La nuit doit également se dérouler sous une moustiquaire si possible imprégnée d'insecticide, la moustiquaire doit soit être bordée soit toucher le sol, le maillage quant à lui ne doit pas être endommagé.

La chaleur, les odeurs de sueur, la lumière et le mouvement sont des éléments qui attirent l'anophèle. La présence de climatisation dans la chambre permet donc de diminuer le risque de piqure.

Les diffuseurs électriques d'insecticide, la pulvérisation de bombes d'insecticide à l'intérieur de l'habitation peuvent être utilisés mais ne seront que des compléments aux mesures précédemment citées.

Il en est de même pour les serpentins fumigènes et les raquettes électriques ainsi que les bougies à la citronnelle.

En revanche il faudra déconseiller l'utilisation de bracelets répulsifs, l'utilisation d'huiles essentielles, l'homéopathie ainsi que les appareils sonores à ultrasons, les rubans ou papiers gluants sans insecticides.(5)

1. Les répulsifs cutanés

D'après la terminologie de l'OMS, la définition d'un répulsif est « toute substance provoquant une réaction d'éloignement des moustiques en particulier les substances qui empêchent de se poser sur la peau de l'hôte (répulsif topique) ou d'entrer dans une zone ou une pièce (exito-répulsif). »(10)

Bien qu'un grand nombre de répulsifs cutanés existent, 4 molécules peuvent être utilisées dans la protection personnelle antivectorielle du paludisme.

Ces 4 molécules sont :

- Le DEET : N,N-diethyl-m-toluamide
- L'IR3535 : N-acétyl-N- β-alaninate d'éthyle
- L'icaridine ou picaridine ou KBR3023 : carboxylate de sec-butyl2-(2-hydroxyéthyl) pipéridine-1
- L'huile d'Eucalyptus citriodora, hydratée, cyclisée en produit naturel ou le para-menthane 3,8 diol en dérivé de synthèse (PMD)

Au niveau de la législation les répulsifs sont classés dans la catégorie des biocides, comme les insecticides, les herbicides et fongicides. Cela représente la principale famille de pesticides à but non agricole.

La réglementation européenne des biocides demande une analyse des substances actives afin d'évaluer leur innocuité (toxicité animale, humaine, génotoxicité et écotoxicité). Certains répulsifs ne disposent pas d'AMM car ils n'ont pas encore fait leur évaluation d'innocuité, cela est dû à la mise en place progressive de la réglementation.

Pour ce qui est de l'IR3535 et le DEET, la plupart des produits disponibles sur le marché disposent d'une AMM mais les produits contenant l'icaridine, l'huile d'eucalyptus citriodora, hydratée, cyclisée sont en cours d'évaluation et ne disposent pas encore d'AMM.

Lors de l'achat d'un répulsif cutané par le voyageur, il y aura quelques conseils d'utilisation à lui dispenser.

Le répulsif sera à appliquer sur la peau non recouverte par les vêtements sauf au niveau des chevilles ou même si les chaussettes sont présentes il faudra quand même appliquer le répulsif.

L'application ne devra pas se faire sur une peau abîmée, blessée. Chez les enfants la bouche, les mains et le visage sont à éviter, de même que pour la femme allaitante l'application du répulsif au niveau des mains et des seins sera à éviter.

En dessous de 12 ans il faudra conseiller aux parents d'appliquer eux même le répulsif.(14)

La pulvérisation du répulsif est à éviter dans une pièce fermée et à proximité d'aliments non protégés et consommables.

Les répulsifs en lotion ou crème peuvent être recommandés en cas de risque d'inhalation ou d'ingestion du répulsif en spray. Il est également possible de conseiller de ne pas appliquer le répulsif en spray directement sur la peau de l'appliquer d'abord sur les mains et ensuite de venir l'étaler sur la peau.

En cas d'exposition au soleil il faudra conseiller de d'abord appliquer la crème solaire sur les zones exposées et de venir ensuite appliquer le répulsif au moins 20 minutes après l'application de la crème solaire.

En cas de baignade il faudra renouveler l'application du répulsif tout en respectant le nombre d'applications recommandées par jour.

Pour retirer le répulsif de la peau il suffira de se laver avec de l'eau et du savon lorsque l'exposition au risque de piqûre est terminée, par exemple avant d'aller se coucher sous une moustiquaire imprégnée d'insecticides.

L'utilisation de répulsif vétérinaire n'est pas recommandée chez l'Homme et inversement l'utilisation de répulsif humain est déconseillée chez l'animal.

Répulsifs disponibles pour la protection contre les piqûres d'arthropodes. D'après Debboun M., Frances SP., Strickman DA. Insect repellents handbook, CRC Press 2015 [23,30].

Molécules ou substances actives	Concentrations usuelles [concentration efficace min]	Arthropodes ciblés (ordre alphabétique)	Avantages	Inconvénients	Enfants* (concentrations)	Femmes enceintes (concentrations)
Produits disposant d'une AMM (présence du numéro d'AMM sur l'étiquette) et un RCP						
DEET (N,N-diéthyl-m-toluamide)	30 à 50% [10-25%]	Aoutâts Culicoides Moustiques Phlébotomes Simulies Tiques dures	Recul quant à son utilisation	Huileux Altère les plastiques Irritant pour les yeux	10% entre 1 et 2 ans 30% et plus à partir de 2 ans	≤30% Zone à risque élevé
IR3535 (N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle)	20 à 35% [10-20%]	Aoûtats Culicoides Moustiques Phlébotomes Stomoxes Tiques dures	Faible odeur Non huileux N'altère pas les plastiques Efficace contre les tiques	Durée d'efficacité sur <i>Anopheles</i> parfois moindre que le DEET aux concentrations ≤20%	10 à 20% à partir de 6 mois	≤20%
Produits en cours d'évaluation au niveau européen						
Icaridine ou picaridine ou KBR3023 (Carboxylate de Sec-butyl 2-(2-hydroxyéthyl) pipéridine-1)	20 à 25% [10-20%]	Aoûtats Culicoides Mouches piqueuses Moustiques Puces Tiques dures	Large spectre d'activité N'altère pas les plastiques Faible odeur	Pas aussi efficace que le DEET contre les tiques, certains anophèles et les culicoides	10% à partir de 24 mois	≤20%
Huile d'<i>Eucalyptus citriodora</i>, hydratée, cyclisée (produit naturel, le PMD ou para-menthane-3,8 diol étant un produit de synthèse)**	10 à 30%	Culicoides Mouches piqueuses Moustiques Tiques dures	Large spectre d'activité	Évaluation partielle Moindre durée d'efficacité Forte odeur Très irritant pour les yeux	Pas chez les enfants de moins de 3 ans***	≤10%

* : Pour les nourrissons, l'utilisation d'une moustiquaire sur le berceau ou le landau est recommandée

** : L'huile d'eucalyptus n'est pas une huile essentielle.

*** : CDC Atlanta, Yellow book [29].

Tableau 4: Tableau récapitulatif des répulsifs cutanés.
Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire juin 2022

- Le DEET

Le DEET est le répulsif le plus ancien disponible sur le marché. Il dispose d'un bon recul d'utilisation.

Il est incolore ou de couleur jaunâtre et dégage une faible odeur (15). Sa texture est légèrement huileuse. Son principal effet indésirable est son absorption cutanée qui peut provoquer des réactions cutanées (érythème, dermatite d'irritation, sécheresse cutanée) et dans de rares cas, et si les conseils d'utilisation ne sont pas respectés, des troubles neurologiques peuvent apparaître principalement chez l'enfant (confusions, convulsions, céphalées).

Il a aussi un effet irritant pour les yeux, il faudra bien conseiller aux porteurs de lentilles de ne pas manipuler les lentilles après l'application du répulsif.

Il a aussi comme inconvénient d'attaquer le plastique et donc d'abimer les bracelets de montres, les branches de lunettes ainsi que les tissus synthétiques et les surfaces vernies ou peintes.

Pour qu'il ait une efficacité comme protection personnelle antivectorielle, il faudra une concentration de 30 à 50% de DEET et l'application sera à renouveler 3 fois par jour chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans. A ce dosage la durée d'efficacité est de 4 heures.

En ce qui concerne la femme enceinte, d'après le CRAT, (Centre de Référence des Agents Tératogènes) il est possible de l'utiliser à la concentration de 30 à 50% à raison de 3 fois par jour également dans les zones à risque de paludisme.

Pour ce qui est des enfants, il sera utilisable à la concentration de 10% à 30% de 6 mois jusqu'à l'âge de la marche en une application par jour et en deux applications par jour à l'âge de la marche jusqu'à 24 mois.

Au-delà de 24 mois et jusqu'à 12 ans, l'application se fera à la concentration de 20 à 30% 2 fois par jour sera possible.

Comme produits commercialisés contenant du DEET disponibles en pharmacie l'InsectEcran® et le Moustidose® sont disponibles.

Au niveau des prix l'InsectEcran® est vendu entre 7,70€ à 9,90€ et le Moustidose® est vendu 7,90€.

Ces prix sont ceux observés dans différentes pharmacies du Valenciennois.



*Figure 23 insect écran
zones infestées (50%DEET)
Photos*

- L'IR3535



*Figure 24 : moustidose
zone tropiques et à risques (30%DEET)*

C'est un liquide incolore pratiquement inodore qui n'est pas huileux.

Sa concentration pour être efficace en protection personnelle antivectorielle doit être comprise entre 20 à 35%. A ce dosage sa durée d'efficacité est de 4 à 6 heures.

Il n'y a pas d'effet indésirable spécifique à signaler.

Il est utilisable dès 6 mois jusqu'à l'âge de la marche à 20% à raison de une application par jour. De l'âge de la marche jusqu'à 12 ans une application deux fois par jour sera possible.

A partir de 12 ans et chez l'adulte, trois applications par jour sont recommandées.

Il est utilisable chez la femme enceinte dès 20% de concentration et avec 3 applications par jour.

Les produits commercialisés contenant de l'IR3535 que l'on peut conseiller en pharmacie sont par exemple le Cinq sur Cinq tropic® dont le prix varie entre 7,99€ et 8,90€, et le Moustifluid zone tempérées® dont le prix est compris entre 6,75€ et 7,50€.

Ces prix sont ceux observés dans différentes pharmacies du Valenciennois.



Figure 25 : cinq sur cinq tropic
(35% IR3535)
Photos



Figure 26 moustifluid zone tempérées
(20% IR3535)

- La Picaridine

La picaridine est un liquide incolore avec une odeur peu marquée.

De manière générale ce répulsif est bien toléré.

Sa concentration pour être efficace en protection personnelle antivectorielle doit être comprise entre 20 et 25%. A cette concentration, il aura une durée d'efficacité de 4 à 6 heures. L'application se fera trois fois par jour pour les adultes et enfants à partir de 12 ans.

Chez la femme enceinte de préférence il ne faudra pas dépasser 20% mais l'application pourra être répétée trois fois par jour.

En ce qui concerne les enfants, il ne faudra pas l'appliquer avant 24 mois. A partir de 24 mois, l'utilisation à 25% en 2 applications par jour jusqu'au 12 ans de l'enfant sera possible dans les zones à risque d'impaludation sinon on préférera l'utilisation à 10%. A partir de 12 ans l'application sera la même que pour les adultes.

En pharmacie l'Insect écran spécial tropique® dont le prix varie entre 7,10€ et 8,95€ et l'Apaisyl répulsif moustiques haute protection® dont le prix varie entre 6,50€ et 9,75€ pourront être conseillés.

Ces prix sont ceux observés dans différentes pharmacies du Valenciennois.



Figure 27 : insect écran
spécial tropiques (25% picaridine)
Photos



Figure 28 : apaisyl répulsif moustiques
haute protection (20% picaridine)

- L'huile d'*Eucalyptus citriodora*, hydratée, cyclisée

L'efficacité de l'huile est comparable à celle du DEET et parmi les effets indésirables, un caractère irritant pour les yeux ainsi qu'une forte odeur sont retrouvés.

L'huile n'est pas recommandée chez les enfants avant 30 mois ni chez la femme enceinte et allaitante en raison de la possibilité d'un passage transcutané et lacté.

Le citridiol (PMD) est dérivé de l'eucalyptus citronnée, de base c'est un produit solide, blanc, opaque avec une faible odeur de menthe.

Il a une faible absorption cutanée et donc peu d'irritations cutanées sont signalées. Il n'y a pas de toxicité aiguë ou chronique à signaler.

Il sera efficace en protection personnelle antivectorielle à une concentration de 30%. A cette concentration il aura une efficacité de 6 heures.

Comme produits commercialisés à base d'huile d'*Eucalyptus citriodora*, hydratée et cyclisé, sont disponibles en pharmacie chez Phytosun arômes le répulsif moustique® et chez Puressentiel l'anti-pique répulsif®.

Au niveau des prix le phytosun arômes répulsif moustique® est vendu entre 10,60€ et 11,20€, en ce qui concerne le Puressentiel anti-pique répulsif® il est vendu entre 13,50€ et 14,90€.

Ces prix sont ceux observés dans différentes pharmacies du Valenciennois.



*Figure 29 : phytosun arômes
répulsifs moustiques (40%)
Photos*



*figure 30 Puressentiel
anti-pique répulsif (30%)*

2. Les moustiquaires

La moustiquaire constitue une barrière physique qui permet d'éviter que l'anophèle ne s'approche du voyageur durant la nuit. Le problème est que si une partie du corps est en contact avec la moustiquaire, le moustique pourra piquer à travers la moustiquaire. Afin de palier à ce problème, des moustiquaires imprégnées d'insecticide ont été développées. Cela permet en plus de la barrière physique d'avoir une barrière chimique contre l'anophèle. La moustiquaire va aussi avoir un effet exito-répulsif et létal sur l'anophèle.

Les insecticides de type pyréthrinoïdes sont recommandés, la perméthrine est le seul autorisé en Europe pour l'imprégnation des moustiquaires et des vêtements. La perméthrine appartient à la classe des organochlorés et a une action insecticide par modification de la cinétique de la fermeture du canal sodium.

Selon l'OMS, les moustiquaires imprégnées d'insecticides sont considérées comme le moyen le plus efficace de lutter contre le paludisme. Elles sont utilisables à n'importe quel âge, elles sont recommandées au-dessus du berceau et des poussettes. Elles seront également recommandées chez les femmes enceintes.

Comme rares effets indésirables, sont signalés une irritation de la peau et des yeux ainsi que des démangeaisons. Ces effets sont observables lors de la 1^{ère} heure d'utilisation de la moustiquaire.(16)

Afin d'avoir une bonne efficacité, la moustiquaire doit avoir un maillage qui n'est pas abîmé, qui ne comporte pas de trous, elle doit toucher le sol ou être bordée avec le lit afin d'empêcher les moustiques de passer. Dans la journée elle ne doit pas être laissée ouverte pour éviter que l'anophèle n'y pénètre.

En ce qui concerne l'imprégnation par un insecticide elle sera soit réalisée de manière industrielle soit de façon manuelle.

