



HAL
open science

Deux approches pédagogiques dans la prévention du paludisme par le pharmacien d'officine

Marie Casset

► **To cite this version:**

Marie Casset. Deux approches pédagogiques dans la prévention du paludisme par le pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01010752

HAL Id: dumas-01010752

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01010752>

Submitted on 20 Jun 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année : 2014

N°

**Deux approches pédagogiques dans la prévention du paludisme
par le pharmacien d'officine**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE
DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

Marie CASSET

Née le 11/09/1988 à Saint Martin d'Hères (38)

Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble, le 12/06/2014.

Devant le jury composé de :

Président du jury :

Dr SEVE Michel, Professeur des universités, Praticien Hospitalier, UFR de Pharmacie de Grenoble

Membres :

Dr ALDEBERT Delphine, Maître de Conférences en Parasitologie et Mycologie, Vice Doyen et directeur des études UFR de Pharmacie de Grenoble

BERGER Marie-Jo, Pharmacien titulaire, Pharmacie Berger à Pontcharra

Dr HOFFMANN Christian, Maître de Conférences en Physique, Conseiller pédagogique au service universitaire de pédagogie de l'UJF

La faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER

Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2013-2014

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT**	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
DCE	BEL	Coralie	D4	-
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
DCE	BERTHOIN	Lionel	D1	-
DCE	BOSSON	Anthony	D4	-
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA/UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM
DCE	CAVAREC	Fanny	D5	-
AHU	CHANOINE	Sébastien	D5	IAB

Mise à jour le 26 février 2014

DOMAINE DE LA MERCI
 38706 LA TRONCHE CEDEX – France
 TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
 FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

 Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr

MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
DCE	CHRISTEN	Aude	D3	-
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX, TIMC-IMAG
DCE	CRESPO	Xenia	D1	-
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	DELETRAZ- DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) UCB
MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA, Inserm U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT- MEUNIER	Claire	D1	I.B.S
ATER	FALLECKER	Catherine	D5	HP2-Inserm U1042
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2-Inserm U1042
AHU	FILIOL (VAN NOOLEN)	Laetitia	D1	HP2-Inserm U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
AHU	GARNAUD	Cécile	D4	THEREX, TIMC-IMAG
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2-Inserm U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
ATER	GRAS	Emmanuelle	D5	-
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	HININGER- FAVIER	Isabelle	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	IRTSV

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER

Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr

DCE	LECERF-SCHIMDT	Florine	D3	-
ATER	LEHMANN	Sylvia	D1	-
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF-CNRS
DCE	MELAINE	Feriel	D1	-
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
DCE	MORAND	Jessica	D5	-
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX, TIMC-IMAG
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
DCE	OUIDIR	Marion	D3	-
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.IB - UMR E3 CEA/UJF
MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
DCE	THOMAS	Amandine	D5	-
PAST	TROILLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063

** D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »

D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments » (O3-PAM)

Mise à jour le 26 février 2014

UFR de Pharmacie de Grenoble



DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr

D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche Institut
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse »
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse
IPB :
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MCU : Maîtres de Conférences des Universités
MCU-PH : Maîtres de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeurs des Universités
PU-PH : Professeurs des Universités et Praticiens Hospitaliers
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR : Unité Mixte de Recherche
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

A Mr Michel SEVE, je vous remercie d'avoir accepté de présider ma thèse.

A Mme Delphine ALDEBERT, merci d'avoir acceptée de diriger cette thèse, merci pour votre gentillesse, vos encouragements, votre disponibilité.

A Mr Christian HOFFMANN, je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de juger ce travail et de faire partie de mon jury de thèse, merci pour votre aide.

A Marie-Jo BERGER, je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail et de participer à mon jury, merci également de m'avoir accepté en stage, tu as été un formidable maître de stage.

A mes parents, merci pour votre amour, votre soutien, merci d'avoir toujours été à mes côtés, d'avoir toujours cru en moi.

A mes sœurs, Lara et Charlotte, merci pour vos encouragements, votre soutien.

A Ben, merci d'avoir toujours été là pendant ces 7 années, j'ai vraiment beaucoup de chance de t'avoir. Merci de m'avoir supporté cette dernière semaine et d'avoir été aussi patient cette année, je sais que ça n'a pas été toujours facile pour toi. J'ai vraiment hâte qu'on soit enfin ensemble.

A petite Marion, merci pour tous ces moments partagés depuis la première année de pharmacie.

A Valu, merci d'avoir partagé avec moi ces folles années d'études, ces soirées et cette dernière année de galère à bosser nos thèses, ça y est on l'a fait.

A tous mes amis, merci pour ces bons moments passés ensemble, ces années ont vraiment été formidables, j'espère que les prochaines seront toutes aussi bien.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS	9
LISTE DES TABLEAUX.....	10
LISTE DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION.....	12
PREFACE	14

APPROCHE PEDAGOGIQUE PHASE 1 : Acquisition du savoir

Synthèse bibliographique : Généralités sur le paludisme.....	23
1) DEFINITION ET HISTORIQUE :	24
1.1 Définition et classification :	24
1.2 Repères historiques :	25
2) EPIDEMIOLOGIE :	27
2.1 Dans le monde :	27
2.2 En France :	29
3) AGENTS PATHOGENES :	34
3.1 Différentes espèces :	34
3.2 Transmission :	39
3.3 Cycle :	44
3.4 Environnement :	47
4) CLINIQUE :	49
4.1 Les populations à risque :	49
4.2 Accès palustre de primo-invasion :	50
4.3 Accès palustre à fièvre périodique :	50
4.4 Paludisme grave :	52
5) DIAGNOSTIC EN FRANCE :	55
5.1 Signes d'orientation :	55
5.2 Diagnostic biologique :	55

APPROCHE PEDAGOGIQUE PHASE 1 : Acquisition du savoir

Synthèse bibliographique : Prévention du paludisme chez le voyageur	60
1) MESURES ANTIVECTORIELLES :	62
1.1 Les répulsifs cutanés :.....	62
1.2 Les moustiquaires imprégnées d'insecticides :	67
1.3 Vêtements et tissus imprégnés d'insecticides :.....	69
1.4 Autres mesures de protection :	70
1.5 Résistance des vecteurs aux insecticides :.....	71
2) CHIMIOPROPHYLAXIE :.....	73
2.1 Principe :.....	73
2.2 Antipaludiques prophylactiques utilisés en France :	74
2.3 Chimio prophylaxie selon les zones :	82
2.4 Cas particuliers :	86
3) RESISTANCE AUX ANTIPALUDIQUES :	88
3.1 Résistance de <i>Plasmodium falciparum</i> :.....	88
3.2 Résistance de <i>Plasmodium vivax</i> :.....	88
3.3 Moyens de lutte :	89
4) VACCINATION :.....	90
5) GROUPES PARTICULIERS :.....	91
5.1 Femmes enceintes :.....	91
5.2 Enfants :.....	94

APPROCHE PEDAGOGIQUE PHASE 2 : Acquisition du savoir faire

Etude de cas	98
CONCLUSION.....	133
BIBLIOGRAPHIE	135
ANNEXES.....	140

TABLE DES ILLUSTRATIONS

- Figure n°1 : Les quatre grandes générations du XXème siècle
- Figure n°2 : Compétence professionnelle
- Figure n°3 : Gamétocytes de *P. falciparum* dans un frottis mince de sang
- Figure n°4 : Extrait de quinquina
- Figure n°5 : Nombre de cas de paludisme signalés pour chaque pays pour l'année 2011
- Figure n°6 : Nombre de décès liés au paludisme pour chaque pays pour l'année 2011
- Figure n°7 : Evolution du paludisme d'importation, cas déclarés et cas estimés et évolution du nombre de voyageurs vers les zones impaludées en France métropolitaine de 1996 à 2012
- Figure n°8 : Répartition des cas de paludisme d'importation en fonction de l'état clinique pour l'année 2012
- Figure n°9 : Répartition géographique du paludisme à *Plasmodium falciparum* en 2007
- Figure n°10 : Répartition géographique du paludisme à *Plasmodium vivax* en 2007
- Figure n°11 : Répartition géographique du paludisme à *Plasmodium ovale* en 2007
- Figure n°12: Répartition géographique de *Plasmodium malariae* en 2007
- Figure n°13 : Répartition géographique de *Plasmodium knowlesi* en 2012
- Figure n°14 : *Anopheles gambiae*
- Figure n°15 : Les différents stades du cycle biologique du moustique Anophèle
- Figure n°16 : Cycle biologique du *Plasmodium spp.* chez l'homme et le moustique
- Figure n°17 : Pays et territoires affectés par le paludisme en 2010
- Figure n°18 : Critères de paludisme grave de l'OMS en 2000
- Figure n°19 : Technique du frottis mince
- Figure n°20 : Test de diagnostic rapide
- Figure n°21 : Répartition des zones de résistance de *P. falciparum*
- Figure n°22 : Evolution du paludisme d'importation, cas déclarés et cas estimés et évolution du nombre de voyageurs de France métropolitaine vers les zones impaludées de 1996 à 2012
- Figure n°23 : Protection contre les moustiques pour l'année 2012 sur un total de 1217 personnes
- Figure n°24 : Répartition des zones de chloroquinorésistance de *P. falciparum*
- Figure n°25 : Répartition des zones de chloroquinorésistance de *P. falciparum*
- Figure n°26 : Répartition des zones de chloroquinorésistance de *P. falciparum* en Afrique
- Figure n°27 : Carte de surveillance patient
- Figure n°28 : Cycle de vie du parasite à l'origine du paludisme et principaux sièges d'activité des médicaments antipaludiques en prophylaxie
- Figure n°29 : Evolution annuelle des proportions de paludisme d'importation des sujets d'origine africaine et caucasienne entre 1996 et 2012
- Figure n°30 : Cycle biologique des Anophèles femelles
- Figure n°31 : Boîte de Malarone® 62,5mg/25 mg Enfants et boîte d'atovaquone/proguanil® 62,5mg/25 mg Enfants
- Figure n°32 : Introduction des antipaludiques et apparition des résistances de *Plasmodium falciparum*
- Figure n°33 : Pilule et décalage horaire

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Type de surveillance des cas de paludisme dans le territoire français

Tableau II : Récapitulatif des différentes caractéristiques des quatre espèces de *Plasmodium*

Tableau III : Comparaison du paludisme grave chez un enfant vivant en zone d'endémie et chez un adulte ayant voyagé dans cette zone