De manière manuelle l'imprégnation sera dépendante de la personne qui la réalise. L'insecticide appliqué par pulvérisation ou par trempage va seulement être déposé à la surface de la moustiquaire et cela nécessitera d'être répété assez souvent. La réimprégnation sera à faire tous les 5 lavages soit tous les 6 mois environ. Il existe des kits de réimprégnation avec des gants, un sac et un comprimé d'insecticide effervescent (K-OTAB® ou Iconet®). Ces produits ne sont pas disponibles en pharmacie.

Le problème des moustiquaires à imprégner de manière manuelle est que souvent la réimprégnation est négligée.

Pour ce qui est des moustiquaires imprégnées de façon industrielle, la durée d'efficacité sera beaucoup plus longue (environ 4 à 5 ans). La perméthrine est liée aux fibres de polymère et permet donc une diffusion en continue.

La moustiquaire imprégnée longue durée chez insect écran® et la moustiquaire zone tropicales et à risques chez moustifluid® sont disponibles en pharmacie.



Figure 31 : moustiquaire imprégnée insect écran



Figure 32 : moustiquaire imprégnée moustifluid

3. Les vêtements imprégnés

Les vêtements imprégnés d'insecticide ont longtemps fait partie de la lutte antivectorielle du paludisme. Mais actuellement cette mesure n'est plus recommandée lors d'un départ en zone endémique.(5)

L'imprégnation des vêtements n'a pas fait ses preuves en matière d'efficacité dans la lutte antivectorielle et le rapport bénéfice risque est jugé défavorable notamment à cause de l'absorption cutanée de perméthrine à partir des vêtements.(17)

La perméthrine est classée cancérigène et certains effets neurologiques ont été rapportés, cela nécessite une surveillance accrue de l'utilisation de vêtements imprégnés. De plus le lavage des vêtements imprégnés par la perméthrine peut avoir un impact écologique si l'eau de rinçage est déversée dans l'environnement.

Cette technique restera tout de même recommandée dans certains cas comme par exemple pour les militaires ou encore pour les migrants pour qui la nuitée en chambre fermée sous moustiquaire imprégnée n'est pas toujours possible.

L'imprégnation permanente a une durée d'efficacité plus longue que les imprégnations par aspersion ou trempage qui nécessitent d'être renouvelées tous les 5 lavages et vont varier en fonction des tissus.

4. Autres méthodes

Les autres méthodes ne vont pas concerner le voyageur mais les zones hautement endémiques.

C'est la lutte contre la densité de moustiques.

Cela va se baser sur différentes méthodes, soit la lutte anti larvaire soit la lutte contre les moustiques adultes.

La lutte anti larvaire peut consister soit :

- En la mise en place de travaux de drainage afin d'éviter la formation d'eau stagnante propice à la ponte des œufs.
- En une lutte chimique, avec l'utilisation d'insecticides chimiques utilisés afin de détruire les gîtes.
- En une lutte génétique, par modification du patrimoine génétique des moustiques afin de relâcher des mâles stériles dans des régions bien délimitées et hautement endémiques.
- En une lutte biologique comme l'utilisation de poissons larvivores.

Afin de lutter contre les moustiques adultes la méthode la plus utilisée sera la pulvérisation intra domiciliaire (pulvérisation d'insecticide liquide sur les murs et toits à l'intérieur des habitations) afin de réduire la longévité et la densité des anophèles.(18)



Figure 33 : pulvérisation d'insecticide à l'intérieur d'une pièce

Source :<https://bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/5589/22M29.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

II. La Chimio prophylaxie

La chimio prophylaxie est « l'administration d'un médicament, à des intervalles prédéfinis, afin de prévenir soit l'apparition d'une infection, soit l'évolution d'une infection vers une maladie avérée. ».(10)

Comme nous venons de le voir, la protection personnelle antivectorielle (PPAV) qu'elle soit associée ou non à la chimio prophylaxie est la première étape dans la lutte contre le paludisme.

En effet, dans le cas du paludisme la mise en place de la chimio prophylaxie n'est pas systématique car elle nécessite l'évaluation du rapport bénéfice risque des traitements avant son instauration, ainsi que l'évaluation du risque de paludisme. C'est-à-dire que même dans les zones endémiques le risque de contamination n'est pas toujours le même, il peut être faible, modéré ou élevé.

Les traitements de chimio prophylaxie ne sont pas des traitements anodins et peuvent entraîner des effets indésirables graves. Donc, si le risque de contracter le paludisme est faible voire inexistant, il ne sera pas nécessaire de prendre des traitements préventifs, une protection personnelle antivectorielle sera parfois suffisante.

L'évaluation du risque du paludisme et la pertinence de la chimio prophylaxie va reposer sur plusieurs critères :

- **Le continent et les zones visitées** : le paludisme est très présent dans les pays d'Afrique et d'Asie surtout au niveau de la ceinture tropicale.
- **La saison** : la saison des pluies et les semaines qui suivent sont plus à risque de transmission du paludisme. En effet la ponte des œufs par la femelle s'effectuant en milieu humide la saison humide favorise la ponte et donc le développement des anophèles.
- **L'altitude** : au-delà de 1500 mètres d'altitude en Afrique et de 2500 mètres d'altitude en Amérique ou en Asie le développement des anophèles est faible voire nul.
- **La durée du séjour** : une seule piqûre de moustique est suffisante pour contracter le paludisme, mais le plus souvent la transmission apparaît après un mois de séjour. Pour un séjour de moins de 7 jours dans une zone faiblement ou modérément endémique, si le niveau d'exposition est faible, la chimio prophylaxie ne sera pas recommandée et seule la protection personnelle antivectorielle bien suivie sera mise en place.
- **La nature de l'hébergement** : en milieu urbain le risque de contracter le paludisme est beaucoup plus faible qu'en milieu rural, où le risque de contamination est beaucoup plus élevé.

- **Le profil du voyageur** : le voyageur « *conventionnel* » : le plus souvent il s'agit d'un touriste restant dans les zones urbaines pour une durée de moins de 1 mois. S'il se déplace en zone rurale c'est principalement pour une courte durée et dans des conditions d'hébergement correctes (à l'hôtel par exemple). Le voyageur « *non conventionnel* » : le plus souvent il s'agit d'une personne en voyage humanitaire, un déplacement militaire ou un routard qui va principalement rester en zone rurale dans des conditions d'hébergement précaires pour une durée de plus de 1 mois.
- **Les personnes à risque** : Les enfants, les femmes enceintes les personnes âgées et les personnes infectées par le VIH ne doivent pas se rendre dans les zones à risque sans chimioprophylaxie adaptée. Certaines chimioprophylaxies étant interdites chez ces personnes à risque, certains voyages seront à déconseiller.

La décision de la mise en place de la chimioprophylaxie se fait dans un centre de référence tel que le Centre de conseil médical aux voyageurs de l'Institut Pasteur de Lille ou dans des centres de vaccinations internationales tels que le Centre Hospitalier de Denain ou de Maubeuge.

Une fois la nécessité de la chimioprophylaxie évaluée, le choix de la molécule va également reposer sur plusieurs critères tels que l'âge du patient, son poids, son état de santé (femme enceinte, personne immunodéprimée, enfant), les éventuelles interactions médicamenteuses avec les traitements habituels de la personne, les capacités financières des voyageurs (les antipaludéens en chimioprophylaxie ne sont pas remboursés), les capacités d'observance, la survenue d'effets indésirables graves lors d'une utilisation ultérieure d'une chimioprophylaxie (par exemple tentative de suicide avec la méfloquine), la résistance ou non des molécules antipaludiques ainsi que le lieu du voyage.

La situation du paludisme et les recommandations de prévention pour les voyageurs pour l'année 2022 en fonction des pays sont disponibles sur le bulletin épidémiologique hebdomadaire mis à jour en juin 2022 (Annexe).

Après l'analyse de ces différents critères la molécule choisie doit être prescrite par un médecin et sera délivrée sur ordonnance à la pharmacie.

Il est nécessaire d'aller chercher son traitement à la pharmacie avant son départ et d'avoir le nombre de comprimés nécessaires pour couvrir l'entièreté de la chimioprophylaxie. Dans la plupart des pays les antipaludéens de chimioprophylaxie ne sont pas disponibles.

En ce qui concerne la plante entière *Artemisia annua* sous forme de tisanes ou de gélules son utilisation est vivement déconseillée en prévention ou en traitement du paludisme. Sa consommation entraîne des retards de prise en charge de l'accès palustre car les personnes l'utilisant se pensent protégées.

Son utilisation est interdite par l'OMS depuis 2012 et elle ne dispose pas d'autorisation de mise sur le marché en France et aux États-Unis. L'ANSM a dû intervenir à plusieurs reprises pour interdire sa vente sur internet.(19)

A. Population générale

1. Court séjour

Médicaments utilisables pour la chimioprophylaxie du paludisme chez l'enfant et l'adulte

Molécule	Présentations	Posologies enfant et adulte	Durée, indications, précautions d'emploi, contre-indications
Atovaquone-Proguanil	Cp pédiatrique (cpP) à 62,5 mg/25 mg Cp adulte (cpA) à 250 mg/100 mg	Enfant : 5-7 kg : dose équivalente à ½ cpP/j (hors AMM, préparation magistrale nécessaire) 8-<11 kg : dose équivalente à ¼ cpP/j (hors AMM, préparation magistrale nécessaire) 11-<21 kg : 1 cpP/j 21-<31 kg : 2 cpP/j 31-≤40 kg : 3 cpP/j >40 kg : 1cpA/j Adulte : 1 cpA/j	À prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée, à heure fixe Début du traitement : 24 à 48 h avant le jour d'entrée dans la zone à risque ou le jour d'entrée selon les indications du fabricant À prendre pendant le séjour et pendant 1 semaine après le départ de la zone de transmission du paludisme Peut-être envisagé, si nécessaire, chez la femme enceinte Effets indésirables : Augmentation de l'INR pour les patients sous AVK Contre-indications : Insuffisance rénale sévère
Chloroquine			N'est plus recommandée
Doxycycline	Cp à 50 mg Cp à 100 mg Cp sécable à 100 mg	Enfant : ≥8 ans et <40 kg : 50 mg/j ≥8 ans et ≥40 kg : 100 mg/j Adulte : 100 mg/j	À prendre pendant le repas du soir au moins 1 heure avant le coucher Début du traitement : la veille du départ À prendre pendant le séjour et pendant 4 semaines après le départ de la zone de transmission du paludisme Contre-indications : grossesse, allaitement, âge <8 ans Effets indésirables : • photosensibilisation • potentialisation de l'effet des AVK par modification du microbiote intestinal
Méfloquine	Cp sécable à 250 mg	Enfant : 5 mg/kg/semaine 5-14 kg : hors AMM, dose équivalente à 1/8 cp/sem (préparation magistrale nécessaire) 15-19 kg : ¼ cp/sem >19-30 kg : ½ cp/sem >30-45 kg : ¾ cp/sem >45 kg : 1 cp/sem Adulte : 1 cp/sem	Début du traitement : 10 jours avant le départ (pour les sujets n'ayant jamais pris de méfloquine, afin de vérifier l'absence d'effets secondaires lors de la deuxième prise, soit 3 jours avant l'entrée dans la zone à risque) À prendre pendant le séjour et pendant 3 semaines après le départ de la zone de transmission du paludisme Contre-indications : antécédent de convulsions, de troubles neuropsychiques, insuffisance hépatique sévère, traitement concomitant par l'acide valproïque La fréquence des ELG justifie de n'envisager la primo-prescription qu'en dernière intention Déconseillée en cas de pratique de la plongée Pas de contre-indication liée à la grossesse (cf. § 9.5)

Les modifications 2022 par rapport à l'édition 2021 sont indiquées en orange.

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

INR : International Normalized Ratio.

AVK : anti-vitamine K (warfarine, acénocoumarol, fluindione).

Tableau 5: Tableau récapitulatif de la chimioprophylaxie du paludisme
Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire juin 2022

Lors d'un séjour de courte durée (de moins de 3 mois) dans une zone à risque de contracter le paludisme, si une chimioprophylaxie est recommandée ce sera principalement l'association atovaquone/proguanil et également la doxycycline qui seront proposées en première intention.

La méfloquine apparaît aussi efficace que la doxycycline et l'association atovaquone/proguanil mais au vu de ses graves effets indésirables (neuropsychiatriques et cardiaques), elle sera prescrite en seconde intention.

La Chloroquine n'est plus recommandée dans la prise en charge des chimioprophylaxies du paludisme d'après le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire de juin 2022.

La commercialisation de la forme sirop de la chloroquine a été stoppée depuis juillet 2021 et quant à la forme comprimée, il n'y aura plus de disponibilité à partir de décembre 2022.

Pour ce qui est de l'association Chloroquine-Proguanil elle n'est plus commercialisée depuis juillet 2020.

a. L'atovaquone 250 mg/proguanil 100 mg

Le premier traitement de chimioprophylaxie du paludisme que nous allons aborder est **la MALARONE®**. La MALARONE® se présente sous forme d'un comprimé pelliculé composé de chlorhydrate proguanil à la dose de 100 mg et d'atovaquone à la dose 250 mg pour le comprimé adulte et de 62,5 mg d'atovaquone associé à 25 mg de proguanil pour le comprimé enfant.

Lors de la dispensation de la MALARONE® à l'officine il faut bien conseiller au patient de prendre 1 comprimé par jour, à heure fixe, par voie orale, de préférence avec une boisson lactée ou au cours d'un repas afin de faciliter l'absorption de l'atovaquone.

En cas de vomissement dans l'heure qui suit la prise du comprimé il sera nécessaire de réitérer la prise. Cela ne sera pas nécessaire en cas de troubles digestifs tels que des diarrhées.

Il faudra également lui signaler que le traitement est à commencer **le jour ou la veille de l'arrivée dans la zone à risque**, il sera à **poursuivre durant tout le séjour, et 7 jours après avoir quitté la zone endémique**.

La délivrance se fait en fonction du poids du patient. Les comprimés adultes sont destinés à des personnes pesant plus de 40 kg, sinon il faudra mettre en place un comprimé enfant dosé à 62,5 mg d'atovaquone et à 25 mg de proguanil. En cas d'incapacité d'avaler le comprimé celui-ci peut être écrasé pour faciliter la prise.

Pour la personne âgée, il n'y a pas d'adaptation de posologie. Il en est de même pour les patients en insuffisance hépatique. Cependant, en cas d'insuffisance hépatique sévère, il n'y a pas de données suffisantes pour déterminer l'efficacité et l'innocuité de la chimioprophylaxie par MALARONE®.

En cas d'insuffisance rénale sévère (soit une clairance de la créatinine inférieure à 30ml/min) la MALARONE® sera contre-indiquée. Pour les patients en insuffisance rénale légère à modérée il n'y a pas d'adaptation de posologie nécessaire.

Les principaux effets indésirables à signaler aux patients lors de la prise de la MALARONE® en chimioprophylaxie sont les céphalées, les douleurs abdominales et les diarrhées. Dans de rares cas, des réactions allergiques sont rapportées et en cas d'hypersensibilité à un des composants, l'arrêt du traitement sera recommandé.