Tableau IV : Concentrations des substances actives entrant dans la composition de répulsifs corporels jugés efficaces en fonction des tranches d'âge de la population

Tableau V : Liste de moustiquaires pré-imprégnées d'insecticide

Tableau VI : Liste des insecticides pour l'imprégnation des vêtements, tissus ou moustiquaires

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

Tableau VIII : Traitements curatifs antipaludiques présomptifs envisageables chez l'adulte

Tableau IX : Concentrations des substances actives entrant dans la composition de répulsifs corporels jugés efficaces chez la femme enceinte

Tableau X : Programme de vaccination du voyageur

Tableau XI : Type de surveillance des cas de paludisme dans le territoire français

Tableau XII : Chimio prophylaxie antipaludique chez l'adulte pour les pays du groupe 2

Tableau XIII : Chimio prophylaxie antipaludique chez l'adulte selon les groupes de chimiorésistance

Tableau XIV : Principales maladies à transmission vectorielle

Tableau XV : Chimio prophylaxie antipaludique chez l'adulte selon les groupes de chimiorésistance

Tableau XVI : Traitements curatifs antipaludiques présomptifs envisageables, chez l'adulte

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucleique
Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANSM : Agence Nationale pour la Sécurité du Médicament
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
APC : Approche par compétences
APP : Apprentissage par problèmes
ARP : Apprentissage par résolution de problèmes
ATP : Adénosine triphosphate
AVK : Antivitamine K
ANOPHEL : Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie
BEH : Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire
CDC : Centers for Disease Control and Prevention
CNR : Centre National de Référence
CNREPIA : Centre National de Référence de l'Épidémiologie du Paludisme d'Importation et Autochtone
CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
DDT : Dichloro Diphenyl Trichloroethane
DEET : N, N-diéthyl-3-méthylbenzamide
DP : Dossier pharmaceutique
DPC : Développement professionnel continu
EDTA : Ethylène Diéthyl Amine
ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay
HAS : Haute Autorité de la Santé
HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique
INR : International Normalized Ratio
INVS : Institut National de Veille Sanitaire
IRD : Institut de recherche pour le développement
J : jour
MGG : May-Grunwald Giemsa
µL : microlitre
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONU : Organisation des Nations Unis
PCR : Polymerase chain reaction
p-LDH : Parasite Lactate Déshydrogénase
TDR : Test de Diagnostic Rapide
UJF : Université Joseph Fourier
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

Le paludisme est une des maladies parasitaires à transmission vectorielle la plus répandue dans le monde et reste endémique dans de nombreuses régions tropicales.

On estime que 3,4 milliards de personnes dans le monde sont exposés au parasite et que la maladie serait responsable de 627 000 décès chaque année en particulier chez les enfants d'Afrique (1).

Les pays endémiques sont visités par plus de 125 millions de voyageurs internationaux chaque année. Ces voyageurs ont particulièrement un risque de contracter la maladie du fait de leur absence d'immunité vis-à-vis du paludisme. Les moyens de prévention que sont la prise d'une chimioprophylaxie et la protection contre les piqûres de moustiques doivent être suivis et utilisés en association car aucune mesure n'assure à elle seule une protection efficace à 100%.

La France est également concernée par le paludisme et notamment par le paludisme d'importation c'est-à-dire celui contracté en dehors de la France. Environ 3500 cas ont été déclarés en 2012, la majorité des voyageurs n'étant pas informée des risques encourus lors d'un voyage en zone tropicale (2).

L'information doit être renforcée à l'intention de ces personnes par des messages diffusés par les associations, les voyagistes, les médias et les professionnels de santé.

Le pharmacien d'officine occupe donc une place centrale et primordiale dans l'information du voyageur, l'officine étant un lieu de passage quasi-incontournable avant le départ. Le rôle du pharmacien, en plus de la dispensation des médicaments, est de délivrer un conseil adapté et clair pour cela il doit maîtriser le sujet et mettre régulièrement à jour ses connaissances.

De plus, les objectifs dans la délivrance du conseil par le pharmacien sont : l'efficacité, le professionnalisme, la personnalisation, la fidélisation du client.

Dans un souci d'originalité et d'efficacité pédagogique, nous avons choisi de confronter deux méthodes pédagogiques différentes sur ce sujet commun : « la prévention du paludisme par le pharmacien d'officine ». En effet, la plupart des étudiants actuellement dans les facultés appartiennent à la génération Y et leurs attentes en terme d'enseignement sont bien différentes de celles des générations précédentes.

Ainsi, pour satisfaire les étudiants et les professionnels, la thèse s'organisera de la façon suivante :

- La première partie constitue un travail de recherche bibliographique traditionnel. Elle a été rédigée à l'aide de documents en ligne, de livres, de périodiques.
- La deuxième partie de la thèse est un cas clinique obtenu au comptoir d'une officine. Elle s'inscrit dans une nouvelle approche pédagogique appelée « approche par étude de cas ». Cette dernière partie, qui vient compléter la première, est une mise en situation concrète pour le lecteur.

PREFACE

Aujourd'hui, les méthodes pédagogiques conventionnelles sont de moins en moins adaptées aux attentes et aux habitudes des étudiants. Ces méthodes, comme les cours magistraux, mettent les étudiants dans une position passive et requièrent de leur part essentiellement de l'attention et de l'écoute. La transmission du savoir par le professeur est cependant indispensable au cours des premières années d'études, elle permet de poser les bases et les connaissances nécessaires pour l'exercice d'une profession.

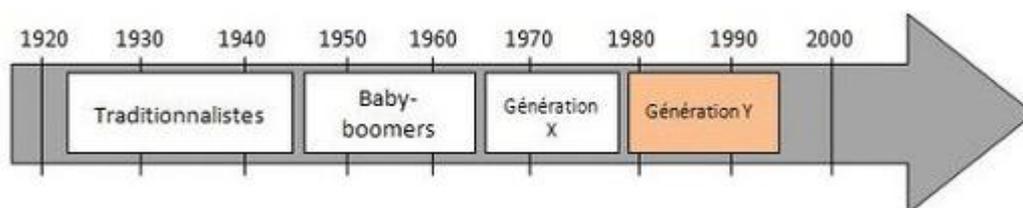
D'autres méthodes pédagogiques existent et j'en développerai quelques-unes à la fin de cette préface.

Au fil de leur cursus universitaire les étudiants, appartenant majoritairement à la génération Y, sont las de ces cours magistraux entraînant à long terme une démotivation et un absentéisme.

Cette génération Y est définie par les sociologues comme l'ensemble des personnes nées approximativement entre 1980 et 1992. En France, cela représente 13 millions de personnes selon l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE), soit environ 21% de la population française. Ces personnes, qui ont grandi avec les nouvelles technologies, recherchent un apprentissage dynamique, moderne, ludique, interactif et des méthodes concrètes pour développer et mettre en application leurs connaissances (3).

Pour pouvoir élaborer des stratégies pédagogiques adaptées à cette génération et pour guider les professeurs et professionnels impliqués dans leur formation, il est important de connaître et comprendre la génération Y.

Figure n°1 : Les quatre grandes générations du XXème siècle selon Pouget J. Intégrer et manager la génération Y (4)



Bien que chaque individu de cette génération possède des caractéristiques qui lui sont propres, certains éléments généraux se dégagent dans la littérature. A partir de là, des pistes d'enseignement peuvent être évoquées en fonction des particularités suivantes (3) :

- Ils sont peu habitués aux critiques et à l'échec.
→ Toute évaluation ou résultat négatif affectent facilement leur estime de soi. De ce fait, la présentation d'une évaluation négative par le professeur doit être constructive et claire. Celui-ci doit détailler les raisons de cet échec et les points sur lesquels les élèves doivent s'améliorer.
- Ils ont été surprotégés par leurs parents dont ils sont très proches et pensent être sur un pied d'égalité avec eux. Ils ne sont pas habitués à être autonomes, à prendre des décisions. Ils manquent de confiance en eux et posent beaucoup de questions.
→ Les étudiants sont plus à l'aise quand l'enseignement est actif. Ils ont besoin d'un cadre structuré avec un professeur à l'écoute, qui les encourage, les incite à prendre des décisions et qui doit être capable de répondre à de nombreuses questions.
- Ils sont habitués à travailler en groupe, ils rejettent ce qui semble être inutile dans leur apprentissage.
→ Le travail en groupe est primordial. Il permet de développer leur sens des responsabilités, leur réactivité dans des situations ambiguës. Il permet également de favoriser les relations interpersonnelles et notamment la communication avec les autres qui peut leur faire défaut avec l'utilisation des nouvelles technologies.
- Ils ne voient pas l'intérêt des cours magistraux, de l'enseignement théorique où ils s'ennuient rapidement.
→ Les cours magistraux ne doivent pas être abandonnés pour autant, ils doivent cependant être améliorés pour arriver à capter l'attention des étudiants. La forme du cours doit être repensée, l'utilisation des nouvelles technologies est possible.
- Ils savent bien utiliser Internet et les nouvelles technologies. Ils ont accès à l'information en continu et instantanément. Ils sont impatients et veulent tout, tout de suite.
→ Malgré cet accès illimité à une multitude d'informations, les étudiants doivent apprendre à faire le tri. Les professeurs doivent les encourager à développer leur esprit critique et leur curiosité. Il faut également leur montrer qu'ils peuvent aussi apprendre des échanges avec leurs collègues, leurs professeurs et avec les professionnels.

Il faut enfin leur faire prendre le temps de la réflexion. La solution à un problème n'est pas toujours aussi évidente et accessible qu'ils le pensent.

- Cette génération travaille de façon irrégulière, elle est facilement déconcentrée. Les étudiants n'aiment pas apprendre par cœur.

→ Les méthodes d'apprentissage doivent être variées et requièrent des mises en situation. L'enseignement doit être stimulant et l'environnement agréable.

- Ils sont habitués à faire plusieurs tâches en même temps.
→ Ils réalisent des tâches hachées ou switchent entre 2 tâches ce qui peut être utile dans leur quotidien, cependant cette habitude pose un problème lorsque l'étudiant effectue une tâche intellectuelle complexe. L'engagement cognitif ne pouvant être long et profond, l'étudiant a des difficultés à se remémorer l'information et le niveau de performance ne sera pas le même d'une tâche à l'autre. Les professeurs ne doivent donc pas les encourager à adopter ce mode de fonctionnement.