Le pharmacien d'officine devra être vigilant en cas de traitements anticoagulants oraux concomitants car la MALARONE® entraîne une augmentation de l'effet anticoagulant et donc un risque hémorragique pour le patient.

En cas de prise d'anti-vitamine K (AVK), le contrôle de l'INR sera recommandé pendant la durée du traitement et après l'arrêt du traitement si cela est possible.

Chez les patients prenant des hormones thyroïdiennes, la MALARONE® peut provoquer des hypothyroïdies. La surveillance des concentrations sériques des hormones thyroïdiennes (T3, T4) est recommandée afin de faire des adaptations de posologie des hormones thyroïdiennes si nécessaire.

Le rôle du pharmacien d'officine sera également d'éviter la prise de la MALARONE® avec la Rifampicine, la rifabutine, l'efavirenz, l'indinavir ainsi que le metoclopramide et les tétracyclines car ces médicaments vont diminuer la concentration plasmatique de l'atovaquone.

Si la MALARONE® est prescrite en chimioprophylaxie cette dernière n'est pas remboursée. Il faut compter entre 39,90€ et 51,90€ pour une boîte de 12 comprimés adultes pour le princeps. Le générique Atovaquone/Proguanil coûte entre 15,99€ et 29,90€ pour 12 comprimés.

Pour la boîte de MALARONE® enfant le prix varie entre 12,90€ à 19,10€.

Le prix de l'atovaquone/proguanil en dosage enfant en boîte de 12 comprimés est compris entre 9,90 et 18,90€.

b. La Doxycycline

L'autre antipaludéen recommandé en première intention dans la chimioprophylaxie du paludisme est **la doxycycline**. La doxycycline est commercialisée soit sous le nom de DOXYPALU® qui est composé de monohydrate de doxycycline ou, soit sous le nom de DOXY® ou DOXYCYCLINE® qui est composé de hyclate de doxycycline. Les deux composants sont disponibles aux posologies de 100 mg et de 50 mg.

Lors de la délivrance de l'ordonnance en pharmacie il faudra demander le poids du patient car la posologie recommandée est de 100 mg/j pour les patients pesant plus de 40 kg et de 50 mg par jour pour les patients pesant moins de 40 kg et ayant plus de 8 ans.

Lors de la dispensation du médicament il faudra bien conseiller au patient de débiter le traitement **la veille du départ** de le poursuivre pendant **toute la durée** du séjour en zone endémique et jusqu'à **4 semaines après avoir quitté la zone à risque** de paludisme.

La prise du médicament est de 1 comprimé par jour à prendre à heure fixe avec un grand verre d'eau et au cours d'un repas. Il faut également recommander au patient de prendre le comprimé au moins une heure avant le coucher afin d'éviter le risque d'ulcération de l'œsophage.

En cas d'incapacité d'avaler le comprimé, il est possible de le dissoudre dans un grand verre d'eau (environ 100 ml). Dans ce cas, il faudra signaler la nécessité de bien mélanger le verre avant la prise afin d'administrer la quantité totale de médicament.

Ce médicament sera contre-indiqué en cas d'allergie connue à la classe des tétracyclines. Il est également contre-indiqué en cas de prise de rétinoïdes par voie générale car cela peut provoquer un risque d'hypertension intracrânienne.

La prise de ce médicament chez les enfants de moins de 8 ans est vivement déconseillée en raison du risque de coloration permanente des dents et du risque d'hypoplasie de l'émail dentaire.

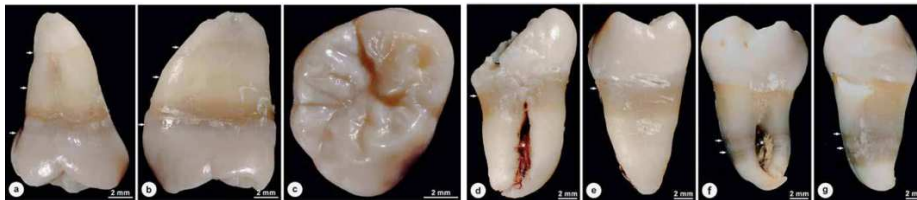


Figure 34 : décolorations des dents suite à la prise de tétracyclines
https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/52774/5/Dissertation_Antonini.pdf

Le principal effet indésirable de la doxycycline est la photosensibilisation entraînant des rashes cutanés, des érythrodermies (rougeur très étendue de la peau), des photo-onycholyses (décollement de l'ongle) et des hyperpigmentations.

Cela est dû à l'exposition aux rayons UV du soleil associée à la prise de doxycycline. Le pharmacien devra alors insister lors de la délivrance sur le fait d'éviter au maximum l'exposition au soleil. S'il n'est pas possible de l'éviter il faudra conseiller le port de vêtements couvrants ainsi que la couverture du visage avec une casquette ou un chapeau et l'application d'une protection solaire avec un indice 50+ sur les zones qui ne peuvent être couvertes.

Si le patient souhaite pouvoir s'exposer au soleil sans contrainte lors de son voyage il faudra le réorienter vers une autre chimioprophylaxie.

On retrouvera également dans ses effets indésirables des troubles digestifs : vomissements, diarrhées, candidoses digestives et des possibles ulcérations œsophagiennes (d'où la prise au cours d'un repas et 1 heure avant le coucher).

Pour les patients souffrant de troubles hépatiques ou prenant des médicaments susceptibles de diminuer la fonction hépatique, la doxycycline devra être administrée avec prudence. Elle peut altérer la fonction hépatique et de rares cas d'hépatites auto-immunes ont été signalés. Il faudra donc éviter la délivrance de la doxycycline chez les patients en insuffisance hépatique et préférer la prise de la MALARONE®.

Le pharmacien d'officine devra également être vigilant en cas de prise d'anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, barbituriques) car ils vont diminuer la concentration plasmatique de la doxycycline en augmentant son élimination. La prise de topiques gastriques (sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium) va diminuer l'absorption de la doxycycline, il faudra donc conseiller de prendre ces topiques gastriques à distance de la doxycycline (2 heures).

La prise des anticoagulants oraux sera également à prendre en compte car une augmentation de l'effet anticoagulant et donc un risque hémorragique est possible.

Une adaptation de posologie des anticoagulants pourra être envisagée pendant le traitement et après son arrêt. Les adaptations de posologies seront envisagées si un contrôle de l'INR est possible lors des déplacements et après l'arrêt de la doxycycline.

Il faudra être vigilant car la prescription de doxycycline en chimioprophylaxie n'est pas remboursée alors que la prescription de la doxycycline en cas d'infection bénéficie d'une prise en charge.

Il faudra donc questionner le patient sur l'utilité de la prise de la doxycycline et le prescripteur devra préciser s'il s'agit d'une prescription en chimioprophylaxie du paludisme.

Au niveau des tarifs en officine la boîte de DOXYPALU® est comprise entre 16€ et 18,90€ en 100 mg et autour des 12€ pour la boîte de 50 mg les deux pour 28 comprimés.

c. La Mefloquine

En ce qui concerne **la méfloquine** ce n'est pas un traitement de première intention dans la chimioprophylaxie du paludisme notamment à cause de ses graves effets indésirables. Elle reste une molécule pouvant être utilisée dans la chimioprophylaxie en seconde intention grâce à sa facilité d'observance.

La méfloquine 250 mg est commercialisée sous le nom de LARIAM® en 250 mg.

Lors de la délivrance du LARIAM® il faudra bien préciser au patient que le traitement consiste en une prise de **1 comprimé par semaine** pour les patients de plus de 45Kg. Après avoir choisi le jour de la semaine il devra toujours être pris le même jour.

Le LARIAM® est un comprimé quadri sécable blanc sur lequel il est gravé LA-RI-AM-CP, il a un goût amer et légèrement piquant. Les comprimés ne doivent pas être écrasés et devront être avalés sans être croqués avec un grand verre d'eau et au cours d'un repas.

Afin de vérifier la bonne tolérance du médicament, il faudra conseiller, pour les personnes n'ayant jamais pris le LARIAM®, de commencer le traitement **10 jours avant le départ**. Il y aura donc 1 prise de 1 comprimé 10 jours avant le départ puis une prise de 1 comprimé 3 jours avant le départ ensuite la posologie sera de 1 comprimé par semaine à un jour fixe. Le traitement sera à poursuivre pendant le séjour en zone endémique et **au moins 3 semaines après avoir quitté la zone** à risque de paludisme.

On évitera si possible son utilisation prolongée au-delà de 3 mois.

La prise de LARIAM® sera contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à un des composants, en cas d'insuffisance hépatique sévère mais également chez les patients ayant des antécédents de dépressions, des antécédents de tentatives de suicides, une anxiété généralisée, une psychose et des troubles psychiatriques.

Il sera également contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de convulsions.

Le principal effet indésirable est l'apparition de troubles psychiatriques. Ces troubles sont caractérisés par des cauchemars, des rêves anormaux, des insomnies, une anxiété aiguë, une dépression, une confusion mentale, une paranoïa. L'apparition de ces symptômes nécessite l'arrêt immédiat du traitement et un changement de chimioprophylaxie.

Ces symptômes peuvent persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement.
Des cas de tentatives de suicide, de suicide et de mise en danger de soi-même ont été rapportés.

Il faudra également informer le patient de la possibilité d'une toxicité cardiaque avec l'apparition de troubles du rythme ou de palpitation nécessitant une consultation médicale. La prise d'halofantrine est donc contre-indiquée ainsi que le kétokonazole, car ils vont allonger l'intervalle QT.

Les médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes comme les antiarythmiques, les médicaments hypokaliémisants devront être pris en compte. Il en est de même pour les médicaments bradycardisants comme les bêtabloquants et le fingolimod.

On retrouve également parmi les effets indésirables des troubles convulsifs, chez les patients souffrant d'épilepsie le risque de convulsion va ainsi augmenter. Le LARIAM® sera donc contre-indiqué avec les traitements par acide valproïque et ses dérivés, et il y aura une précaution d'emploi avec les médicaments connus pour abaisser le seuil de convulsions comme les antidépresseurs (ISRS), les neuroleptiques, le tramadol®, la quinine.

Les autres effets indésirables seront la possibilité de neuropathies (douleurs, sensations de brûlure, fourmillements, faiblesse musculaire), des troubles oculaires avec des troubles de la vision, une pneumopathie d'origine allergique (dyspnée, toux sèche) qui nécessiteront également une consultation médicale pour un éventuel changement de chimioprophylaxie.

La réalisation d'un vaccin vivant oral atténué devra être faite 3 jours avant la première prise de méfloquine pour éviter de diminuer l'immunisation.

La boîte de 8 comprimés de LARIAM® en 250 mg coûte entre 34,90€ et 39,90€.

d. La chloroquine

La chloroquine n'est officiellement plus recommandée dans la chimioprophylaxie du paludisme au vu de ses nombreuses chimiorésistances. Elle a pourtant longtemps été la molécule de référence. Sa mise en place comme traitement en chimioprophylaxie nécessite la prise en compte des autorités sanitaires nationales et internationales en fonction de l'évolution des chimiorésistances.

La Chloroquine est commercialisée sous forme de NIVAQUINE® 100 mg en comprimé et elle existe également sous forme de sirop dosé à 25 mg/ml.

Pour rappel, la commercialisation de la forme sirop de la chloroquine a été stoppée depuis juillet 2021 et quant à la forme comprimée, il n'y aura plus de disponibilité à partir de décembre 2022.

Lors de la délivrance de la NIVAQUINE® en officine, il faudra indiquer au patient que la posologie est de 1 comprimé par jour pour les adultes et les enfants à partir de 30 kg. Ce comprimé sera à prendre après le repas afin de limiter les nausées et vomissements et de préférence le matin ou le midi pour éviter l'apparition de troubles du sommeil. Il est possible de l'écraser en cas d'impossibilité d'avaler le comprimé.

La prise est à commencer **le jour de l'arrivée** dans la zone à risque, elle est à continuer **durant toute la durée du séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone** endémique.

La mise en place d'une contraception chez l'homme et la femme dès le début du traitement et 8 mois après son arrêt est nécessaire car la molécule est à risque de génotoxicité.

Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des composants ou en cas de rétinopathie.

On retrouvera dans les effets indésirables des troubles oculaires en cas de traitement prolongé : troubles de l'accommodation, opacification de la cornée, rétinopathie pigmentaire irréversible. Cela nécessite une surveillance ophtalmologique avant et pendant le traitement surtout si elle est utilisée de manière chronique.

Il sera déconseillé de prendre du tamoxifène pour éviter d'induire une toxicité rétinienne.

On retrouvera aussi des troubles extrapyramidaux aigus qui ne persistent pas après l'arrêt du traitement, des hypoglycémies qui peuvent être sévères et qui nécessitent d'en informer le patient lors de la délivrance du médicament. Ces hypoglycémies apparaissent aussi bien chez les patients traités pour du diabète que chez les patients non traités. Le suivi de la glycémie chez les patients souffrant d'hypoglycémie (pâleur, sueur, perte de connaissance, picotements dans les doigts) peut être recommandé.

L'allongement de l'intervalle QT est également possible sous chloroquine il faudra donc une précaution d'emploi chez les patients souffrant d'un allongement de l'intervalle QT de manière congénitale ou acquise. La Chloroquine sera contre-indiquée avec le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone qui majorent les troubles du rythme et elle sera déconseillée avec les anti-arythmiques, les antipsychotiques, l'halofantrine, la luméfantrine et la pentamidine car il y a un risque de torsades de pointe. Il y aura une précaution d'emploi quant à l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques.

Les topiques gastro-intestinaux antiacides et charbons seront à prendre à 2 heures d'intervalle de la chloroquine pour ne pas modifier son absorption.

Lors de la délivrance il faudra aussi vérifier si le patient a dans ses traitements chroniques des hormones thyroïdiennes. La prise de chloroquine contaminante avec la prise d'hormones thyroïdiennes peut provoquer des hypothyroïdies. La surveillance des concentrations sérique de T3 et T4 sera alors recommandée afin éventuellement d'adapter le traitement pour la thyroïde.

Pour les patients en insuffisance rénale et hépatique, l'adaptation de posologie de la chloroquine sera envisagée.

Pour la NIVAQUINE® en sirop le prix était de 8,45€ quant à la forme comprimé la boîte de 20 comprimés de Nivaquine 100 mg est à 3,16€ et à 5,57€ la boîte de 100 comprimés.

e. Chloroquine 100 mg/Proguanil 200 mg

L'association chloroquine 100 mg - proguanil 200 mg n'est plus commercialisée depuis juillet 2020.

Elle était commercialisée sous forme de SAVARINE® en comprimé pelliculé.

La posologie était de 1 comprimé par jour pour les personnes pesant plus de 50 kg et chez les enfants de plus de 15 ans. Il fallait commencer le **traitement 24h au moins avant le départ** et le poursuivre pendant **toute la durée du séjour et jusqu'à 4 semaines après** le retour de la zone endémique.

Elle pouvait également être prise en 1 comprimé de chloroquine (NIVAQUINE®) à 100 mg et 2 comprimés de proguanil (PALUDRINE®) chaque jour en 1 prise.

Les effets indésirables étaient les mêmes que pour la chloroquine et le proguanil.

De même qu'avec la chloroquine, les hommes et les femmes en âge de procréer devaient avoir une contraception pendant la durée du séjour et jusqu'à 8 mois après. Elle ne nécessitait pas d'adaptation de posologie chez les personnes âgées mais était contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min. Elle nécessitait également une précaution d'emploi chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Pour la boîte de 28 comprimés de Savarine® il fallait compter entre 21,90€ et 22,95€.

2. Long séjour

En cas de séjour prolongé dans une zone à risque de paludisme ou d'expatriation, la chimioprophylaxie sera poursuivie de 3 à 6 mois en continu au maximum.

Au-delà de 6 mois, la pertinence de la chimioprophylaxie devra être réévaluée par un professionnel de santé.

Il est possible si cela est nécessaire, de continuer la prise en préventif pendant plusieurs années, mais le plus souvent, la mise en place de chimioprophylaxie uniquement pendant les périodes les plus à risque est envisagée.

Dans ce cas, la mise en place de la chimioprophylaxie va essentiellement couvrir la saison des pluies : le traitement sera à démarrer 1 mois après le début de la saison des pluies et sera à finir 1 mois et demi après la fin de la saison des pluies.

La méfloquine est à éviter de manière prolongée au-delà de 3 mois.

La restriction de la MALARONE® à 3 mois a été levée et donc elle peut être utilisée sans limite de temps au même titre que la doxycycline.

B. Populations spécifiques

Les populations particulières tels que les enfants, femmes enceintes sont plus à risque que la population générale et il leur est recommandé d'éviter au maximum les zones où le paludisme est fortement présent. Dans le cas où les zones à risque ne peuvent être évitées, ou s'il s'agit d'une population exposée en continu, la mise en place d'une chimioprophylaxie sera nécessaire.

1. Enfants

Chez les enfants, les doses seront à adapter en fonction du poids et/ou de l'âge. Tous les médicaments ne sont pas adaptés aux formes pédiatriques.

La MALARONE® dispose d'un comprimé pédiatrique dosé à 62,5 mg d'atovaquone et à 25 mg de proguanil

La posologie est de :

- ½ comprimé pédiatrique par jour pour les enfants entre 5-7 kg
- ¾ de comprimé pédiatrique par jour les enfants entre 8-10 kg

Pour ces deux posologies il n'y a pas d'AMM et cela repose sur de la préparation magistrale.

- 1 comprimé pédiatrique par jour de 11 à 20 kg
- 2 comprimés pédiatriques par jour de 21 à 30 kg
- 3 comprimés pédiatriques par jour de 31 à 39 kg
- Au-delà de 40 kg la posologie sera de 1 comprimé adulte par jour

Le traitement prophylactique est toujours à commencer **24 à 48h avant l'arrivée** en zone endémique en fonction du fabricant et à **continuer 7 jours après le retour**.

En cas d'incapacité à avaler les comprimés et chez les enfants de moins de 6 ans pour éviter les fausses routes le comprimé peut être écrasé pour faciliter la prise.

La Doxycycline est contre-indiquée chez les enfants en dessous de 8 ans car elle entraîne une atteinte des dents avec un risque de dyschromie ou d'hypoplasie de l'émail et des phanères. Le DOXYPALU® existe au dosage de 50 mg à 100 mg.

Au-delà de 8 ans la posologie sera de :

- 50 mg par jour pour les patients pesant moins de 40 kg
- 100 mg par jour pour les patients pesant plus de 40 kg

La doxycycline est à commencer **la veille du départ** pour la zone endémique et à continuer **4 semaines après avoir quitté cette zone** endémique.

Pour faciliter la prise, il est possible de dissoudre le comprimé dans un verre d'eau de 100 ml. Dans ce cas, il faudra bien mélanger le comprimé dissout avant de prendre le verre d'eau afin d'être sûr que la totalité du médicament a été prise.

La méfloquine ne sera pas à proposer en première intention au vu du nombre important d'effets indésirables graves, bien qu'ils semblent moins fréquents chez les enfants.

De plus, la forme galénique n'est pas adaptée à l'enfant. Il n'existe pas de comprimé pédiatrique mais le comprimé de LARIAM® est quadri sécable.

Son point positif est que la prise unique par semaine facilite son observance.

La posologie est de 5 mg/kg/ semaine soit :

- 1/8 de comprimé par semaine de 5-14 kg (hors AMM)
- ¼ de comprimé de 15 kg à 19 kg
- ½ comprimé de 19 kg à 30 kg
- ¾ de comprimé de 30 kg à 45 kg
- Au-delà de 45 kg la prise sera de 1 comprimé par semaine

La méfloquine est à **débuter dix jours avant le voyage** en zone endémique pour évaluer l'apparition ou non d'effets indésirables graves qui nécessitent un changement de traitement. Elle sera à **poursuivre trois semaines après** avoir quitté cette zone. Normalement les comprimés doivent être avalés sans être croqués, mais chez les enfants de moins de 6 ans ou pour les personnes n'arrivant pas à avaler le comprimé, il est possible de l'écraser et de le dissoudre dans l'eau pour faciliter la prise.

L'observance n'est pas évidente chez les enfants car les formes galéniques ne sont pas toujours adaptées. L'ensemble des comprimés peut être écrasé pour faciliter la prise en cas de besoin.

2. Femmes enceintes et allaitantes

En ce qui concerne la femme enceinte, celle-ci doit être informée des risques en cas de paludisme au cours de la grossesse (faible poids de naissance, menace d'accouchement prématuré).

Dans la mesure du possible, tout voyage en zones endémiques est à éviter. En dernier recours, si le voyage ne peut être évité, la mise en place d'une chimioprophylaxie sera avancée.

Pour la **MALARONE®**, les recommandations seront identiques à celles précitées lors de son utilisation pour le traitement curatif. D'après le centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT), elle est autorisée pendant toute la durée de la grossesse sans adaptation de posologie.

Pour le premier trimestre de grossesse, les données de santé publiées sont rassurantes et, bien que l'on manque de données pour le second et troisième trimestres, le recul d'utilisation est assez important pour pouvoir l'utiliser.

En ce qui concerne l'allaitement, il sera déconseillé de prendre la **MALARONE®** si le nourrisson a un poids inférieur à 5 kg. Dans ce cas il faudra recommander à la maman de ne pas allaiter durant la durée de la chimioprophylaxie. La mise en place d'un tire lait afin de continuer à stimuler les montées de lait sera à proposer à la patiente. Dans ce cas, le lait tiré ne doit pas être donné au nourrisson mais jeté.

La reprise de l'allaitement pourra se faire 5 jours après la dernière prise de **MALARONE®**.

En ce qui concerne la **Doxycycline**, elle est possible d'utilisation durant le premier trimestre. Mais elle sera à éviter au-delà du premier trimestre de grossesse dû à la coloration des dents de lait observée si la maman prend de la doxycycline pendant plus de 15 jours au-delà de 28 semaines d'aménorrhées.

Cela n'entraîne pas de prédisposition aux caries ni d'hypoplasie de l'émail, le seul effet indésirable observé chez l'enfant est la coloration des dents de lait. La doxycycline prise pendant la grossesse n'entraînera pas de coloration des dents définitives chez l'enfant.

Pour ce qui est de l'allaitement, si la prise de Doxycycline est inférieure à une semaine, celle-ci pourrait être envisagée mais dans la chimioprophylaxie du paludisme le traitement sera forcément supérieur à 4 semaines (il doit être poursuivi 4 semaines après le retour de la zone endémique). Il faudra donc déconseiller l'allaitement chez la femme qui suit une chimioprophylaxie par doxycycline.

Pour rappel, la doxycycline est contre-indiquée chez les enfants de moins de 8 ans car elle entraîne une atteinte des dents avec un risque de dyschromie ou d'hypoplasie de l'émail et des phanères.

La méfloquine quant à elle peut être utilisée à tous les stades de la grossesse. L'exposition à de nombreuses grossesses n'a pas révélé de malformation ou de foetotoxicité. Mais au vu des effets neuropsychiatriques graves qu'elle peut engendrer, sa mise en place nécessite une surveillance de l'apparition des effets indésirables.

La méfloquine sera également compatible avec l'allaitement d'après les recommandations de l'OMS.

En ce qui concerne **la chloroquine**, il est nécessaire de prescrire une contraception chez l'homme et la femme en âge de procréer dès le début du traitement et 8 mois après son arrêt car la molécule est à risque de génotoxicité. En cas de découverte de grossesse sous chloroquine le CRAT recommande de conserver la chimioprophylaxie sans adaptation de posologie.

Elle sera également utilisée pendant l'allaitement car, même si peu de données de santé sont publiées, l'allaitement sous chloroquine est répandu et n'a pas fait l'objet de signalements particuliers.

Lors de l'allaitement le passage des traitements préventifs dans le lait maternel est trop faible pour procurer une protection à l'enfant. Il sera donc nécessaire de traiter l'enfant directement par chimioprophylaxie adaptée en fonction de son âge et de son poids.

3. Personnes fragiles

En ce qui concerne les personnes âgées, ce sont des personnes plus à risque de forme grave. Une analyse approfondie des données de santé du patient sera nécessaire pour mettre en place la meilleure chimioprophylaxie possible. Une insuffisance rénale et hépatique ainsi qu'un allongement de l'intervalle QT seront à prendre en compte lors de la mise en place de la chimioprophylaxie. De plus, l'analyse des traitements chroniques devra être réalisée pour éviter toutes interactions médicamenteuses.

Les patients infectés par le VIH seront également plus à risque de formes graves. Malgré le peu de données chez ces patients, la conduite à tenir pour la chimioprophylaxie est la même que pour la population générale.

Les traitements antipaludéens ne semblent pas interférer de manière significative avec les antirétroviraux. La doxycycline reste le premier choix car il n'a pas été constaté d'interactions significatives.

C. Traitement de réserve

Si le voyageur a prévu une excursion loin d'un centre médical, un traitement présomptif d'urgence également appelé traitement de réserve pourra être envisagé.

Le traitement de réserve sera mis à disposition du voyageur s'il lui est impossible d'avoir une prise en charge médicale dans les 12 heures qui suivent un pic de fièvre car il se situe dans un lieu isolé, ou si le voyageur est en zone endémique sans chimioprophylaxie dû à des séjours répétés, de longue durée ou une expatriation.

L'incubation du paludisme est au minimum de 7 jours. Aussi si une fièvre se déclenche moins de 7 jours après être entré dans une zone endémique sans exposition préalable cela ne pourra être imputé au paludisme.

Le traitement de réserve doit être différent du traitement utilisé en chimioprophylaxie. Il doit obligatoirement être établi par un médecin avant le départ et il est très fortement conseillé au voyageur de se le procurer avant le départ en France dans une pharmacie. Celui-ci doit être informé des risques liés aux achats des traitements en dehors de la France, et sur internet, dû au grand nombre de contrefaçons qui sont présentes dans les pays endémiques et sur internet.(6)

Le traitement de réserve ne doit jamais être pris de retour en France et ne se substitue pas à une consultation médicale le plus rapidement possible.

La mise à disposition de test de diagnostic rapide avait été envisagée dans le cas d'une suspicion de paludisme car sa sensibilité est très élevée mais sa mauvaise réalisation et interprétation font qu'ils ne sont pas recommandés en cas de suspicion de paludisme dans une zone isolée.

Dans le cas des enfants, il est très fortement déconseillé de partir dans une zone isolée loin d'un centre médical avec un enfant car l'évolution vers un paludisme grave peut être beaucoup plus rapide et est plus imprévisible que chez l'adulte.

De plus, l'administration d'un traitement de réserve si l'enfant ne souffre pas de paludisme pourrait entraîner un retard de prise en charge d'une autre pathologie.

Les combinaisons thérapeutiques à bases d'artémisinine tel que le RIAMET® et l'EURARTESIM® sont à privilégier mais elles nécessitent la réalisation d'un électrocardiogramme avant le départ pour pouvoir être prescrites.

En cas de contre-indication à ces traitements, la MALARONE® pourra être utilisée si elle n'est pas déjà prescrite en chimioprophylaxie.

La posologie est la même qu'en cas de traitement du paludisme non compliqué soit, pour l'EURARTESIM® 3 comprimés en 1 prise par jour pendant 3 jours (4 comprimés par prise si le patient pèse plus de 75kg). Pour le RIAMET® 4 comprimés en 1 prise à H0 H8 H24 H36 H48 H60.

Et pour la MALARONE® 4 comprimés par prise 1 prise par jour pendant 3 jours.

Traitements antipaludiques présomptifs envisageables chez l'adulte

Pour une bonne conservation des comprimés, il est recommandé de les maintenir à une température inférieure à 25-30°C.

Molécule	Posologie	Commentaires
Arténimol-pipéraquine[§]	36-<75 kg, 3 Cp* à 320 mg/40 mg par prise, 1 prise par jour pendant 3 jours ≥75 kg, 4 Cp* à 320 mg/40 mg par prise, 1 prise par jour pendant 3 jours	Prise à jeun, à distance des repas Non recommandé pendant le premier trimestre de la grossesse (sauf absence d'alternative)
Artéméthér-luméfantrine[§]	4 Cp* (à 20 mg-120 mg) en 1 prise, à H0, H8, H24, H36, H48, H60 (24 comprimés au total) À partir de 35 kilos N.B. à l'étranger, les dosages des Cp peuvent être différents de ceux existant en France	À prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée Non recommandé pendant le premier trimestre de la grossesse (sauf absence d'alternative)
Atovaquone-proguanil	4 Cp* (250 mg-100 mg) en 1 prise par jour, pendant 3 jours À partir de 40 kg	À prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée

* Cp : comprimé.

§ remboursés à 65%.

*Tableau 6: tableau récapitulatif des traitements de réserve
Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire juin 2022*

D. La vaccination

Après de nombreuses années de recherche, l'agence européenne du médicament a émis un avis favorable pour un vaccin contre le paludisme en Juillet 2015 pour les enfants de 6 semaines à 17 mois. L'OMS recommande ce même vaccin depuis le 6 octobre 2021 pour les enfants de 5 mois à 17 mois.

Il s'agit du vaccin RTS,S/AS01, le MOSQUIRIX®. Il a été développé par l'entreprise pharmaceutique Glaxo Smith Kline plus connue sous le nom de GSK.

Il est utilisé chez les enfants à partir de 5 mois dans les régions où le paludisme principalement à *Plasmodium falciparum* sévit de manière modérée à sévère.

Le schéma vaccinal comprend quatre doses : à partir de cinq mois le nourrisson reçoit sa première dose et il recevra la deuxième un mois plus tard et de même pour sa troisième dose. La quatrième dose est à faire dans les 15 à 18 mois qui suivent la troisième dose.