Profitant des expériences acquises depuis plusieurs dizaines d'années dans des pays précurseurs comme les Pays Bas ou le Canada (Québec), des méthodes d'enseignement diversifiées sont maintenant mises en place dans les universités françaises. Ces méthodes passent par le travail en groupe, l'utilisation des nouvelles technologies, l'apprentissage par essais-erreurs... Elles sont dites actives et sont centrées sur l'apprenant. C'est l'étudiant qui est placé au centre du système d'enseignement et non plus les contenus.

Ces nouvelles approches pédagogiques s'appliquent au domaine médical mais aussi à beaucoup d'autres domaines.

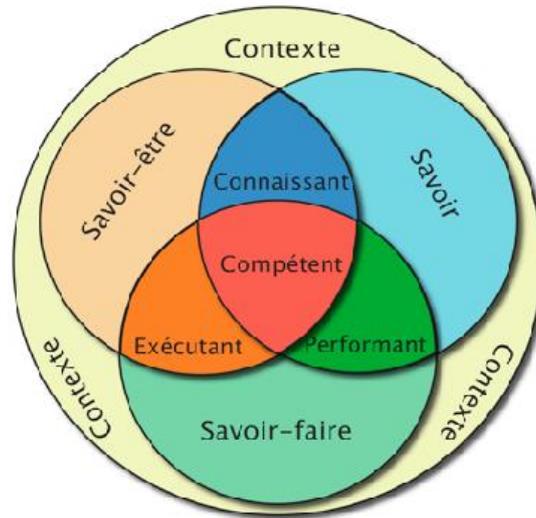
1. L'approche par compétences (APC) :

Il s'agit d'une nouvelle approche structurelle sur le long terme qui vise au développement des compétences.

Une compétence est définie par J. Tardifs dans son livre L'évaluation des compétences comme : « un savoir-agir complexe prenant appui sur la mobilisation et la combinaison efficace d'une variété de ressources internes et externes à l'intérieur d'une famille de situations » (5).

Les ressources pouvant être mobilisées sont un ensemble de savoir (ensemble des connaissances acquises par l'apprentissage ou l'expérience), de savoir-faire (habileté à mettre en œuvre son expérience et les connaissances acquises pour accomplir une tâche) et de savoir-être (il s'agit des comportements, des attitudes qui permettent de s'adapter à une situation donnée, un environnement particulier ou à un type d'interlocuteur) (6).

Figure n°2 : Compétence professionnelle selon Boudreault H (7)



Dans cette nouvelle approche pédagogique, les étudiants sont amenés, tout au long de leur cursus, à résoudre des problèmes en mobilisant l'ensemble de ces notions (savoir, savoir-être, savoir-faire). Il ne s'agit pas d'une restitution du savoir mais de développer la capacité de compréhension et d'action de chacun, lors d'une situation professionnelle donnée.

Ces mises en situation visent à former des futurs professionnels de santé compétents.

De nombreuses méthodes pédagogiques peuvent être utilisées pour soutenir le développement des compétences dont certaines sont détaillées ci-dessous (apprentissage par résolution de problème, enseignement inversé...).

2. L'apprentissage par problèmes (APP) :

Une des alternatives à l'étude traditionnelle est l'apprentissage par problèmes encore appelé Problem-based learning par les anglo-saxons. Cette méthode consiste donc à analyser et à résoudre des problèmes auxquels les étudiants pourront être confrontés lors de l'exercice de leur profession, on parle de « situation-problème authentique ».

Chaque étudiant a une place centrale et participe de manière active avec ses camarades à la proposition d'hypothèses explicatives et à la résolution de problèmes sous la supervision de l'enseignant.

Cet exercice peut être organisé de différentes façons. Par exemple, à l'université de Sherbrooke au Québec (Canada), des séances impliquent une dizaine d'étudiants et un tuteur (enseignant ou autre).

Lors de chaque séance, différents rôles sont attribués aux étudiants : l'animateur qui mène les discussions, attribue la parole, s'assure que tous les membres du groupe participent, le secrétaire qui note les éléments importants au tableau, le gestionnaire qui s'occupe de la gestion du temps et sert d'intermédiaire entre les étudiants et les professeurs et le scribe qui retranscrit par écrit ce qui a été dit à l'oral.

Les séances durent en moyenne deux heures, ont lieu deux fois par semaine pendant plusieurs semaines. Entre chaque séance, les étudiants doivent effectuer un travail de recherche individuel.

Cette méthode, instaurée pour la première fois au Canada en 1966, a depuis été mise en place dans de nombreuses universités en France.

L'apprentissage par problèmes se déroule en plusieurs étapes :

1. Séance aller :

- Lecture de la situation, présentation du problème, clarification des termes et des données
- Définition du problème, liste des phénomènes et éléments à expliquer
- Explication du problème, formulation des hypothèses explicatives
- Discussion, organisation des explications proposées
- Enonciation des connaissances à acquérir

2. Etude individuelle, auto-apprentissage

3. Séances retour :

- Partage des connaissances acquises avec le reste du groupe, application au problème pour émettre une explication
- Bilan du travail de groupe par les étudiants et le tuteur : dynamique, climat, interaction...
- Bilan personnel : maîtrise du sujet, lacunes...

Les avantages de cette méthode sont nombreux, les étudiants développent un esprit critique, apprennent à travailler en groupe, à communiquer, à être responsable, autonome et à s'adapter à des situations nouvelles.

De plus, cette méthode favoriserait un apprentissage en profondeur, riche et structuré qui conduirait à de meilleurs résultats scolaires et à la formation de professionnels autonomes et compétents. Les cours magistraux, quant à eux, favoriseraient l'approche d'apprentissage en surface (8).

A la différence de l'approche en surface, l'approche en profondeur est orientée vers la recherche du sens, la compréhension, elle est motivée par des paramètres propres à l'étudiant, alors que l'approche en surface est motivée entre autres par la réussite avec le minimum d'effort.

Dans le cadre de la pharmacie, toutes les capacités acquises au cours des séances d'apprentissage peuvent être mises en application à l'officine. Elles peuvent servir autant à la résolution d'un problème pharmaceutique rencontré lors de la validation de l'ordonnance et la délivrance des médicaments, qu'à la relation et à la communication avec le patient ou avec l'équipe officinale.

A la faculté de pharmacie de Grenoble, d'autres stratégies pédagogiques ont été mises en place :

3. L'approche par étude de cas :

Il s'agit d'une approche pédagogique qui consiste à présenter une situation problématique à un groupe d'élèves qui devra la résoudre de la meilleure manière en discutant, en échangeant, le tout supervisé par un enseignant.

Très semblable à l'approche par problèmes, cette méthode s'en différencie par le temps consacré à la résolution du problème et par l'autonomie des étudiants. En effet, dans l'approche par étude de cas, chaque session est consacrée à une problématique différente et les étudiants n'effectuent pas un travail de recherche individuel entre chaque séance.

Des sessions, utilisant cette méthode à raison de trois heures une fois par semaine, ont lieu à la faculté de pharmacie de l'UJF au cours de la cinquième année hospitalo-universitaire. La réflexion est basée sur une situation clinique rencontrée par l'un des étudiants lors des stages dans les différents services de l'hôpital.

Comme pour l'approche par problème, l'approche par étude de cas permet aux étudiants de travailler en groupe, de développer leur esprit critique, de confronter leurs idées, d'être capable de résoudre une problématique dans une situation concrète.

Une fois ces notions assimilées, l'étudiant pourra les mettre en application dans sa vie professionnelle et notamment à l'officine.

4. L'enseignement inversé :

Cette méthode d'enseignement consiste à inverser la structure traditionnelle des situations d'apprentissage.

Les élèves reçoivent des cours sous forme de ressources en ligne qu'ils vont pouvoir regarder chez eux. La transmission des connaissances se fait en amont, à la maison et le temps en présentiel avec l'enseignant est consacré au travail sur les connaissances déjà transmises de façon interactive : organisation d'activités, de projets de groupe, échange...

Le professeur, quant à lui, n'a plus besoin de répéter son cours d'une classe à l'autre, il prend le temps d'expliquer ce qui n'a pas été compris et il aide à approfondir les apprentissages.

A Grenoble, cette méthode a été mise en place pour les premières années santé, les élèves reçoivent en début d'année des Cd-Rom sur lesquels les cours sont enregistrés par les professeurs. Par la suite, des séances de question-réponses et des tutorats sont organisés, les étudiants peuvent alors poser des questions, aborder des points du cours qu'ils n'ont pas compris...

L'enseignement inversé se base souvent sur des ressources multimédias et des plateformes pédagogiques en ligne.

5. L'e-learning ou apprentissage en ligne :

Aujourd'hui, l'innovation des outils et des méthodes pédagogiques passe notamment par la formation en ligne ou e-learning définie par la Haute Autorité de la Santé (HAS) comme : « l'utilisation des nouvelles technologies multimédias de l'Internet pour améliorer la qualité de l'apprentissage en facilitant d'une part l'accès à des ressources et à des services, d'autre part les échanges et la collaboration à distance ».

Cet apprentissage en ligne est destiné d'une part aux étudiants et d'autre part aux professionnels de santé.

Pour les étudiants, de nombreuses facultés mettent à leur disposition des plateformes d'apprentissage en ligne. Ces plateformes constituent un portail informatique qui assiste les apprenants dans la formation en ligne et crée une interaction entre les divers utilisateurs.

Chaque étudiant possède un espace de travail qui lui est propre et accessible grâce à un login et à un mot de passe. Celui-ci peut alors consulter et télécharger les supports pédagogiques, déposer des fichiers, poser des questions en rapport avec le cours, contacter les enseignants, avoir accès à des liens utiles...

L'e-learning est également destiné aux professionnels de santé en exercice dans le cadre du développement professionnel continu (DPC) (9).

Le DPC constitue selon l'HAS, un dispositif d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins associant l'évaluation des pratiques professionnelles et la formation continue. Il est obligatoire pour tous les professionnels de santé (médecin, pharmacien, sage-femme...) qui participent à un programme une ou plusieurs fois par an.

Tous ces outils mis à disposition visent à l'acquisition et à l'approfondissement des connaissances, l'évaluation de celles-ci et la mise en pratique.

Les avantages présentés sont nombreux : autonomie dans l'apprentissage et dans la gestion de son temps, gratuité, facilité d'utilisation, apprentissage dynamique et interactif, accès simplifié et continu aux informations.

6. Les stages de formation pratique :

Le stage est défini par le Ministère du Travail, de l'Emploi, de la Formation Professionnelle et du Dialogue Social comme : « une période temporaire de mise en situation en milieu professionnel au cours de laquelle l'étudiant acquiert des compétences professionnelles qui mettent en œuvre les acquis de sa formation en vue de l'obtention d'un diplôme ou d'une certification » (10).

Les stages officinaux en première, troisième, quatrième et sixième années d'études ainsi que la cinquième année hospitalo-universitaire participent à cet apprentissage actif.

Ces mises en situation visent à mettre en pratique les connaissances acquises par l'étudiant lors de sa formation, de les confronter aux pratiques réelles et dont l'objectif à terme est de former des professionnels compétents.

Pour contribuer à ces pédagogies actives et rendre les ressources, associées à cette thèse, interactives, instructives et participatives, j'ai organisé celle-ci en deux parties distinctes et selon deux méthodes pédagogiques différentes :

- La première partie est une synthèse des connaissances du paludisme par le pharmacien d'officine, rédigée à l'aide de documents en ligne, de livres, de périodiques...
- La dernière partie est un cas clinique obtenu au comptoir d'une officine. Elle s'inscrit dans une nouvelle approche pédagogique appelée « approche par étude de cas ». Elle est rédigée sous forme de questionnaire à choix multiple.

Ce cas clinique sera par la suite posté sur une plateforme pédagogique sous un format numérique, comme cela se fait couramment, et pourra être consulté par les professionnels de santé et par les étudiants.

L'objectif final de ce cas est de former des personnes compétentes, capables de réagir de façon pertinente et professionnelle si une situation similaire se présente à l'officine.

APPROCHE
PEDAGOGIQUE phase 1
Acquisition du savoir

Généralités sur le paludisme

1) DEFINITION ET HISTORIQUE :

1.1 Définition et classification :

Le paludisme est une infection parasitaire mortelle due à cinq espèces de *Plasmodium*, transmise par la piqûre des moustiques du genre Anophèle.

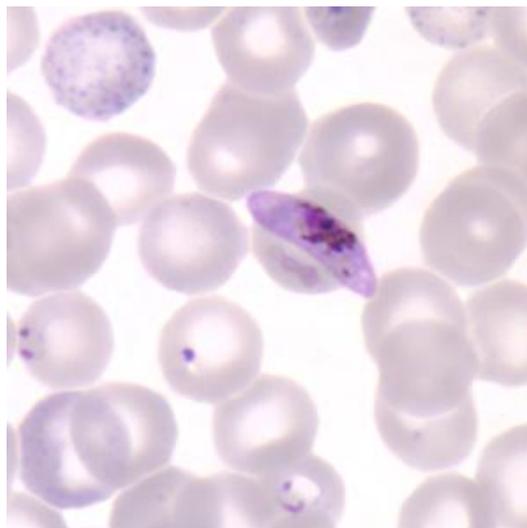
Paludisme vient du latin *palus* qui signifie marécage, il est également appelé malaria (mauvais air) par les Anglo-saxons.

Cette parasitose est due à un protozoaire (être unicellulaire, doué de mouvement) nommé *Plasmodium* appartenant à :

- l'embranchement des Apicomplexa,
- la classe des sporozoaires,
- l'ordre des coccidiés
- et au genre *Plasmodium*.

Le *Plasmodium* est un parasite intracellulaire de quelques microns, amiboïde, colonisant les hématies et les hépatocytes. Il présente au cours de son cycle biologique, une alternance de reproduction asexuée (schizogonie) chez l'hôte vertébré et de reproduction sexuée (sporogonie) ayant lieu chez l'hôte invertébré, le vecteur.

Figure n°3 : Gamétocytes de *P. falciparum* dans un frottis mince de sang (11)



1.2 Repères historiques :

La maladie serait originaire d'Afrique et aurait suivi les différentes migrations humaines vers l'Inde, l'Asie et l'Europe.

La première trace du paludisme remonte à 2700 avant Jésus Christ, des écrits médicaux chinois retracent ce qui semble avoir été un accès palustre.

La première grande découverte en ce qui concerne la maladie a lieu en 1630 au Pérou où les missionnaires espagnols constatent les vertus de l'écorce de *quinquina* dans le traitement des fièvres par les indiens d'Amérique.

Ce n'est qu'en 1820, que les chimistes français J. Pelletier et J. Caventou arrivent à extraire l'alcaloïde actif de l'écorce : la quinine.

L'autre découverte majeure a lieu le 6 Novembre 1880, le parasite est identifié dans le sang d'un patient souffrant de la maladie par Charles Laveran (médecin militaire français en Algérie), il obtient le prix Nobel vingt-sept ans plus tard, en 1907.

Le mode de transmission du parasite est quant à lui mis en évidence le 20 Aout 1897 par le britannique Ronald Ross avec la découverte du vecteur du paludisme : l'Anophèle.

Au XXème siècle, les progrès scientifiques et techniques permettent la découverte dans un premier temps de la chloroquine en 1937 puis des autres antipaludiques.

Les propriétés insecticides du dichloro diphenyl trichloroéthane (DDT) sont établies en 1939 par P. Muller en Suisse. L'insecticide est alors largement utilisé dans la lutte contre les Anophèles lors de la Seconde Guerre mondiale.

Commence alors la campagne ambitieuse d'éradication du paludisme lancée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1955 qui aboutit à la disparition du paludisme en Europe, au Moyen Orient. Cependant, l'objectif final du programme n'est pas atteint.

Bien que le paludisme ait été éradiqué dans les régions où la transmission est faible, la campagne est un échec notamment en Afrique où la transmission est permanente.

En 1960, des chloroquinorésistances commencent à émerger dans tous les pays tropicaux puis en 1990 des résistances à la méfloquine apparaissent principalement en Asie du Sud Est. Une résistance des moustiques aux insecticides est également notée.

Face à cet échec, l'OMS décide de changer de stratégie et privilégie le contrôle du paludisme plutôt que son éradication.

Actuellement, la recherche se penche sur le développement d'un vaccin antipaludique, malgré des avancées majeures, elle se heurte à des difficultés non négligeables.

Figure n°4 : Extrait de quinquina



Source : <http://antipaludiques.e-monsite.com/album/la-quinine>, consulté le 19 juin 2014

2) EPIDEMIOLOGIE :

2.1 Dans le monde :

Le paludisme reste un problème sanitaire de tout premier plan à l'échelle mondiale. On estime que 40% de la population mondiale y est exposée et que sa transmission continue de progresser dans 99 pays et territoires à travers le monde.

Avec le VIH et la tuberculose, le paludisme est l'un des principaux problèmes de santé publique. Il s'agit d'une des infections parasitaires les plus fréquentes avec 207 millions de cas par an (avec un large intervalle d'incertitude allant de 135 à 287 millions de cas) parmi lesquels surviennent aux alentours de 627 000 décès (1).

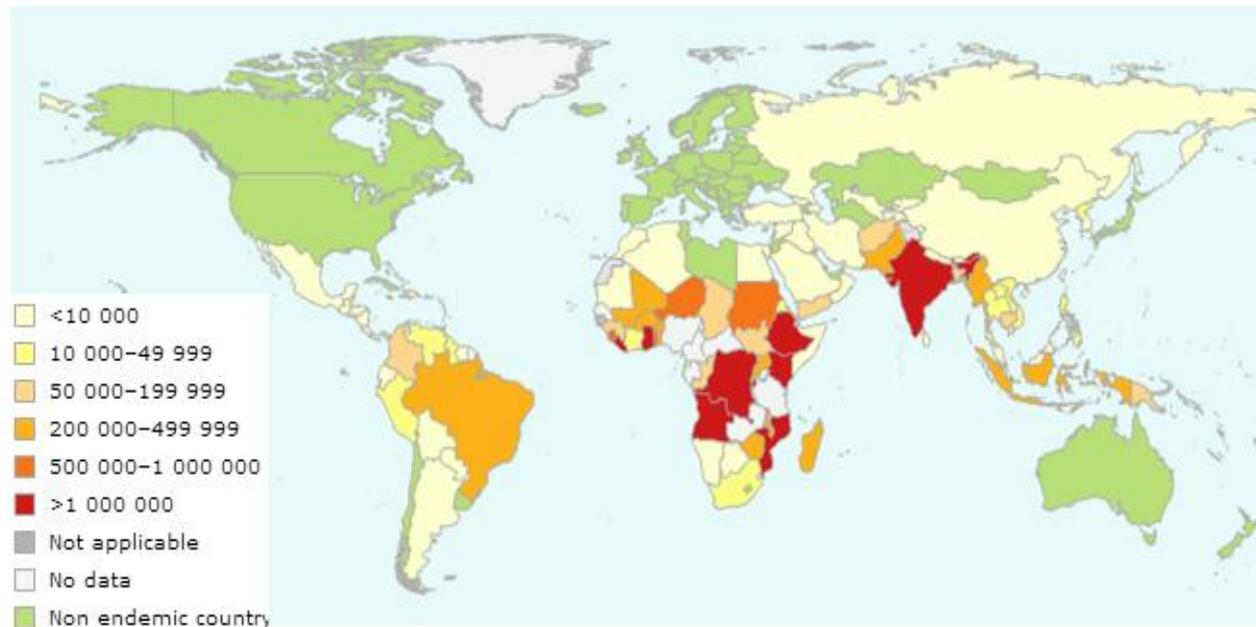
Ils surviennent la plupart du temps chez les enfants de moins de cinq ans vivant en Afrique subsaharienne (où chaque minute un enfant meurt du paludisme).

Le paludisme n'est pas réparti de façon uniforme dans le monde. On le retrouve dans les zones tropicales et subtropicales pauvres du globe notamment en Afrique subsaharienne et à une moindre échelle en Afrique du Sud, en Asie du Sud-Est, dans les Iles du Pacifique, en Inde et en Amérique Centrale et du Sud.

C'est dans les pays d'Afrique où *P. falciparum* est majoritairement présent, que surviendraient 80% des cas et 90 % des décès annuels. À eux seuls, le Nigéria et la République démocratique du Congo totalisent plus de 40% du nombre total de décès par paludisme dans le monde.