Dans l'idéal les trois premières doses sont à faire avant les neuf mois de l'enfant.

D'après le Panafrica Medical Journal, le vaccin agit en phase pré-érythrocytaire. Il est composé d'une protéine recombinante formant spontanément des pseudo particules virales. Il s'agit de l'antigène RTS,S qui contient dans sa composition une partie de la protéine *circumsporozoite* qui est une protéine de surface de l'agent pathogène de *Plasmodium falciparum*, associé à l'antigène de surface de l'hépatite B. Cette protéine est associée à l'adjuvant AS01E.

Le vaccin est à reconstituer avant l'injection en intramusculaire. D'un côté il y a la poudre qui contient le RTS,S lyophilisé et de l'autre côté il y a l'AS01E en suspension.
(20)

La vaccination ne se substitue pas aux règles de protection anti vectorielle du paludisme.

Certains patients disposent d'une immunité naturelle ou acquise mais ces mécanismes sont encore mal connus.

L'immunité naturelle serait dû à une modification des érythrocytes soit par une pathologie telle que la drépanocytose ou au groupe sanguin Duffy négatif qui empêcherait la contamination principalement par *Plasmodium vivax*.

L'immunité acquise survient après de longues années d'exposition chronique, les personnes semblent être porteuses du paludisme de manière asymptomatique et ne développent pas de formes graves. Cela apparaît essentiellement dans les zones hautement endémiques.

III. Rôle du pharmacien d'officine lors de la délivrance des antipaludéens en chimioprophylaxie

De manière générale, en pharmacie d'officine, on distingue deux types de voyageurs. Celui qui a préparé son voyage, qui est déjà renseigné sur les mesures à mettre en place tel que certains vaccins, la prise de chimioprophylaxie, la protection personnelle antivectorielle, et qui vient chercher des renseignements complémentaires en pharmacie.

Pour ce type de voyageur, le coût de la chimioprophylaxie et des protections personnelles antivectorielles a été réfléchi et intégré dans le coût total du voyage.

Bien que le coût reste élevé, il ne sera pas un frein à sa mise en place et le voyageur repartira systématiquement avec sa chimioprophylaxie qui couvrira l'entièreté de son séjour pour toute la famille, comme nous allons le voir sur la 1^{ère} ordonnance.

Mais un autre cas de figure est possible, ce sont les patients d'origine africaine qui repartent dans leurs familles parfois pour une durée prolongée.

Ces patients sont rarement au courant qu'une chimioprophylaxie est préconisée car, pour leurs familles vivant en zone à risque en continu, elle n'est pas instaurée.

Ce sont parfois des patients avec peu de moyens et qui, sans renseignements, ne comprennent pas la nécessité de la chimioprophylaxie.

La prescription est réalisée par le médecin traitant, le patient ne passe pas par un centre de référence comme c'est le cas pour la 3^{ème} ordonnance que nous allons voir.

A. Cas Numéro 1 : Vacances en famille

 Centre Hospitalier de
Maubeuge



le 3/08/2022

Praticien Hospitalier

Centre de Vaccinations Internationales
Conseils aux voyageurs

N° Finess ~~C7500381003-15500065705~~

DU Lutte antipaludique

CEU Pathologie infectieuse

DIU Vaccinologie, Pr. des maladies infectieuses

Membre de la Société de Médecine des Voyages
Ancien attaché à l'Institut Pasteur de Lille
(conseil médical aux voyageurs)

☎ 03 27 69 87 12
✉ briffaut.david@ch-maubeuge.fr

Chimioprophylaxie du Paludisme chez l'adulte et l'enfant de plus de 40 Kg

Atovaquone/Proguanil comprimés Adulte	Q.S.P.	21 Jours
		2 Boîtes

Posologie : Prendre 1 comprimé par jour, à heure fixe, au cours d'un repas.

Débuter le traitement la veille du départ, poursuivre toute la durée du séjour et continuer une semaine après le retour

La prophylaxie du paludisme comprend également une protection contre l'agent vectoriel (moustique) à l'aide de répulsif, moustiquaire imprégnée




Centre Hospitalier de Maubeuge
Rue Simone VÉIL, BP 60249 ☎ 03 27 69 43 43
59607 Maubeuge cedex

Figure 35 : Ordonnance de la pharmacie avec prescription de chimioprophylaxie

Madame X a prévu un voyage en famille avec son mari et ses deux enfants en Éthiopie. Elle est venue nous voir pour avoir des conseils, et après discussion nous l'avons orienté vers le centre hospitalier de Maubeuge afin de prendre un rendez-vous et de faire le point sur les précautions à prendre avant le voyage.

Elle est revenue quelques jours plus tard avec cette ordonnance et la même pour son mari et ses 2 enfants.

Sachant qu'une boîte de 12 comprimés coûte entre 15,99€ et 29,90€ et que pour la famille il faudra 8 boîtes en tout (2 boîtes par personne).

Madame X va donc déboursier entre 127,92€ et 239,20€ et afin d'assurer la chimioprophylaxie lors de son séjour.

Nous lui rappelons que la prise est à débiter la veille du séjour, à poursuivre toute la durée du séjour et jusqu'à une semaine après le retour de la zone à risque.

La prise doit se faire à heure fixe et au cours d'un repas.

Nous lui précisons qu'en cas de vomissement dans l'heure qui suit la prise, il faudra la réitérer.

C'est un budget conséquent auquel il faut rajouter la prise des répulsifs. Comme les enfants ont 16 ans et 18 ans, nous lui proposons l'Insect Ecran spécial tropique en lot de deux.

Les nuitées sont prévues dans des hôtels principalement en milieu urbain. Les moustiquaires sont généralement mises à disposition dans les chambres d'hôtels.

La patiente est ressortie avec la chimioprophylaxie complète ainsi que sa protection personnelle antivectorielle. Elle a compris l'ensemble des informations qui lui ont été transmises.

B. Cas numéro 2 : Roadtrip

D

Consultations :
Lundi, Mardi, Jeudi, Vendredi de 8h15 à 12h
Lundi, Mardi, Mercredi, Vendredi de 14h15 à 19h

Le 25 août 2021

apicrypt.org

Lévonorgestrel + éthinyloestradiol 0,15 mg/0,03 mg comprimé (LUDEAL G4 0,15 mg/0,03 mg 30microgrammes/150microgr)
1 comprimé 1 fois par jour au même moment de la journée à prendre régulièrement et sans oubli pendant 1 an.
Puis arrêt pendant 7 jours.
QSP 6 MOIS A RENOUELER 1 FOIS

MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé, boîte de 12
-1cp la veille du départ
-1cp pendant la durée du séjour (15 jours)
-7jours après le retour
A prendre à heure fixe.

2 médicaments prescrits.



Pharmacie de FRANCE
54, Avenue de France - 59600 Maubeuge
CHETEUR Matthias
59 20 90 476
03 27 64 87 55 03 27 64 92 80
pharmaciedefrance.maubeuge@gmail.com

N°AM [REDACTED]

En cas d'urgence, appelez le SAMU N°15.
Membre d'une association de gestion, le règlement des honoraires par chèque est accepté.

Figure 36 : Ordonnance de la pharmacie avec prescription de chimioprophylaxie

Pour le cas suivant la patiente se présente avec l'ordonnance ci-dessus en pharmacie.

Après discussion, nous apprenons que la patiente a prévu un voyage en Bolivie. Elle a prévu de partir avec un sac à dos et de réaliser des déplacements principalement en milieu rural.

Afin de couvrir l'entièreté de son voyage, il faudra à la patiente 23 comprimés soit deux boîtes de 12 comprimés d'atovaquone 250 mg/ proguanil 100mg. Elle devra déboursier entre 31,98€ et 59,90€ pour assurer sa chimioprophylaxie complète.

Nous lui rappelons que la prise est à débiter la veille du séjour, à poursuivre toute la durée du séjour et jusqu'à une semaine après le retour de la zone à risque.

La prise doit se faire à heure fixe et au cours d'un repas.

Nous lui précisons qu'en cas de vomissement dans l'heure qui suit la prise, il faudra la réitérer.

Nous lui conseillons la prise de répulsifs et une moustiquaire imprégnée d'insecticide afin de se protéger au mieux le soir contre les piqures d'*Anophèle*.

Nous lui recommandons aussi de prendre rendez-vous au centre de vaccinations internationales (conseils aux voyageurs) de Maubeuge afin de discuter de la mise en place d'un traitement de réserve et de faire le point sur d'autres mesures concernant d'autres pathologies possiblement transmissibles dans ce pays.

La patiente après l'achat de sa chimioprophylaxie n'est pas revenue à l'officine.

Pour ces voyageurs ayant prévu leurs voyages, la chimioprophylaxie est systématiquement prise dans son entièreté.

Et la plupart du temps les protections personnelles antivectorielles sont respectés par les patients.

C. Cas numéro 3 : Pays d'origine

Ordonnance bizone
Articles L. 322-3, 3° et 4°, L. 324-1 et R. 161-45 du Code de la sécurité sociale.

Identification du prescripteur
(nom, prénom et identifiant)
convulsiotse

Identification de la structure
(raison sociale du cabinet, de l'établissement et n° AM, PINESS ou SIRET)
59600 MAUBEUGE
59 1 06566 6 004 24 1 01 n°AM

Identification du patient
(nom de famille, date de naissance, sexe)
M. N. 19/01/1980 M

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONÉRANTE)
la-03.02.2022. Traitement à délivrer pour 3 mois.
Départ en Algérie Maternité

Melphar 1000 210.
Lacten 500 210.
Glicylate 60. 210.
Doxiprime 20. 210.

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)
Eubiflor 1000 210.
Nivogine 100 110.
Doliprime 1000. 210.
Doxiprime 20. 210.

Uroclon 101.
Moxo sept calce 210.
Rifazyme 1000 210.
Augmentin 1000 210.

Bixyline. 102.
Minopre 103.
Nylax 104.
Faciolone 103.
Cephradone 104.

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de peines financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1 à 313-3, 441-1 et 441-6 du Code pénal, article L. 162-1-14 du Code de la sécurité sociale).

S 3321b

Figure 37 : Ordonnance de la pharmacie avec prescription de chimioprophylaxie

Le patient se présente avec l'ordonnance de son médecin traitant, la totalité de l'ordonnance est prescrite pour un départ à l'étranger de 3 mois en Mauritanie.

Il prescrit de la Nivaquine en une prise par jour pour une durée de 3 mois.

Le cout de la Nivaquine 100 mg est compris entre 3,16€ et à 5,57€ la boîte de 100 comprimés. Ici pour couvrir les 3 mois en zone à risque et les 4 semaines après l'avoir quitté il faudra 118 comprimés, soit 2 boîtes de 100 comprimés. Le patient devra déboursier entre 6,32€ et 11,14€.

Le patient refuse dans un premier temps et ne comprend pas la nécessité de cette prescription. Pour lui si le médicament n'est pas remboursé c'est qu'il n'est pas indispensable.

Après explication il accepte.

On lui conseille donc de prendre un comprimé par jour à heure fixe, après le repas afin de limiter les nausées et vomissements, et de préférence le matin ou midi pour éviter l'apparition de troubles du sommeil.

La prise est à commencer le jour de l'arrivée dans la zone à risque, elle est à continuer durant toute la durée du séjour donc pour les 3 mois et 4 semaines après avoir quitté la zone endémique.

Nous lui conseillons des répulsifs et une moustiquaire imprégnée mais le patient refuse. Il nous explique que sa famille possède déjà des moustiquaires.

Il est fréquent que, quand il s'agit d'un voyageur retournant dans son pays d'origine, la chimioprophylaxie soit prescrite par le médecin traitant.

Lorsque le voyageur arrive en pharmacie, il n'est pas toujours au courant que celle-ci n'est pas remboursée et, au vu des prix assez élevés, il est fréquent que celui-ci refuse de la prendre.

Le Nivaquine qui avait un prix accessible ne sera plus disponible d'ici fin 2022.

C'est un véritable enjeu de faire comprendre la nécessité de la chimioprophylaxie a ces patients ainsi que l'utilité de la protection personnelle antivectorielle alors que leurs familles vivant en zone à risque en continue ne sont, dans la plupart des cas, pas informés.

Conclusion

En 2022, le paludisme reste un véritable enjeu de santé publique dans le monde.

L'impact de la pandémie de la COVID-19 montre la fragilité des systèmes de soins dans les zones les plus démunies, ainsi que les inégalités à l'échelle mondiale des systèmes de santé.

Bien que sa répartition soit très inégale la lutte contre le paludisme doit être mondiale pour aboutir à la disparition de la maladie.

Du point de vue de la France, la lutte contre le paludisme mobilise plusieurs acteurs de la chaîne de soin dont le pharmacien d'officine qui a un rôle primordial à jouer. La délivrance de conseils pour la protection personnelle antivectorielle et la délivrance de la chimioprophylaxie sont la première ligne de conduite à tenir pour lutter contre le paludisme.

Le voyageur doit repartir de l'officine avec l'ensemble des mesures à suivre comprises et les traitements nécessaires pour couvrir l'entièreté de son voyage.

Malheureusement dans certains cas cela aboutit à des échecs au vue du coût de la chimioprophylaxie et des insecticides.

Le remboursement de la chimioprophylaxie permettrait-elle d'éviter le paludisme d'importation en France métropolitaine ?

Cela permettrait-il d'éviter des frais de diagnostic et d'hospitalisation de patient revenant de zone endémique infecté par le paludisme ?

Cette hypothèse permettrait peut-être la délivrance plus facile en officine mais ne permettrait pas pour autant d'assurer l'observance des voyageurs.

Dès lors que le voyageur a quitté l'officine il ne dépend que de lui d'assurer l'observance de ces traitements de chimioprophylaxie et de respecter les règles de protection personnelle antivectorielle. La délivrance de conseils adaptés aux voyageurs est comme toujours un enjeu majeur pour le pharmacien d'officine afin de s'assurer que celui-ci repart avec l'ensemble des conseils compris et convaincu de la nécessité de les appliquer.

Annexes

Situation du paludisme et recommandations de prévention pour les voyageurs, 2022

(Les pays pour lesquels les recommandations de prévention 2022 ont changé par rapport à celles de 2021 sont indiquées en orange ainsi que les autres modifications 2022).