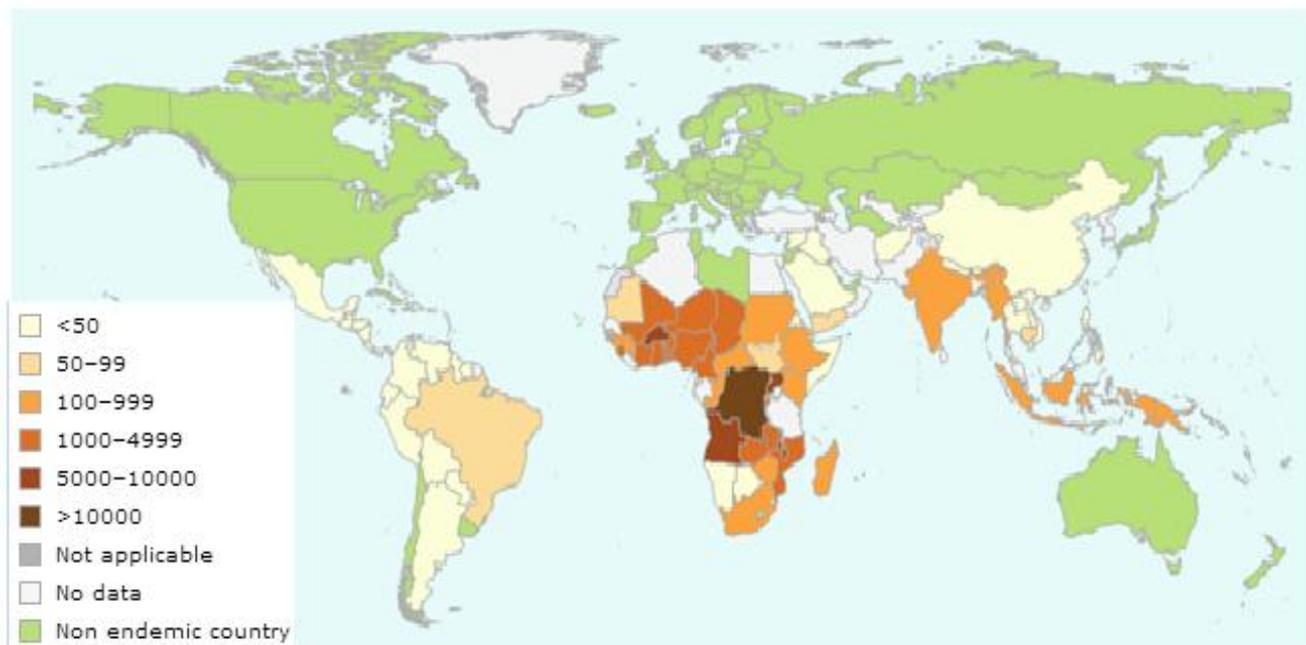
C'est pourquoi, l'Organisation des Nations Unis (ONU) a fait de la lutte contre le paludisme l'un de ses principaux objectifs, en particulier dans les pays en développement comme ceux d'Afrique. Cela a permis une diminution de la mortalité d'environ 42% à l'échelle mondiale et une baisse de l'incidence du paludisme de 25% par rapport à l'année 2000 (1).

Figure n°5 : Nombre de cas de paludisme signalés pour chaque pays pour l'année 2011 par l'OMS



Source : <http://www.who.int>, consulté le 19 juin 2014

Figure n°6 : Nombre de décès liés au paludisme pour chaque pays pour l'année 2011 par l'OMS



Source : <http://www.who.int>, consulté le 19 juin 2014

2.2 En France :

La France se distingue des autres pays européens de deux façons : par sa position au premier rang des pays occidentaux en ce qui concerne le paludisme d'importation, malgré une tendance à la baisse et par la présence sur son territoire de deux zones d'endémie palustre.

2.2.1 En France métropolitaine :

2.2.1.01 Nombre de cas et évolution :

En France métropolitaine, le paludisme a sévi de façon endémique jusqu'en 1960. Il est éradiqué depuis plus de 30 ans. Cependant un cas de paludisme à *Plasmodium vivax* a été constaté relativement récemment, il date d'Août 2006 en Corse (12). Il s'agit du premier cas de paludisme à transmission autochtone depuis 1972.

Le risque de réimplantation à l'heure actuelle est considéré comme très faible malgré les changements climatiques.

La surveillance du paludisme en France métropolitaine repose pour les cas autochtones (c'est-à-dire contractés en métropole) sur une déclaration obligatoire (Annexe 1) à l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) et pour les cas d'importation sur une surveillance par le Centre National de Référence de l'Épidémiologie du Paludisme d'Importation et Autochtone (CNREPIA) avec l'aide d'un réseau de laboratoires essentiellement hospitaliers.

On entend par cas autochtones, les cas contractés lors de transfusion ou de greffe, ou faisant suite à un accident d'exposition au sang, les cas de paludisme à transmission materno-fœtale et les cas de paludisme d'aéroport.

Pour l'année 2011, 1891 cas déclarés de paludisme ont été notifié au Centre National de Référence (CNR) dont un seul cas de paludisme autochtone. La majorité des cas de paludisme en France sont donc des cas de paludisme d'importation. A partir de là, le nombre de cas total de paludisme d'importation a été estimé à environ 3560 en France métropolitaine soit une diminution de 25% par rapport à l'année 2010 (13).

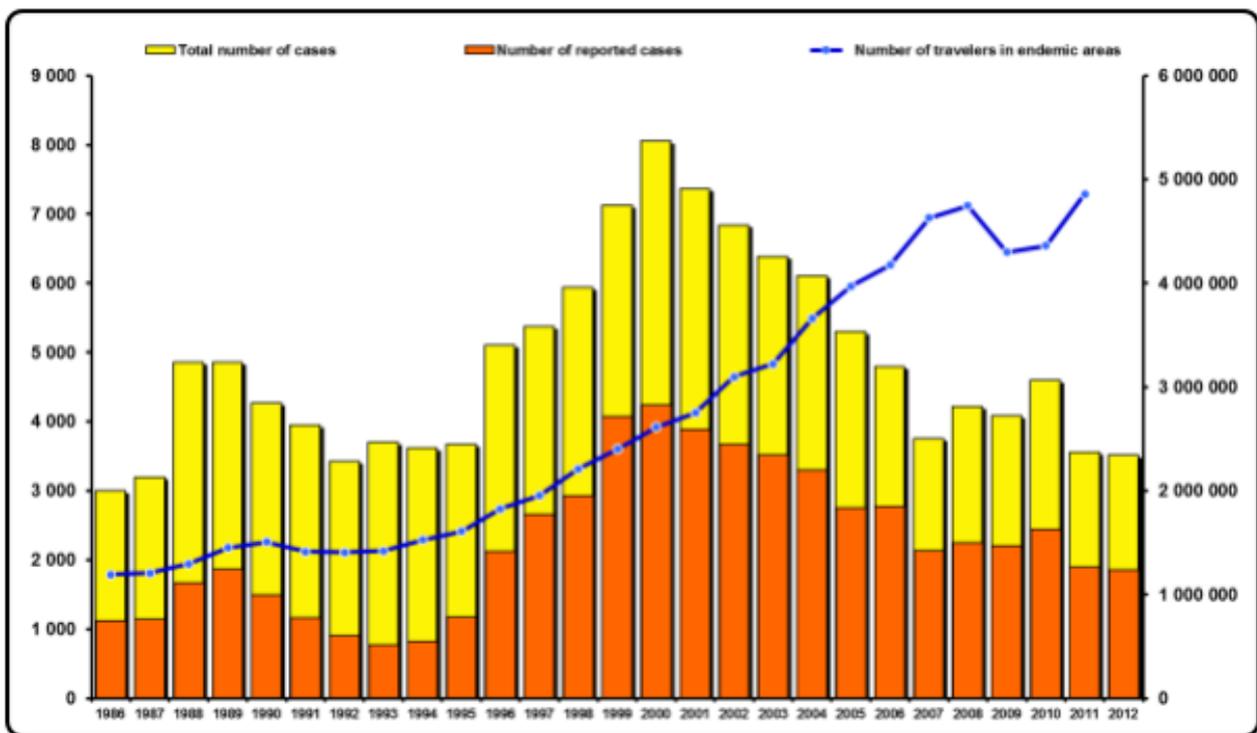
A noter que seulement 40 à 50% des cas sont déclarés aux autorités compétentes, c'est pourquoi le nombre réel de cas de paludisme est plus élevé.

Pour l'année 2012, les chiffres sont stables par rapport à l'année précédente, 1856 cas déclarés de paludisme ont été notifié au CNR dont un seul cas de paludisme autochtone (par transfusion sanguine).

Le nombre de cas total de paludisme d'importation a été estimé à environ 3510 en France métropolitaine soit une diminution de 1.3% par rapport à l'année 2011 (2).

A noter que la région Ile de France se classe au premier rang pour le nombre de cas de paludisme déclarés en 2012 avec 55.7% des cas (2).

Figure n°7 : Evolution du paludisme d'importation, cas déclarés et cas estimés et évolution du nombre de voyageurs de France métropolitaine vers les zones impaludées de 1996 à 2012 selon le CNR Paludisme (2).



D'après le graphique, on remarque que le nombre de cas de paludisme croit de façon parallèle à l'augmentation du nombre de voyageur en zone d'endémie. Cependant, depuis l'année 2000, on observe une diminution de nombre de cas malgré l'augmentation continue du nombre de voyageurs jusqu'en 2009 (environ 4 750 000 voyageurs).

Les principales raisons de cette baisse générale sont les suivantes :

- un changement de destination : une diminution du nombre de voyageurs vers certaines destinations africaines et une augmentation vers l'Amérique centrale et du sud, à faible risque de transmission palustre
- une meilleure information des voyageurs quant aux moyens de prévention (chimiques, mécaniques)
- un accès facilité à la chimioprophylaxie

2.2.1. 02 Lieu présumé de contamination :

Comme pour les dernières années, la majorité des cas d'importation proviennent de pays situés en Afrique subsaharienne (95,8%). Le Cameroun, la Cote d'Ivoire, la Guinée, le Mali et les Comores représentent les principaux pays à l'origine de la contamination.

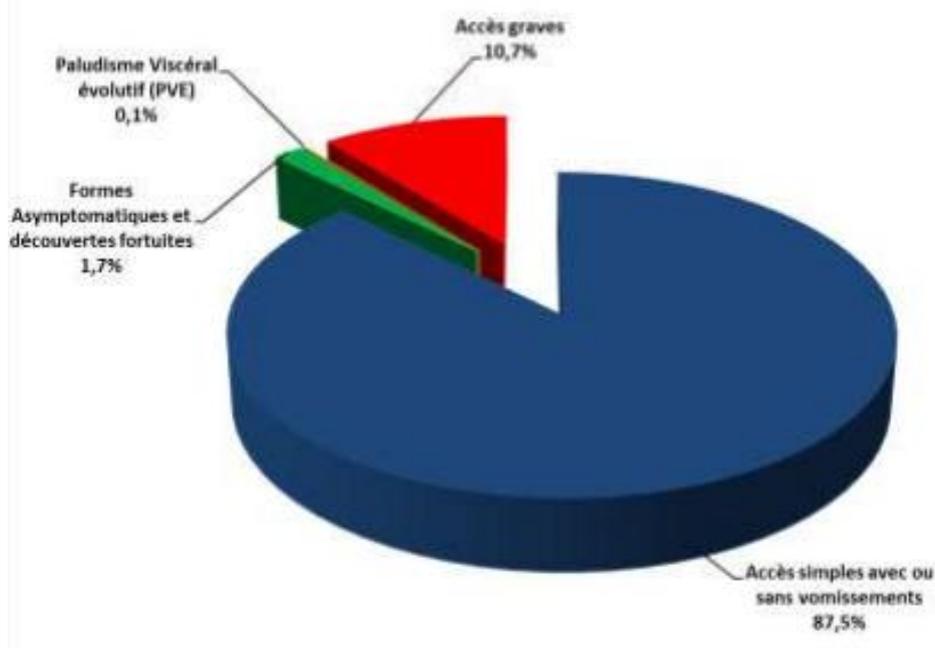
Cependant on note depuis quelques années, une diminution du nombre de cas d'importation provenant du Cameroun (-54%) et surtout des Comores (-80%) alors que le nombre de cas continu d'augmenter pour le Mali (+45%) et la Côte d'Ivoire (+23%) (14).

2.2.1. 03 Types des accès cliniques :

En France, la plupart des cas déclarés correspondent à un accès palustre simple (87.5% des cas). Cependant, 198 formes graves ont été recensées et neuf décès ont été rapportés pour l'année 2012.

Ces décès concernent sept hommes (six d'origine caucasienne et un d'origine africaine) et deux femmes (une d'origine caucasienne et une d'origine africaine). Ces personnes ont toutes effectuées un séjour en Afrique sans chimioprophylaxie dans la majorité des cas (moyen de prévention non renseigné dans 2 cas sur 9). Dans 8 cas sur 9, l'espèce incriminée est *Plasmodium falciparum* (2).

Figure n°8 : Répartition des cas de paludisme d'importation en fonction de l'état clinique par le CNR du Paludisme pour l'année 2012 (2)



2.2.1. 04 Espèce plasmodiale retrouvée :

Pour l'année 2011, les espèces plasmodiales les plus souvent rencontrées étaient les suivantes (13) :

- prédominance de *P. falciparum*, 82.8% des cas,
- *P. vivax*, 7.4% des cas,
- puis *P. ovale*, 6% des cas,
- et enfin *P. malariae*, 2.1% des cas.

A noter qu'aucun cas de paludisme à *Plasmodium knowlesi* n'a été recensé en France métropolitaine pour les années 2011 et 2012.

2.2.2 Dans les DOM-TOM :

Actuellement, le paludisme est présent à l'état endémique dans deux zones du territoire français : la Guyane et Mayotte. De plus, un vecteur compétent est présent en Martinique et en Guadeloupe d'où un risque de réimplantation non négligeable dans ces territoires.

La mise en place d'un système de surveillance adapté dans ces régions soit pour surveiller l'évolution de l'endémie palustre soit pour prévenir le risque de réintroduction est indispensable.

La déclaration obligatoire concerne donc l'ensemble des cas de paludisme, qu'ils soient importés ou autochtones et ceux pour tous les DOM-TOM à l'exception de Mayotte.

Tableau I : Type de surveillance des cas de paludisme dans le territoire français par l'INVS (15)

Territoire	Cas autochtone	Cas importés
France métropolitaine	Déclaration obligatoire	Réseau sentinelle
Martinique	Déclaration obligatoire	
Guadeloupe	Déclaration obligatoire	
Guyane française	Déclaration obligatoire	
Réunion	Déclaration obligatoire	
Mayotte (collectivité départementale)	Système de surveillance exhaustif	

2.2.2. 01 Martinique et Guadeloupe :

En moyenne, 15 cas importés sont déclarés chaque année en Martinique pour une population de 399 000 habitants et 10 cas pour la Guadeloupe qui compte 447 000 habitants (2).

Il existe un risque de réintroduction du paludisme du fait de la proximité de certaines zones impaludées (Haïti, République Dominicaine...) et de la présence d'un vecteur compétent.

2.2.2. 02 Guyane française :

Il existe une transmission du paludisme, environ 900 cas ont été déclarés pour l'année 2012 pour un département qui compte 200 000 habitants (2).

2.2.2. 03 Réunion :

Depuis 2003, on constate une forte diminution des cas de paludisme d'importation à la Réunion. Avant l'année 2003, environ 150 cas importés ont été déclarés chaque année pour un département qui compte 780 000 habitants alors qu'en 2012, seulement 47 cas ont été signalés (16). Le paludisme est importé la plupart du temps des îles voisines de l'océan indien.

Il existe un risque de réintroduction du paludisme, du fait de la proximité de certaines zones impaludées (Madagascar, Comores...) où les échanges de population sont fréquents et où un vecteur compétent est présent.

2.2.2. 04 Mayotte :

Ce département n'est pas soumis au système de maladie à déclaration obligatoire, un dispositif de surveillance et de signalement des cas de paludisme est en place depuis septembre 2001.

Depuis 2011, on constate une forte diminution des cas de paludisme. Avant l'année 2011, environ 500 à 1000 cas ont été rapportés chaque année, pour une population de 180 000 habitants alors qu'en 2012 seulement 74 cas ont été signalés (17).

3) AGENTS PATHOGENES :

3.1 Différentes espèces :

Il existe de très nombreuses espèces mais seulement cinq de ces espèces sont retrouvées chez l'homme. Ces cinq espèces se différencient par des critères biologiques, cliniques, leur répartition géographique et leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques (18).

Plasmodium falciparum : C'est l'espèce la plus largement répandue à travers le monde et la plus redoutable.

Cette espèce sévit toute l'année dans les régions équatoriales avec cependant une recrudescence saisonnière. Dans les régions subtropicales, elle n'est présente que pendant les périodes chaudes et humides.

Cette espèce est responsable de la fièvre tierce maligne et de formes cliniques mortelles. Elle représente 80% des cas d'importation en France.

De plus, les co-infections avec *P. vivax* sont fréquentes.

Son incubation est de sept à douze jours. On n'observe pas de rechutes plusieurs années après l'infestation comme avec les autres espèces.

Figure n°9 : Répartition géographique du paludisme à *Plasmodium falciparum* en 2007 selon l'Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL) (18)



Plasmodium vivax : Très présent en Amérique du Sud, en Asie, dans une partie du bassin méditerranéen (Turquie...) et dans le Sud-Ouest du Pacifique, il est en revanche moins observé en Afrique.

L'affection entraîne une fièvre tierce bénigne, elle n'est généralement pas mortelle. Cependant des formes graves ont été rapportées notamment en Inde et en Amazonie.

L'incubation dure environ dix à vingt jours, des accès de reviviscence sont possibles pendant trois à quatre ans.

Figure n°10 : Répartition géographique du paludisme à *Plasmodium vivax* en 2007 selon l'ANOFEL (18)



Plasmodium ovale : Principalement retrouvé en Afrique Centrale et de l'Ouest ainsi que dans certaines régions du Pacifique. Il reste moins fréquent que les deux précédents.

Les cas de décès engendrés par cette espèce sont exceptionnels. On peut observer des rechutes tardives (5 ans après la primo-infection). Il provoque une fièvre tierce bénigne.

Sa durée d'incubation est de quinze jours, il est très proche morphologiquement et biologiquement de *P. vivax*.

Figure n°11 : Répartition géographique du paludisme à *Plasmodium ovale* en 2007 selon l'ANOPHEL (18)



Plasmodium malariae : Surtout présent dans les régions tropicales, sa distribution est sporadique. Il est plus rarement observé que les deux précédents.

Il se différencie des autres espèces par une période d'incubation plus longue (environ trois semaines) et par sa capacité à entraîner des rechutes à long terme (possible jusqu'à 20 ans après l'infestation).

Il provoque une fièvre quarte bénigne et peut être également responsable de complications rénales.

Figure n°12 : Répartition géographique de *Plasmodium malariae* en 2007 selon l'ANOPHEL (18)