Pays	Recommandations 2022
	Risque de transmission du paludisme – définition de termes Absence de transmission de paludisme : absence de transmission active du paludisme dans la région ou le pays considéré. En conséquence aucune chimioprophylaxie antipaludique n'est recommandée mais une « Protection personnelle anti-vectorielle » peut cependant l'être si la région ou le pays considéré sont déclarés indemnes du paludisme depuis moins de trois ans avec persistance des moustiques vecteurs du paludisme. <i>Les notions de zones de forte ou de faible transmission dans un pays, de même que les notions de risque élevé ou de risque faible pour le voyageur, sont basées sur le Rapport 2021 sur le paludisme dans le monde de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/world-malaria-report-2021-global-briefing-kit-fre.pdf?sfvrsn=8a5a915_23&download=true) et les données de son site Malaria Threat Map: https://apps.who.int/malaria/maps/threats; les recommandations des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (https://www.cdc.gov/malaria/travelers/country_table/a.html), du Public Health England (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1002275/Guidelines_for_malaria_prevention_in_travelers_from_the_UK_2021-1.pdf) et du Comité suisse d'expertise en médecine des voyages (CEMV) (https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/mt/i-und-b/reisemedizin-reiseimpfungen/reisemedizin-impfung-und-malarienschutz-2021.pdf) ont été consultées ainsi que la plateforme Méta de l'Institut Pasteur de Lille (https://pasteur-lille.fr/centre-prevention-sante-longevite/vaccins-et-voyages/preparer-ses-voyages/)</i> Transmission localisée : transmission dans les zones ou foyers définis. Transmission saisonnière : transmission durant certaines périodes de l'année, définies par les mois révolus ou une activité climatique. Transmission sporadique : transmission irrégulière. <i>Cas de paludisme indigène : cas contracté localement sans élément attestant d'une importation et sans lien direct avec une transmission à partir d'un cas importé (qualifie le paludisme/la transmission et non la personne infectée).</i> Pf : <i>P. falciparum</i> Pv : <i>P. vivax</i> Pk : <i>P. knowlesi</i> Recommandations A/P : Association Atovaquone – Proguanil D : Doxycycline M : Méfloquine C : Chloroquine La prévention vise à la fois les infections à Pf et celles aux autres espèces plasmodiales pathogènes pour l'homme Une recommandation de « Protection personnelle anti-vectorielle » ne concerne ici que la protection contre le paludisme pour les zones et périodes signalées. En conséquence, l'application de mesures de protection vis-à-vis d'autres maladies à transmission vectorielle (arboviroses) n'est pas mentionnée dans ce tableau <i>Les recommandations en termes de protection personnelle anti-vectorielle et de chimioprophylaxie sont détaillées dans le chapitre 2</i> La mention « Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour » fait référence au risque de paludisme sans préjuger des autres causes possibles de fièvre La mention « Si soirée(s) ou nuitée(s) dans les zones... » a été introduite dans certaines zones à faible risque d'exposition d'Asie et d'Amérique tropicale où la transmission urbaine est nulle ou négligeable Ces recommandations sont susceptibles d'évoluer dans le temps
Afghanistan	- Transmission saisonnière de mai à novembre au-dessous de 2 500 m. <i>Les zones les plus à risque sont le sud et l'est du pays sur toute la frontière avec le Pakistan et au nord en frontière avec le Tadjikistan</i> - Pv prédominant (97%) et Pf - Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M pour les zones indiquées et pendant les périodes signalées - Protection personnelle anti-vectorielle pour les zones indiquées et pendant les périodes signalées - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Afrique du Sud	- Transmission toute l'année uniquement dans les zones est et nord-est de basse altitude : province de Mpumalanga (y compris le parc national Kruger), province de Limpopo (<i>y compris parc Marakele</i>) et nord-est du KwaZulu-Natal. Risque plus élevé d'octobre à mai (saison des pluies) - Pf essentiellement - Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M pour les zones signalées - Protection personnelle anti-vectorielle pour les zones indiquées - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour



Pays	Recommandations 2022	
Algérie	Absence de transmission du paludisme. Pays certifié exempt de paludisme en 2019	
Angola	• Transmission toute l'année dans tout le pays • Pf essentiellement	• Chimio prophylaxie : A/P ou D ou M • Protection personnelle anti-vectorielle • Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Anguilla	Absence de transmission de paludisme	
Antigua-et-Barbuda	Absence de transmission du paludisme	
Antilles néerlandaises (Bonaire, Curaçao, Saba, Saint-Eustache, sud de Saint-Martin)	Absence de transmission de paludisme	
Arabie saoudite	• Pays en phase de pré-élimination du paludisme. Transmission locale et saisonnière de faible risque de septembre à janvier le long de la frontière sud avec le Yémen (sauf dans les zones de haute altitude de la province d'Asir). Absence de risque à La Mecque, à Médine et à Riyadh • Pf	• Chimio prophylaxie : A/P ou D ou M pour les zones indiquées et pendant les périodes signalées • Protection personnelle anti-vectorielle • Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Argentine	Absence de transmission du paludisme (pays certifié exempt de paludisme en 2019)	
Aruba	Absence de transmission du paludisme	
Arménie	Absence de transmission de paludisme (pays certifié exempt de paludisme en 2011)	
Australie	Absence de transmission de paludisme	
Azerbaïdjan	Pas de cas rapportés depuis 2013 dans la zone précédemment infectée située entre les rivières Araxe et Koura. Absence de risque à Bakou	• Protection personnelle anti-vectorielle
Bahamas	Absence de transmission de paludisme	
Bahreïn	Absence de transmission de paludisme	
Bangladesh	• Transmission à risque élevé, toute l'année notamment pendant la période de mousson, urbaine et rurale, dans les districts de Chittagong Hill Tract, de Chattogram et de Cox's Bazaar. Il existe un faible risque dans les districts du Nord du pays. Dans le reste du pays, y compris Dhaka, il n'y a pas de risque de paludisme	• Protection personnelle anti-vectorielle dans toutes les zones à risque • Chimio prophylaxie : A/P ou D ou M dans les zones à risque élevé • Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Barbade	Absence de transmission de paludisme	
Belize	• Absence de transmission du paludisme à Belize City et dans les îles fréquentées par les touristes. Seuls quelques foyers très limités restent actifs dans le sud (Stan Creek) • Pv essentiellement • Absence de résistance aux antipaludiques	• Protection personnelle anti-vectorielle • Pas de chimio prophylaxie • Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Bénin	• Transmission toute l'année dans tout le pays • Pf (100%)	• Chimio prophylaxie : A/P ou D ou M • Protection personnelle anti-vectorielle • Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Bermudes	Absence de transmission de paludisme	
Bhoutan	• Transmission toute l'année dans la zone sud (districts de Chukha, Dagana, Pemagatshel, Samdrup Jongkhar, Samtse, Sarpang et Zhemgang). Transmission saisonnière pendant les mois pluvieux d'été dans des foyers situés dans le reste du pays. Absence de risque dans les districts de Bumthang, Gasa, Paro et Thimphu • Pv principalement	• Protection personnelle anti-vectorielle dans toutes les zones à risque • Pas de chimio prophylaxie pour les voyages touristiques conventionnels • Chimio prophylaxie : A/P ou D ou M pour les zones rurales des régions indiquées et pendant les périodes signalées si exposition particulière au risque ou risque de forme grave de paludisme (cf. § 3.3) • Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour

Pays	Recommandations 2022
Bolivie	- Transmission toute l'année dans les zones en dessous de 2 500 m. Le risque est plus élevé dans le nord du pays, dans les départements de Beni et Pando, surtout dans les localités de Guayaramerín, Sena et Riberalta - Pv (99%) pour l'ensemble du pays - Pas de chimioprophylaxie pour les voyages touristiques conventionnels. - Chimioprophylaxie A/P ou D ou M dans les zones les plus à risque si exposition particulière au risque ou risque de forme grave de paludisme (cf. § 3.3) - Protection personnelle anti-vectorielle pour l'ensemble du pays - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Botswana	- Transmission saisonnière de novembre à mai/juin dans la moitié nord du pays (districts de Bobirwa, Boteti, Chobe, Ngamiland, Okavango, Tutume). Absence de risque dans la moitié sud du pays, à Francistown et Gaborone - Pf essentiellement (100% en 2020) - Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M pour les zones indiquées et pendant les périodes signalées - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Brazil	- Transmission dans les États de la « région amazonienne légale » : Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, nord du Mato Grosso, Pará (sauf la ville de Belém), Rondônia, Roraima et Tocantins (partie occidentale), en dessous de 900 m. L'intensité de la transmission varie d'une municipalité à l'autre, mais elle est plus élevée dans la jungle, notamment dans les zones de production minière et de colonisation rurale, dans les régions autochtones ainsi que dans certaines zones urbaines situées à la périphérie de Cruzeiro do Sul, Manaus et Porto Velho. Le paludisme sévit aussi à la périphérie de grandes villes comme Boa Vista, Macapá, Marabá, Rio Branco et Santarém. - Un risque de transmission de <i>P. vivax</i> peut exister dans la « Forêt atlantique » des États de São Paulo, Minas Gerais, Rio de Janeiro et Espírito Santo - Informations sur la situation : Bulletin Malária 2020 - Pf (84%) et Pv (16%) - Chimioprophylaxie A/P ou D ou M dans les zones à risque si exposition particulière au risque ou risque de forme grave de paludisme (cf. § 3.3) - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Brunei Darussalam	- Quelques cas de paludisme à Pk - Absence d'autres espèces plasmodiales depuis 1987 - Protection personnelle anti-vectorielle - Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M si exposition particulière au risque ou risque de forme grave de paludisme (cf. § 3.3) - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Burkina Faso	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pf prédominant - Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Burundi	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pf prédominant - Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Caïmans (îles)	Absence de transmission de paludisme
Cambodge	- Transmission toute l'année dans les zones rurales forestières. Absence de transmission à Phnom-Penh et aux alentours de Tonle Sap (Siem Reap) et négligeable dans la zone touristique d'Angkor Wat. La résistance de Pf à l'artésunate, à la méfloquine, à la lumétantrine et à la pipéraquine a été signalée dans l'ouest du Cambodge et gagne le centre du pays. La résistance de Pv à la chloroquine a été signalée dans l'est du pays. - PV majoritaire, Pf, et Pk - Protection personnelle anti-vectorielle dans toutes les zones à risque - Pas de chimioprophylaxie pour les voyages touristiques conventionnels - Chimioprophylaxie : A/P ou D pour les zones signalées si exposition particulière au risque ou risque de forme grave de paludisme (cf. § 3.3) - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour

Pays	Recommandations 2022	
Cameroun	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pf prédominant (100% en 2020)	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Canada	Absence de transmission de paludisme	
Cap-Vert	- Transmission saisonnière et sporadique d'août à novembre dans l'île de Santiago et l'île de Boa Vista - Pf prédominant	- Protection personnelle anti-vectorielle - Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Chili	Absence de transmission de paludisme	
Chine	Pays certifié exempt de paludisme en 2021	
Colombie	- Transmission toute l'année dans les zones rurales ou de jungle jusqu'à 1 600 m d'altitude. Le risque de paludisme est <i>modéré à élevé</i> <i>sauf dans la partie centrale du pays où l'incidence était nulle en 2020</i>. Absence de risque dans les zones urbaines, y compris Bogotá et sa région, Cartagena, à une altitude supérieure à 1 600 m et sur les îles de l'archipel de San Andrés y Providencia dans la mer des Caraïbes - Pf (53%) ; Pv (47%)	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M pour les zones signalées à haut risque ou à risque modéré - Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M, dans les autres zones à risque, si exposition particulière au risque ou risque de forme grave de paludisme (cf. § 3.3) - Protection personnelle anti-vectorielle pour l'ensemble du pays dans les zones à moins de 1 600 m - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Comores (excepté Mayotte)	- Transmission toute l'année dans l'archipel - Pf prédominant (100% en 2020)	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Congo	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pf prédominant (100% en 2020)	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Congo (République démocratique du) ex-Zaïre	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pf prédominant	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Cook (îles)	Absence de transmission de paludisme	
Corée du Nord	- Zones de transmission sporadique dans les provinces du sud - Pv : 100%	- Protection personnelle anti-vectorielle - Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Corée du Sud	- Zones de transmission sporadique et saisonnière de mars à décembre dans les provinces du nord (Gangwon-do, Gyeonggi-do) et à Incheon - Pv : 100%	- Protection personnelle anti-vectorielle - Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Costa Rica	- Risque faible de transmission <i>le long de la frontière du Nicaragua du littoral caraïbe et de la frontière avec le Panama</i> - Pv (98%), Pf	- Protection personnelle anti-vectorielle - Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Côte d'Ivoire	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pf prédominant (100% en 2020)	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour

Pays	Recommandations 2022	
Cuba	Absence de transmission de paludisme	
Djibouti	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pf (53%) ; Pv (37%)	- Chimio prophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Dominique (île de la)	Absence de transmission de paludisme	
Égypte	Absence de cas autochtones depuis 1998, <i>risque très faible possible de juin à octobre dans le gouvernorat d'El Faiyum</i>	Protection personnelle anti-vectorielle dans la zone et la période concernée
Émirats arabes unis	Absence de transmission de paludisme (pays certifié exempt de paludisme en 2007)	
Équateur	- Transmission toute l'année au-dessous de 1 500 m. Le risque de paludisme à Pf est plus élevé dans la province d'Esmeraldas et dans la région amazonienne (provinces de Pastaza et Morano Santiago). Risque de paludisme à Pv dans la région amazonienne, notamment les provinces de Morona Santiago, Pastaza, Orellana, et Sucumbios. <i>Incidence élevée dans la partie est du pays et non nulle dans la partie nord le long de la côte pacifique ; incidence nulle dans la moitié ouest du pays et le long de la côte pacifique (sauf partie nord)</i>. Absence de risque à Guayaquil, risque faible à Quito et dans les autres villes de la région andine. Absence de transmission de paludisme dans les îles Galápagos - Pf (11%) ; Pv (89%)	- Chimio prophylaxie : A/P ou D ou M pour les zones à risque élevé de paludisme à Pf signalées - Chimio prophylaxie : A/P ou D ou M, dans les autres zones à risque, si exposition particulière au risque ou risque de forme grave de paludisme (cf. § 3.3) - Protection personnelle anti-vectorielle pour toutes les zones à risque - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Érythrée	- Transmission toute l'année dans tout le pays au-dessous de 2 000 m. Absence de risque à Asmara - Pf (90%) ; Pv (10%)	- Chimio prophylaxie : A/P ou D ou M pour les zones signalées - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Eswatini (Swaziland)	- Transmission toute l'année dans toutes les zones de basse altitude (essentiellement Big Bend, Mhlume, Simunye et Tshaneni). Risque plus élevé de novembre à mai - Pf prédominant (100% en 2020)	- Chimio prophylaxie : A/P ou D ou M pour les zones signalées - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
États-Unis d'Amérique	Absence de transmission de paludisme	
Éthiopie	- Transmission toute l'année dans tout le pays au-dessous de 2 000 m. Absence de risque à Addis-Abeba - Pf (85%) ; Pv (15%)	- Chimio prophylaxie : A/P ou D ou M pour les zones signalées - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Fidji (îles)	Absence de transmission de paludisme	
Gabon	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pf : 100%	- Chimio prophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Gambie	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pf prédominant (100% en 2020)	- Chimio prophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Géorgie	- Absence de cas de 2010 à 2020 ; 4 cas en 2020 - Pv uniquement	- Protection personnelle anti-vectorielle - Pas de chimio prophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour

Pays	Recommandations 2022	
Ghana	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pf prédominant (100% en 2020)	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Grèce	- Transmission saisonnière et sporadique de mai à octobre dans les villages du delta de l'Éurotas dans le district de Laconie (zone de 20 km²). Absence de risque dans les zones touristiques. <i>Pas de transmission de paludisme indigène en Grèce en 2020</i> - Pv : 100%	Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Grenade	Absence de transmission de paludisme	
Guadeloupe	Absence de transmission de paludisme	
Guam (Île de)	Absence de transmission de paludisme	
Guatemala	- Transmission toute l'année dans les zones rurales au-dessous de 1 500 m - Le risque le plus élevé concerne les départements d'Alta Verapaz (Telemán, Panzós, La Tinta) et d'Escuintla (Gomera, Masagua, Santa Lucia Cotzumalguapa, Tiquisate). Risque modéré dans les départements de Suchitepéquez, Retalhuleu, Izabal. Risque faible dans les départements de Chiquimula, Zacapa, Baja Verapaz, San Marcos, Peten, Jutiapa, Jalapa, El Progreso, Santa Rosa, Guatemala, Chimaltenango, Huehuetenango, et Quiché. Absence de risque à Guatemala City, Antigua et au lac Atitlan - Pv (99%) Pf (1%)	- Protection personnelle anti-vectorielle dans les zones à risque - Pas de chimioprophylaxie pour les voyages touristiques conventionnels - Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M si exposition particulière au risque ou risque de forme grave de paludisme (cf. § 3.3) - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Guinée	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pf prédominant (100% en 2020)	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Guinée-Bissau	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pf prédominant	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Guinée équatoriale	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pf prédominant	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Guyana	- Transmission toute l'année <i>dans l'ensemble du pays (surtout l'arrière-pays ; cas sporadiques sur la côte dans les zones à forte densité de population)</i> - Pf (37%) ; Pv (63%)	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M dans les zones à risque élevé - Protection personnelle anti-vectorielle pour l'ensemble du pays - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Guyane	<i>Risque de transmission le long des fleuves dans la région centre de la Guyane (entre Saül et Maripasoula) ainsi que la région du bas Oyapock et de l'Approuague, ce qui inclut les communes de Régina et Saint-Georges de l'Oyapock. Absence de transmission sur la zone côtière, le Bas Maroni et le Haut Oyapock.</i> - Pf (7%) ; Pv (93%) - Multirésistance aux antipaludiques des souches de Pf dans les zones d'immigration des populations brésiliennes https://www.guyane.ars.sante.fr/media/80056/download?inline	- Protection personnelle anti-vectorielle pour l'ensemble du pays - Absence de chimioprophylaxie pour les voyages sur la zone côtière - Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M pour les zones signalées si exposition particulière au risque ou risque de forme grave de paludisme (cf. § 3.3) - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour

Pays	Recommandations 2022	
Haïti	• Transmission toute l'année dans tout le pays (<i>surtout départements du sud, Grand'Anse, Nippes, et Sud-Est</i>) • Pf : 100% • Absence de résistance à la chloroquine	• Chimio prophylaxie : A/P ou D ou M • Protection personnelle anti-vectorielle • Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Hawaï	Absence de transmission de paludisme	
Honduras	• Le risque de transmission de Pv est élevé dans les départements de Colón et Gracias a Dios, et modéré dans ceux d'Atlántida, El Paraíso, Olancho et Yoro. Le risque de transmission de Pf est élevé à Colón Gracias a Dios • Pf (29%) ; Pv (71%) • Absence de résistance à la chloroquine	• Protection personnelle anti-vectorielle pour l'ensemble du pays • Absence de chimio prophylaxie pour les voyages touristiques conventionnels sur la zone côtière • Chimio prophylaxie : A/P ou D ou M <i>si exposition particulière au risque ou risque de forme grave de paludisme (cf. § 3.3)</i> • Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Hong-Kong	Absence de transmission de paludisme	
Inde	• Transmission toute l'année dans l'ensemble du pays dans les zones situées à moins de 2 000 m d'altitude. Les États les plus à risque sont l'Orissa, le Chhattisgarh, le Jharkhand, le Madhya Pradesh, le Maharashtra ainsi que certains États du nord-est (Tripura, Meghalaya, Mizoram) • Absence de risque dans la plus grande partie des États de Jammu et Kashmir, de l'Himachal Pradesh, et du Sikkim et faible transmission dans le reste du pays • Pf (40-50%) ; Pv (50-60%)	• Protection personnelle anti-vectorielle pour l'ensemble du pays • Chimio prophylaxie : A/P ou D ou M pour les zones rurales des États les plus à risque • Pas de chimio prophylaxie pour les voyages touristiques conventionnels dans les autres zones du pays • Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Indonésie	• Transmission toute l'année dans la plupart des zones des cinq provinces orientales (Papouasie, Papouasie occidentale, Moluques, Moluques du Nord et Nusa Tenggara oriental) • Dans les autres parties du pays, il y a un risque de paludisme dans certains districts, sauf dans la municipalité de Jakarta, les villes et zones urbaines ainsi que dans les principaux sites touristiques (dont Bali) • Pf : 56% ; Pv : 44% ; Pk (dans la province de Kalimantan) • Résistance à la chloroquine de certaines souches de Pv	• Protection personnelle anti-vectorielle pour l'ensemble du pays • Chimio prophylaxie : A/P ou D ou M pour les cinq provinces orientales ou pour les zones rurales des autres régions signalées • Pas de chimio prophylaxie pour les voyages touristiques conventionnels dans les autres zones du pays • Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Iran	• Transmission saisonnière de mars à novembre et localisée dans les zones rurales des provinces de l'Hormozgan et du Kerman (zone tropicale) et dans la partie méridionale du Sistan-Balouchistan. Très peu de risque dans le reste du pays • Pf, Pv (<i>majoritaire</i>)	• Protection personnelle anti-vectorielle dans l'ensemble du pays • Pas de chimio prophylaxie • Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Iraq	Aucun cas autochtone signalé depuis 2009	
Israël	Absence de transmission de paludisme	
Jamaïque	Absence de transmission de paludisme	
Japon	Absence de transmission de paludisme	
Jordanie	Absence de transmission de paludisme	
Kazakhstan	Absence de transmission de paludisme	
Kenya	• Transmission toute l'année dans tout le pays. Risque faible dans la ville de Nairobi et sur les hauts plateaux (au-dessous de 2 500 m) des provinces suivantes : Centrale, Nyanza, Occidentale, Orientale et Vallée du Rift • Pf prédominant (<i>100% en 2020</i>)	• Chimio prophylaxie : A/P ou D ou M pour les zones signalées • Protection personnelle anti-vectorielle • Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour

Pays	Recommandations 2022	
Kirghizistan	Absence de transmission de paludisme (<i>pays certifié exempt de paludisme en 2016</i>)	
Kiribati (îles)	Absence de transmission de paludisme	
Koweït	Absence de transmission de paludisme	
Laos	- Transmission toute l'année dans tout le pays, sauf à Vientiane - Pf (46%) ; Pv (54%)	- Protection personnelle anti-vectorielle dans toutes les zones à risque - Pas de chimioprophylaxie pour les voyages touristiques conventionnels - Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M si exposition particulière au risque ou risque de forme grave de paludisme (<i>cf. § 3.3</i>) - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Lesotho	Absence de transmission de paludisme	
Liban	Absence de transmission de paludisme	
Liberia	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pf prédominant	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Libye	Absence de transmission de paludisme	
Macao	Absence de transmission de paludisme	
Madagascar	- Transmission toute l'année dans tout le pays. Risque plus élevé dans les zones côtières - Pf prédominant (100% en 2020)	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Malaisie	- Transmission localisée dans des foyers limités de l'arrière-pays forestier, notamment au Sarawak et au Sabah à Bornéo et dans les zones centrales de la Malaisie péninsulaire. Absence de risque dans les zones urbaines, suburbaines et côtières - Pk à Bornéo et en Malaisie péninsulaire	- Protection personnelle anti-vectorielle dans toutes les zones à risque - Pas de chimioprophylaxie pour les voyages touristiques conventionnels - Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M si exposition particulière au risque ou risque de forme grave de paludisme (<i>cf. § 3.3</i>) - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Malawi	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pf prédominant (100% en 2020)	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Maldives (îles)	Absence de transmission de paludisme	
Mali	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pf prédominant (100% en 2020)	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Malouines (îles)	Absence de transmission de paludisme	
Mariannes (îles)	Absence de transmission de paludisme	
Maroc	Absence de transmission de paludisme (<i>pays certifié exempt de paludisme en 2010</i>)	

Pays	Recommandations 2022	
Marshall (Îles)	Absence de transmission de paludisme	
Martinique (Île de la)	Absence de transmission de paludisme	
Maurice (Île)	Absence de transmission de paludisme	
Mauritanie	- Transmission toute l'année dans tout le pays, à l'exception des régions du Nord (Dakhlet-Nouadhibou et Tiris-Zemour). Transmission saisonnière à Adrar et Inchiri, pendant la saison des pluies (de juillet à octobre) - Pf prédominant	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M pour les zones indiquées et pendant les périodes signalées - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Mayotte (Île de) Voir aussi « Comores »	- Transmission sporadique - Pf prédominant	- Pas de chimioprophylaxie - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Mexique	- Transmission localisée dans certaines parties de l'État du Chiapas (non visitées par les touristes). Risque faible dans les États de Chi-huahua, Durango, Nayarit, Quintana Roo et Sinaloa - Pv exclusif	- Protection personnelle anti-vectorielle dans toutes les zones à risque - Pas de chimioprophylaxie pour les voyages touristiques conventionnels - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Micronésie	Absence de transmission de paludisme	
Mongolie	Absence de transmission de paludisme	
Mozambique	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pf prédominant (100% en 2020)	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Myanmar (ex-Birmanie)	<i>Incidences très variables dans le pays, mais globalement peu de zones exemptes de transmission.</i> Transmission toute l'année dans les zones rurales reculées des régions de collines boisées ainsi que dans les zones côtières de l'État de Rahkine. Les plaines situées au centre du pays et les zones arides sont généralement exemptes de paludisme. Absence de transmission dans les villes et les centres urbains - Pf prédominant ; Pv ; Pk : quelques cas humains - Multirésistance aux antipaludiques (dont méfloquine)	- Protection personnelle anti-vectorielle dans toutes les zones à risque - Pas de chimioprophylaxie pour les voyages touristiques conventionnels - Chimioprophylaxie : A/P ou D si exposition particulière au risque ou risque de forme grave de paludisme (cf § 3.3) - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Namibie	- Transmission toute l'année le long des fleuves Kunene et Zambeze dans les régions éponymes et le long de l'Okavango dans la région de Kavango. Transmission saisonnière de novembre à juin dans les régions suivantes : Oshana, Oshana, Oshana, Oshikoto et Otjozondjupa. Absence de transmission dans les deux tiers sud du pays, y compris la ville de Windhoek - Pf prédominant	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M pour les zones indiquées et pendant les périodes signalées - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Nauru (Île)	Absence de transmission de paludisme	
Népal	- Transmission saisonnière de Pv (de mars à octobre avec un pic de mai à août) dans les zones rurales du Terai situées le long de la frontière avec l'Inde, avec des fièvres occasionnelles de paludisme à Pf de juillet à octobre. Absence de risque dans le reste du pays y compris Kathmandu, Pokhara et lors des treks himalayens - Pf (7%) ; Pv (93%)	- Protection personnelle anti-vectorielle dans toutes les zones à risque - Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Nicaragua	- Transmission essentiellement de Pv, localisée, toute l'année, dans la région d'Atlántico Norte, et de manière sporadique dans les régions de Boaca, Chinandega, Jinotega, León et Matagalpa. Risque négligeable dans les départements du centre et de l'ouest. Transmission de Pf dans l'Atlántico Norte (municipalités de Rosita, Siuna, Bonanza, Puerto Cabezas, et Waspan) - Pf (47%) ; Pv (53%)	- Protection personnelle anti-vectorielle dans toutes les zones à risque - Pas de chimioprophylaxie pour les voyages touristiques conventionnels - Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M si exposition particulière au risque ou risque de forme grave de (cf. § 3.3) - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour

Pays	Recommandations 2022	
Niger	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pf prédominant (100% en 2020)	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Nigeria	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pf prédominant	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Niue (Île)	Absence de transmission de paludisme	
Nouvelle-Calédonie	Absence de transmission de paludisme	
Nouvelle-Zélande	Absence de transmission de paludisme	
Oman	Transmission sporadique de Pf et de Pv possible	- Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Ouganda	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pf prédominant	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Ouzbékistan	Absence de transmission de paludisme (pays certifié exempt de paludisme en 2018)	
Pakistan	- Risque faible de transmission toute l'année dans tout le pays au-dessous de 2 000 m surtout dans les zones rurales de juillet à décembre - Pf (21%) ; Pv (79%)	- Protection personnelle anti-vectorielle dans toutes les zones à risque - Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Palaos (Îles)	Absence de transmission de paludisme	
Panama	- Risque faible de transmission toute l'année dans les régions situées le long de la côte atlantique et de la frontière avec la Colombie et le Costa Rica : Bocas del Toro, Chiriquí, Colón, Darién, Kuna Yala, Ngöbe Buglé, Panama et Veraguas. Absence de risque dans la ville de Panama, la zone du canal et les autres provinces - Pf (3%) ; Pv (97%) (100% en 2020)	- Protection personnelle anti-vectorielle dans toutes les zones à risque - Pas de chimioprophylaxie pour les voyages touristiques conventionnels - Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M si exposition particulière au risque ou risque de forme grave de paludisme (voir chapitre 3.3) pour les zones rurales, dans les régions signalées - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Papouasie-Nouvelle Guinée	- Transmission toute l'année dans tout le pays au-dessous de 1 800 m en particulier sur la côte nord - Pf (75%) ; Pv (25%)	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M pour les zones signalées - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Pâques (Île de)	Absence de transmission de paludisme	
Paraguay	Certifié exempt de paludisme en 2018	
Pérou	- Risque faible de transmission toute l'année dans les zones rurales des vallées inter-andines situées au-dessous de 2 300 m et la jungle amazonienne. Les 45 districts les plus exposés sont concentrés dans les régions Amazonas, Junin, San Martin et principalement Loreto (98% des cas d'infection à Pf). Absence de transmission dans les régions à plus de 2 300 m (y compris le Machu Picchu, le lac Titicaca et les villes d'Arequipa, Cuzco et Puno) ainsi que dans les villes de Lima et au sud de Lima (Moquegua, Ica, Nazca et Tacna). Pas de paludisme à Iquitos mais dans les villages alentours sur l'Amazonie et affluents - Pf (20%) ; Pv (80%)	- Protection personnelle anti-vectorielle dans toutes les zones à risque - Pas de chimioprophylaxie pour les voyages touristiques conventionnels - Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M si exposition particulière au risque ou risque de forme grave de paludisme (cf. § 3.3) - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour