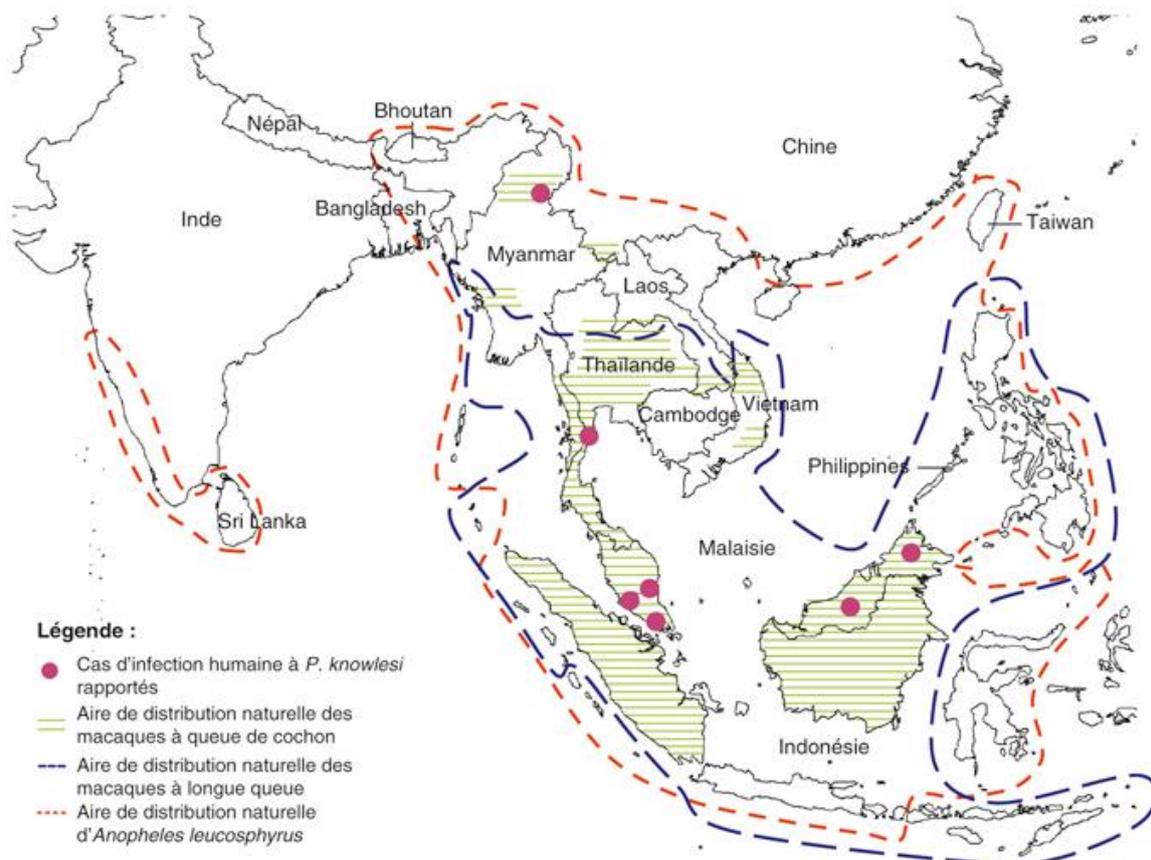
Plasmodium knowlesi : Le premier cas de transmission naturelle de *P. knowlesi* chez l'homme a été rapporté en 1965 chez une personne ayant séjourné en Malaisie. Depuis 2004, d'autres cas ont été signalés chez l'homme dans différents pays d'Asie du Sud Est (19).

Parasite naturel du singe (macaques à longue queue et macaques à queue de cochon), il sévit dans certaines zones forestières d'Asie notamment en Malaisie, aux Philippines, à Singapour, en Chine, à Myanmar, au Vietnam et en Thaïlande.

L'homme peut être infecté par cette espèce suite à la piqûre par l'Anophèle appartenant au groupe *Leucosphyrus*.

La répartition géographique des cas d'infections humaines à *P. knowlesi* correspond à la superposition de celles des hôtes naturels et des vecteurs compétents comme le montre la carte ci-dessous.

Figure n°13 : Répartition géographique de *Plasmodium knowlesi* en 2012 (19)



Ce parasite possède un cycle de réplication de 24 heures, lui permettant de passer d'un accès simple à une forme grave très rapidement.

Il existe un risque d'accès grave voire de décès lors d'une infection à *P. knowlesi*.

De rares cas ont été identifiés depuis 2008 chez des voyageurs européens, australiens et américains.

Le premier cas d'importation en France remonte à Février 2010, un homme âgé de 45 ans s'est vu hospitalisé suite à des nausées, une fièvre de plus de 8 jours, des frissons et une anorexie. Celui-ci revenait d'un séjour de 3 mois sur la côte Ouest de la Thaïlande (20).

Tableau II : Récapitulatif des différentes caractéristiques des cinq espèces de *Plasmodium*

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. knowlesi</i>
Répartition géographique	Climats tropicaux : Afrique, Asie du Sud Est, Amérique de Sud, Océanie	Asie du Sud Est, Amérique du Sud, Océanie (quelques foyers en Afrique de l'Est et sub-saharienne)	Afrique de l'Ouest et Centrale, Madagascar, certaines régions de l'Asie du Sud-Est	Climats tropicaux : Afrique, Asie du Sud Est, Amérique de Sud, Océanie	Asie du Sud Est : Thaïlande, Bornéo, Vietnam, Myanmar, Philippines...
Température (isotherme moyen d'été)	18°C	16°C	16°C	15°C	/
Incubation	7 à 12 jours	10 à 20 jours	15 jours	21 jours	9 à 12 jours
Fièvre tierce	+ (maligne)	+ (bénigne)	+ (bénigne)	-	-
Fièvre quarte	-	-	-	+	-
Formes graves	+++	-	-	-	+
Reviviscence (rechutes)	-	+++	+	+	-
Chloroquinorésistance	+++	±	-	-	-

3.2 Transmission :

3.2.1 Par la piqûre d'un moustique :

Le paludisme est transmis principalement par les piqûres de moustiques appartenant au genre *Anophèles*. Seule la femelle hématophage transmet la maladie alors que le mâle se nourrit exclusivement de nectar de fleurs, jus sucrés et exsudats végétaux.

Un faible pourcentage des espèces d'Anophèles peut servir de vecteur au *Plasmodium*. Certaines espèces ne se nourrissent pas chez l'homme, d'autres ne sont pas susceptibles à l'infection par les *Plasmodium* humains, d'autres enfin ont une durée de vie trop courte pour permettre au parasite d'accomplir son cycle de développement.

Sur 460 espèces d'Anophèles, 68 seulement sont vecteurs du paludisme et parmi celles-ci, seulement quinze sont des vecteurs d'importance majeure.

Figure n°14 : *Anopheles gambiae*



Source : <http://www.cdc.gov/malaria/about/biology/mosquitoes>, consulté le 19 juin 2014

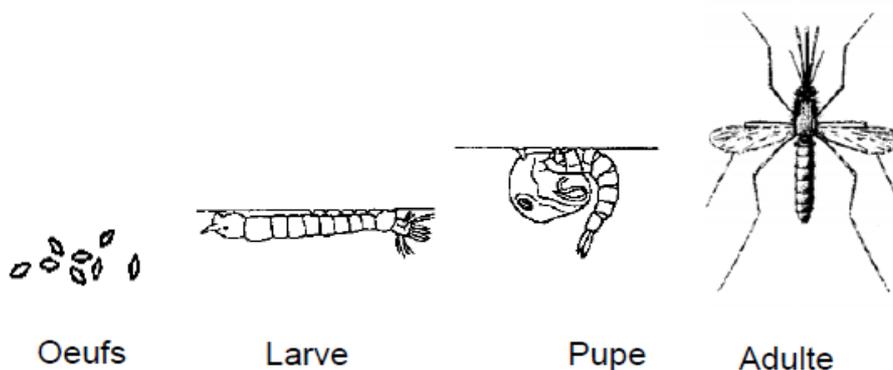
3.2.1. 01 Cycle des Anophèles :

La durée du cycle dépend de l'espèce mais aussi d'un certain nombre de facteurs environnementaux dont la température, l'eau... Comme tous les moustiques, les Anophèles passent par quatre états pendant le cycle : l'œuf, la larve, la nymphe et l'adulte (21).

Les trois premiers stades se déroulent en milieu aquatique, il s'agit en général de flaques d'eau de pluie, de mangroves, de marécages, de la lisère de ruisseaux, de rivières ou de rizières, encore appelés gîtes larvaires.

- **Stade zygote** : chaque femelle pond en moyenne 50 à 250 œufs qui sont déposés à la surface de l'eau. Ceux-ci sont munis de flotteurs latéraux.
L'éclosion se fait dans les 2 à 3 jours qui suivent dans les pays tropicaux mais cela peut aller jusqu'à 2 à 3 semaines dans les régions plus froides.
- **Stade larvaire** : les larves restent à la surface de l'eau où elles peuvent respirer et se nourrir de particules telles que des algues, des bactéries ou des microorganismes nécessaires pour se développer.
Les larves passent par 4 stades (ou instars) au cours de leur développement, avant de se changer en pupe.
Le stade larvaire dure environ 8 à 10 jours.
- **Stade pupaire** : c'est à ce stade qu'a lieu une transformation majeure puisque au bout de 2 à 3 jours, la carapace de la pupe se rompt libérant le moustique adulte qui reste dans un premier temps à la surface de l'eau avant de prendre son envol.
- **Stade adulte** : Les Anophèles adultes ont un corps divisé en trois parties : la tête pour acquérir des informations sensorielles, le thorax qui permet la locomotion et l'abdomen spécialisé dans la digestion et le développement des œufs.
Le male et la femelle se nourrissent de nectar de fruit où ils puisent l'énergie pour voler mais la femelle a besoin d'un repas sanguin en plus pour permettre la maturation de ses œufs.
En général, les Anophèles survivent 6 à 9 jours dans la nature.

Figure n°15 : Les différents stades du cycle biologique du moustique Anophèle (21)



3.2.1. 02 Activité des Anophèles :

La plupart des Anophèles adultes ont une activité crépusculaire ou nocturne, elles piquent entre 8 heures du soir et 4 heures du matin. De ce fait, elles piquent le plus souvent un humain endormi et peuvent, par conséquent, prendre leur repas sanguin en une fois sans interruption (ceci prend habituellement 2-3 minutes).

La piqûre est en général indolore, la quantité de sang ingéré par le moustique est d'environ 2.5µL.

Le vol de l'Anophèle est le plus souvent silencieux, elle vole mal et si elle doit s'éloigner, elle ne le fait guère à plus de 800 mètres de son gîte.

Le repas sanguin est crucial pour la production et la ponte des œufs qui se fait normalement dans la soirée ou avant le lever du soleil.

3.2.1. 03 Comportement des Anophèles :

Le comportement des Anophèles va dépendre du lieu du repas, du choix de l'hôte piqué et du lieu de repos après le repas.

Selon les espèces on distingue des Anophèles (21) :

- endophages : celles qui piquent à l'intérieur des habitations
- exophages : celles qui piquent à l'extérieur des habitations
- endophiles : celles qui se reposent et digèrent à l'intérieur des habitations
- exophiles : celles qui se reposent et digèrent à l'extérieur des habitations
- anthropophiles : celles qui se nourrissent de préférence de sang humain
- zoophiles : celles qui se nourrissent de préférence de sang animal
- anthropozoophiles : celles qui se nourrissent indifféremment sur l'homme et les animaux.

Les meilleurs vecteurs sont abondants, anthropophiles, endophages, endophiles et ont une longue durée de vie. L'espèce qui regroupe ces critères est *Anopheles gambiae*. Elle constitue donc la meilleure espèce vectrice et est principalement retrouvée en Afrique.

De plus, les femelles Anophèles sont attirées par la température corporelle, la transpiration, le gaz carbonique et des kairomones spécifiques qui varient d'un individu à l'autre.