Pays	Recommandations 2022	
Philippines	- Risque de transmission toute l'année dans 9 provinces : Palawan, Sultan Kudarat, Davao del norte, Maguindanao, Sulu, Mindoro occidental, Tawi-tawi, Cagayan Valley et Davao City - Pf (88%) ; Pv ; Pk sur l'île de Palawan	- Protection personnelle anti-vectorielle dans toutes les zones à risque - Pas de chimioprophylaxie pour les voyages touristiques conventionnels - Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M si exposition particulière au risque ou risque de forme grave de paludisme (cf. § 3.3) - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Polynésie française	Absence de transmission de paludisme	
Porto Rico	Absence de transmission de paludisme	
Qatar	Absence de transmission de paludisme	
République centrafricaine	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pf prédominant (100% en 2020)	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
République dominicaine	- Transmission toute l'année, en particulier dans les provinces occidentales de Dajabón, Elias Pina et San Juan. <i>Risque faible dans la partie ouest du pays</i>. Rares cas dans les villes de Saint-Domingue, Santiago et à Punta Cana - Pf exclusivement - Pas de résistance aux antipaludiques	- Protection personnelle anti-vectorielle dans les zones à risque - Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M si plusieurs nuitées dans les zones indiquées (cf. § 3.3) - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Réunion (Île de la)	Absence de transmission de paludisme	
Russie (Fédération de)	Transmission sporadique possible dans les zones de forte immigration en provenance des pays du sud de la Communauté des États indépendants	- Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Rwanda	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pf prédominant (100% en 2020)	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Saint-Barthélemy (Île de)	Absence de transmission de paludisme	
Sainte-Hélène (Île de)	Absence de transmission de paludisme	
Sainte-Kitts et Nevis (Île de)	Absence de transmission de paludisme	
Sainte-Lucie (Île de)	Absence de transmission de paludisme	
Saint-Martin (Île de)	Absence de transmission de paludisme	
Salomon (Îles)	- Transmission toute l'année dans tout le pays sauf dans quelques îlots de l'est et du sud - Pf (33%) ; Pv : (67%)	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M pour les zones signalées - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Salvador (El)	<i>Pas de transmission (pays certifié exempt de paludisme en 2021)</i>	
Samoa (Îles)	Absence de transmission de paludisme	



Pays	Recommandations 2022	
Sao Tomé-et-Principe (Îles)	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pf prédominant (100% en 2020)	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Sénégal	- Transmission toute l'année dans tout le pays. Risque moindre de janvier à juin dans les régions occidentales - Pf prédominant (100% en 2020)	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Seychelles (Îles des)	Absence de transmission de paludisme	
Sierra Leone	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pf prédominant	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Singapour	Absence de transmission de paludisme	
Somalie	- Transmission toute l'année dans tout le pays : risque élevé dans le centre et le sud du pays (vallées des rivières Shebeelli et Juba) surtout pendant la saison des pluies de juin à décembre. Risque faible et saisonnier (saison des pluies) dans le nord - Pf prédominant	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Soudan	- Transmission toute l'année dans tout le pays : risque élevé dans le centre et le sud du pays. Risque faible sur la côte de la Mer Rouge. Risque faible et saisonnier (saison des pluies) dans le nord - Pf prédominant	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Sri Lanka	Absence de transmission de paludisme depuis 2016 (pays certifié exempt de paludisme en 2016)	- Protection personnelle anti-vectorielle - Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Sud Soudan	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pf prédominant	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Suriname	- Transmission en décroissance depuis plusieurs années : risque exclusif sur la frontière est et dans les régions d'extraction de l'or. Risque nul dans la ville de Paramaribo et dans les 7 autres districts côtiers depuis 1968 - Pf (40%) ; Pv (58%)	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M pour les zones signalées - Absence de chimioprophylaxie pour la zone côtière - Protection personnelle anti-vectorielle pour l'ensemble du pays - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Swaziland (voir Eswatini)		
Syrie	- Transmission sporadique possible de mai à octobre dans des foyers situés le long de la frontière Nord, en particulier dans les zones rurales du gouvernorat d'El Hasaka (aucun cas autochtone signalé depuis 2005 mais arrêt de la surveillance depuis 2010) - Pv : exclusif	- Protection personnelle anti-vectorielle pour les zones signalées aux périodes indiquées - Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Tadjikistan	Absence de cas autochtone à Pf depuis 2009 et à Pv depuis 2015	- Protection personnelle anti-vectorielle - Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour

Pays	Recommandations 2022	
Taiwan	Absence de transmission de paludisme	
Tanzanie	- Transmission toute l'année dans tout le pays au-dessous de 1 800 m y compris à <i>Dar es Salam</i> et Zanzibar - Pf prédominant	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M pour les zones signalées - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Tchad	- Transmission toute l'année dans tout le pays, surtout en période humide de mai à octobre - Pf prédominant	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Thaïlande	- Transmission localisée toute l'année aux zones rurales forestières frontalières avec le Myanmar, le Cambodge et le Laos, y compris celles les plus au sud. Absence de risque dans les villes (comme Bangkok, Chiangmai et Pattaya), dans les centres urbains, à Ko Samui et dans les principales stations touristiques de l'île de Phuket. Un risque peut exister dans les autres îles. Pf et Pv : 47% ; Pk (quelques cas humains) - Multirésistance aux antipaludiques (<i>dont méfloquine</i>)	- Protection personnelle anti-vectorielle dans toutes les zones à risque - Pas de chimioprophylaxie pour les voyages touristiques conventionnels - Chimioprophylaxie : A/P ou D <i>si exposition particulière au risque ou risque de forme grave de paludisme (cf. § 3.3)</i> - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Timor-Leste	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pf prédominant	- Protection personnelle anti-vectorielle - Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Togo	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pf prédominant	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Tonga (îles)	Absence de transmission de paludisme	
Trinité-et-Tobago (îles)	Absence de transmission de paludisme	
Tunisie	Absence de transmission de paludisme	
Turkménistan	Absence de transmission de paludisme (<i>pays certifié exempt de paludisme en 2010</i>)	
Turquie	Absence de transmission de paludisme depuis 2010	
Tuvalu (îles)	Absence de transmission de paludisme	
Uruguay	Absence de transmission de paludisme	
Vanuatu	- Transmission toute l'année dans tout le pays - Pv prédominant - Résistance de <i>P. vivax</i> à la chloroquine	- Protection personnelle anti-vectorielle - Pas de chimioprophylaxie pour les voyages touristiques conventionnels - Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M <i>si exposition particulière au risque ou risque de forme grave de paludisme (cf. § 3.3)</i> - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour



Pays	Recommandations 2022	
Venezuela	- Transmission toute l'année dans les zones situées en dessous de 1 700m. Risque élevé dans les États de Amazonas, Bolívar, Delta Amacuro et Sucre ; risque modéré dans le Zulia. ; risque faible dans les États de Anzoátegui et Monagas. Le risque d'infection à Pf est restreint aux municipalités d'Amazone (Alto Orinoco, Atabapo, Atures, Autana et Manapiare), de Bolívar (Angostura, Cedeño, El Callao, Gran Sabana, Heres, Piar, Rocío et Sifontes), Delta Amacuro, et Sucre (Benítez, Bermúdez, Cajigal et Arismendi) - Pf (25%) ; Pv (75%)	- Protection personnelle anti-vectorielle - Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M pour les zones signalées - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Vierges (îles)	Absence de transmission de paludisme	
Viêt Nam	- Transmission toute l'année dans les hauts plateaux au-dessous de 1 500 m au sud du 18° degré de latitude nord, et notamment dans les quatre provinces principales de ces hauts plateaux, Dak Lak, Dak Nong, Gia Lai et Kon Tum, ainsi que dans la province de Binh Phuoc et les parties occidentales des provinces côtières de Khanh Hoa, Ninh Thuan, Quang Nam et Quang Tri. Absence de transmission dans les centres urbains, le delta du fleuve Rouge, le delta du Mékong et les plaines côtières du centre du pays - Pf et Pv ; Pk (quelques cas humains) - Résistance à la méfloquine	- Protection personnelle anti-vectorielle dans tout le pays - Pas de chimioprophylaxie pour les voyages touristiques conventionnels - Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M si exposition particulière au risque ou risque de forme grave de paludisme (cf. § 3.3) - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Wallis et Futuna	Absence de transmission de paludisme	
Yémen	- Transmission toute l'année, mais surtout de septembre à fin février, dans tout le pays au-dessous de 2 000 m. Risque faible sur l'île de Socotra. Absence de risque dans la ville de Sanaa - Pf prédominant	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M pour les zones signalées (sauf l'île de Socotra) - Pas de chimioprophylaxie pour l'île de Socotra - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Zambie	- Transmission toute l'année dans tout le pays y compris à Lusaka avec un maximum de novembre à mai. - Pf prédominant	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Zimbabwe	- Transmission toute l'année dans la vallée du Zambèze. Transmission saisonnière de novembre à juin dans les zones au-dessous de 1 200 m. Risque faible à Bulawayo et Harare - Pf prédominant	- Chimioprophylaxie : A/P ou D ou M pour les zones indiquées et pendant les périodes signalées - Protection personnelle anti-vectorielle - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour

Bibliographie

1. Mouchet J, éditeur. Biodiversité du paludisme dans le monde. Montrouge: Libbey [u.a.]; 2004. 428 p.
2. Paludisme (ANOFEL) Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie 2014 [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://fr.readkong.com/page/paludisme-association-francaise-des-enseignants-de-6695706>
3. Cycle-de-Plasmodium-falciparum-La-transmission-du-parasite-de-lanophele-seffectue-au.png (722×640) [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.researchgate.net/profile/Nadia-Saidani/publication/30515298/figure/fig1/AS:651889448345600@1532433964132/Cycle-de-Plasmodium-falciparum-La-transmission-du-parasite-de-lanophele-seffectue-au.png>
4. Carnevale P, Robert V, éditeurs. Les anophèles: Biologie, transmission du Plasmodium et lutte antivectorielle [Internet]. IRD Éditions; 2009 [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <http://books.openedition.org/irdeditions/10374>
5. Rapport 2021 sur le paludisme dans le monde, Principaux messages. 2021;24.
6. Epelboin L, Rapp C, Faucher JF, Méchaï F, Bottieau E, Matheron S, et al. Management and treatment of uncomplicated imported malaria in adults. Update of the French malaria clinical guidelines. Médecine Mal Infect. mars 2020;50(2):194-212.
7. Kamaliddin C, Le Bouar M, Berry A, Fenneteau O, Gillet P, Godineau N, et al. Assessment of diagnostic methods for imported malaria in mainland France. Médecine Mal Infect. mars 2020;50(2):141-60.
8. Epelboin L, Rapp C, Faucher JF, Méchaï F, Bottieau E, Matheron S, et al. Management and treatment of uncomplicated imported malaria in adults. Update of the French malaria clinical guidelines. Médecine Mal Infect. mars 2020;50(2):194-212.
9. Epelboin et al. - 2020 - Management and treatment of uncomplicated imported.pdf.
10. Terminologie OMS du paludisme. :42.
11. Delmont J, Testa J, Georges AJ. CHIMIORESISTANCE DU PALUDISME, DIFFICULTES D'AUJOURD'HUI Perspectives vaccinales, espoir de demain. Médecine Afr Noire. 1990;4.
12. Le Bras J, Musset L, Clain J. Les résistances aux médicaments antipaludiques. Médecine Mal Infect. 1 août 2006;36(8):401-5.
13. Ménard D, Arieu F, Mercereau-Puijalon O. Étude de la résistance de Plasmodium falciparum aux antipaludiques au sein du réseau international des Instituts Pasteur (RIIP-Palu). médecine/sciences. 1 juin 2013;29(6-7):647-55.
14. Delaigue S, Signolet I, Consigny PH, de Gentile L, D'Ortenzio E, Gautret P, et al. New guidelines for the prevention of imported malaria in France. Médecine Mal Infect. mars 2020;50(2):113-26.
15. Duvallet G, Gentile L de. Protection personnelle antivectorielle. :355.
16. Carnevale P, Robert V, Manguin S, Corbel V, Fontenille D, Garros C, et al. Les anophèles : biologie, transmission du Plasmodium et lutte antivectorielle. 1 janv 2009;

17. Lundwall É, Pennetier C, Corbel V, de Gentile L, Legros F. Associée à la prévention médicamenteuse, la protection des piqûres d'anophèles est indispensable mais non suffisante dans les zones à risque de paludisme. Les répulsifs sont nombreux, mais d'efficacité et d'utilisation très variables. Les vêtements imprégnés de perméthrine sont intéressants, mais seule la moustiquaire imprégnée a fait la preuve de son efficacité dans la prévention du paludisme. Rev Prat. 2005;8.
18. diagnostic palu goutte épaisse - Bing images [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur:
<https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=q5lZJqkm&id=32C3F62D3613B9635880A7C1A49CA700EA93B010&thid=OIP.q5lZJqkmvt2Mt85HCdnZ7wHaFI&mediaurl=https%3a%2f%2fimage.slidesharecdn.com%2ffac09rasonmarieange-130418080615-phpapp01%2f95%2fdiagnostic-biologique-du-paludisme-8-638.jpg%3fcb%3d1366907206&cdnurl=https%3a%2f%2fth.bing.com%2fth%2fid%2fR.ab921926a926bedd8cb7ce4709d9d9ef%3frik%3dELCT6gCnnKTBpw%26pid%3dlmgRaw%26r%3d0&exph=442&expw=638&q=diagnostic+palu+goutte+%c3%a9paiss e&simid=608055335155341133&FORM=IRPRST&ck=B2F1E78857B04A46BC36C0A242B79D54&selectedIndex=1&ajaxhist=0&ajaxserp=0>
19. Rapport 2019 sur le paludisme dans le monde: dossier d'informations [Internet]. [cité 18 oct 2021]. Disponible sur:
<https://www.who.int/fr/publications/m/item/WHO-HTM-GMP-2019.15>
20. Vandoolaeghe P, Schuerman L. Le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 chez les enfants âgés de 5 à 17 mois au moment de la première vaccination. Pan Afr Med J [Internet]. 2018 [cité 21 août 2022];30. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/30/142/full/>

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : BISIAU
Prénom : Marie

Titre de la thèse : Voyage et prévention du paludisme : Le rôle du pharmacien d'officine

Mots-clés : Paludisme. Protection personnelle antivectorielle. Chimio prophylaxie.

Résumé : Cette thèse est un état des lieux du paludisme dans le monde en 2022. Elle explique les différents moyens de lutter contre cette parasitose du point de vue du pharmacien d'officine.

Membres du jury :

Président : Monsieur ALIOUAT El Moukhtar, Professeur des Universités à la Faculté de Pharmacie de Lille – Parasitologie/Biologie animale

Directeur, conseiller de thèse : Mme CHABE Magali, Pharmacien et Maître de Conférences des Universités à la Faculté de Pharmacie de Lille – Parasitologie/Biologie animale

Assesseurs :

Madame le Docteur Cécilia N'GUESSAN-KOFFI Pharmacien, PhD, Responsable Affaires Médicales à l'Établissement Pharmaceutiques de l'AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) , DARPeM Département Affaires Réglementaires Pharmaceutiques & Médicales

Monsieur le Docteur Matthias CRETEUR Pharmacien Titulaire de la Pharmacie de France à Maubeuge