3.2.1. 04 Conditions de transmission du paludisme :

De nombreux facteurs influencent la transmission dont des facteurs liés au parasite, liés à l'hôte mais également des facteurs environnementaux :

- la température :

Elle est déterminante car elle affecte directement le cycle du parasite et celui de l'Anophèle.

La température jour/nuit optimale pour la transmission du parasite se situe aux alentours de 25°C.

Si la température dépasse cette valeur optimale, le cycle du parasite au sein du moustique s'achève rapidement et la propagation sera plus rapide alors que si la température descend en dessous d'une certaine valeur, le cycle ne peut être achevé et il n'y a pas de propagation du paludisme.

- l'humidité, la pluviométrie :

Elles influencent le comportement des moustiques et déterminent le lieu de reproduction des Anophèles. Ces lieux de reproduction peuvent être détruits en cas de sécheresse ou de pluies excessives.

- l'altitude :

Le paludisme n'est généralement pas transmis lorsque l'altitude est supérieure à 1800 mètres. Cependant des cas d'épidémie peuvent être occasionnellement observés en altitude suite à un été particulièrement chaud comme ce fut le cas en 2000 sur les hauts plateaux du Burundi.

3.2.2 Autres modes de transmission :

La phase sanguine du cycle du paludisme rend possible d'autres modes de contamination :

- transmission congénitale :

Elle est caractérisée par la transmission *in utero* du *Plasmodium* de la mère à son enfant. Des complications graves peuvent survenir chez la mère, le nouveau-né ou le fœtus.

- transmission transfusionnelle :

Elle est possible car les hématozoaires résistent à une température de 4°C pendant 3 semaines. Le dépistage est systématique chez les personnes donneuses ayant voyagé en zone d'endémie entre 4 mois et 3 ans après le retour.

Selon l'arrêté du 12 janvier 2009 fixant les critères de sélection des donneurs de sang, le don du sang est contre-indiqué chez toute personne ayant effectué un séjour qui remonte à moins de quatre mois en zone endémique mais également chez toutes personnes ayant des antécédents de paludisme avéré ou de sérologie positive connue (22).

Dans ce dernier cas, la contre-indication dure trois ans après la fin du traitement, passé ces trois ans, le don est autorisé à condition que le sujet ne présente aucuns symptômes et que le test sérologique soit négatif au premier don.

- paludisme d'aéroport :

Il s'agit de l'importation des moustiques infectés par avion dans une zone non endémique. La maladie peut alors être transmise à des individus n'ayant jamais voyagé à l'étranger. Les moustiques se logent dans les soutes à bagage ou les cabines et survivent à la désinfection obligatoire pour tous les vols commerciaux en provenance des zones endémiques

Le dernier cas en France remonte à Février 2013 et concerne un homme de 40 ans vivant dans la périphérie de Paris (23).

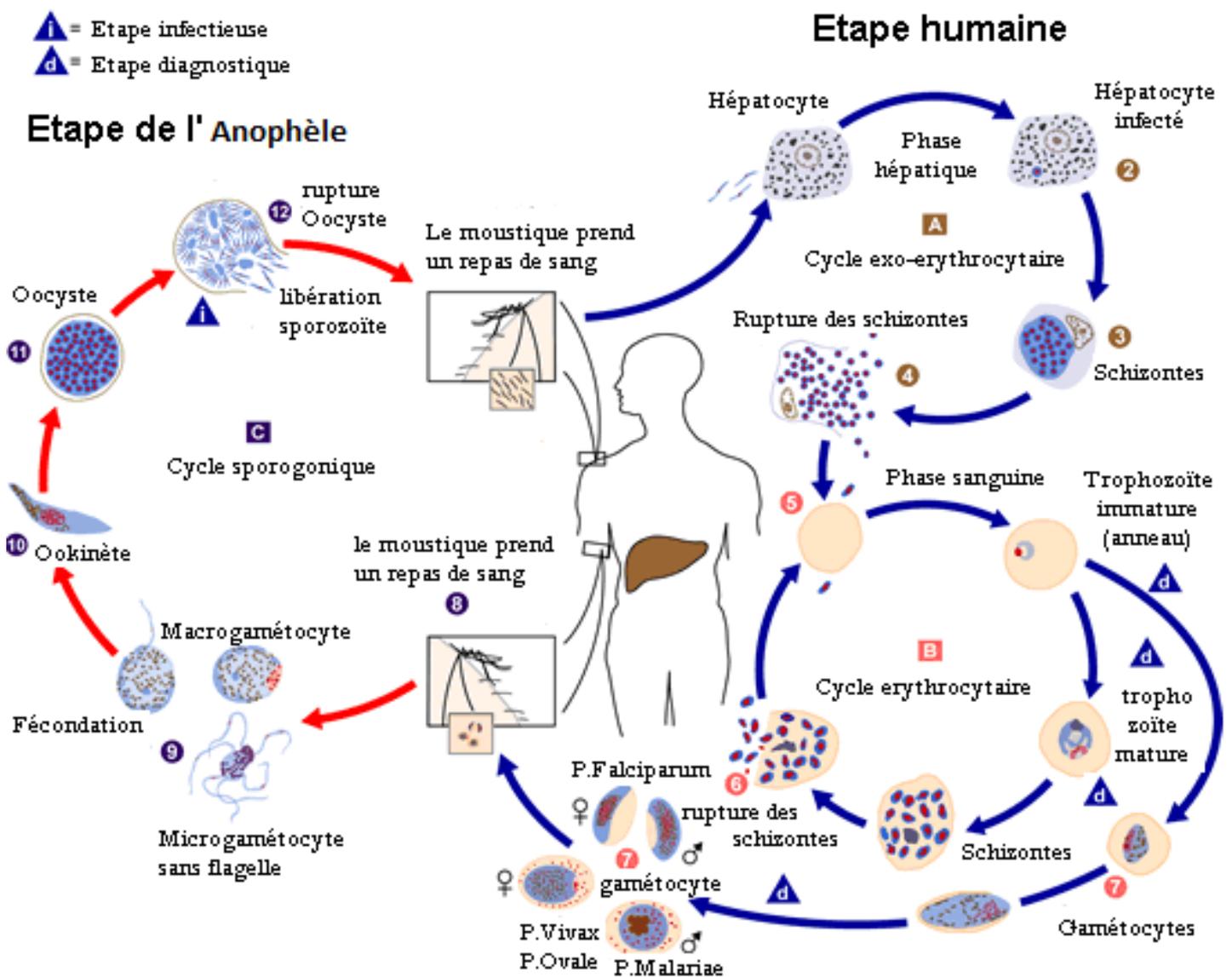
- greffe d'organe : un dépistage systématique est réalisé en cas de don d'organes
- transmission fortuite suite à un accident d'exposition au sang

Ces transmissions sont tout à fait exceptionnelles et n'influencent pas l'épidémiologie.

3.3 Cycle :

Le cycle se déroule chez l'homme, hôte intermédiaire et chez l'Anophèle, hôte définitif.

Figure n°16 : Cycle biologique du *Plasmodium spp.* chez l'homme et le moustique selon le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (11)



3.3.1 Chez l'homme :

Le cycle dit asexué est divisé en deux phases :

➤ **PHASE N°1 : phase hépatique ou exo-érythrocytaire** **A** (11)

L'inoculation du parasite chez l'homme se fait par la piqûre de l'Anophèle vecteur **1**.

La forme infectante est appelée sporozoïte. C'est un élément mobile qui ne reste qu'une vingtaine de minutes dans la circulation sanguine, la peau et la lymphe avant de gagner les hépatocytes **2**.

Dans la cellule hépatique, le sporozoïte se transforme en schizonte préérythrocytaire **3** qui contient 10000 à 30000 petits éléments nucléés appelés mérozoïtes.

Libéré dans le sang par l'ouverture du schizonte et l'éclatement de l'hépatocyte parasité **4**, chaque mérozoïte pénètre dans une hématie par endocytose **5**.

Dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*, certains sporozoïtes intrahépatiques restent quiescents (hypnozoïtes) et sont responsables d'une schizogonie retardée ce qui explique les phénomènes de reviviscences tardives rencontrés avec ces deux espèces.

Cette phase est cliniquement asymptomatique. Elle dure environ six jours pour *P. falciparum*, huit jours pour *P. vivax*, neuf jours pour *P. ovale*, neuf à douze jours pour *P. knowlesi* et quinze jours pour *P. malariae*.

➤ **PHASE N°2 : phase sanguine ou érythrocytaire** **B** (11)

Dans l'hématie, le mérozoïte se transforme en trophozoïte jeune. Celui-ci se développe en important le contenu de l'érythrocyte et en le digérant dans sa vacuole digestive interne. Les produits de dégradation de l'hémoglobine donnent un pigment appelé hémozoïne.

Le noyau du trophozoïte âgé commence à se diviser. L'élément prend alors le nom de schizonte.

Lorsque la division est terminée (24, 48 ou 72 heures après), le schizonte contient 8 à 30 mérozoïtes selon l'espèce.

Ces mérozoïtes sont identiques d'un point de vue morphologique à ceux de la phase hépatique.

Après l'éclatement de l'hématie ⁶ et la rupture des schizontes, les mérozoïtes et les substances pyrogènes issues de la dégradation de l'érythrocyte sont libérés dans la circulation sanguine. Les mérozoïtes libérés pénètrent dans les globules rouges sains environnants et débutent un nouveau cycle de réplication érythrocytaire.

Tous les schizontes érythrocytaires arrivant à maturation au même moment, la destruction des hématies se fait de façon synchrone : toutes les 24 heures pour *P. knowlesi*, toutes les 48 heures pour *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et toutes les 72 heures pour *P. malariae*.

Cette phase correspond à la phase clinique de la maladie.

Après un certain nombre de cycles, certains trophozoïtes au lieu de se transformer en schizontes, donnent naissance à des gamétocytes mâles ou femelles ⁷, ce qui correspond à la première étape du cycle sexué (chez l'Anophèle femelle).

3.3.2 Chez l'Anophèle femelle :

Le cycle sporogonique ou extrinsèque qui a lieu chez l'Anophèle est dit sexué ^C.

Prélevés lors de la piqûre de l'homme par le moustique ⁸, les gamétocytes se transforment en gamètes dans l'estomac de l'Anophèle (les gamétocytes femelles se transforment en macrogamètes, les gamétocytes mâles subissent une exflagellation et donnent plusieurs microgamètes).

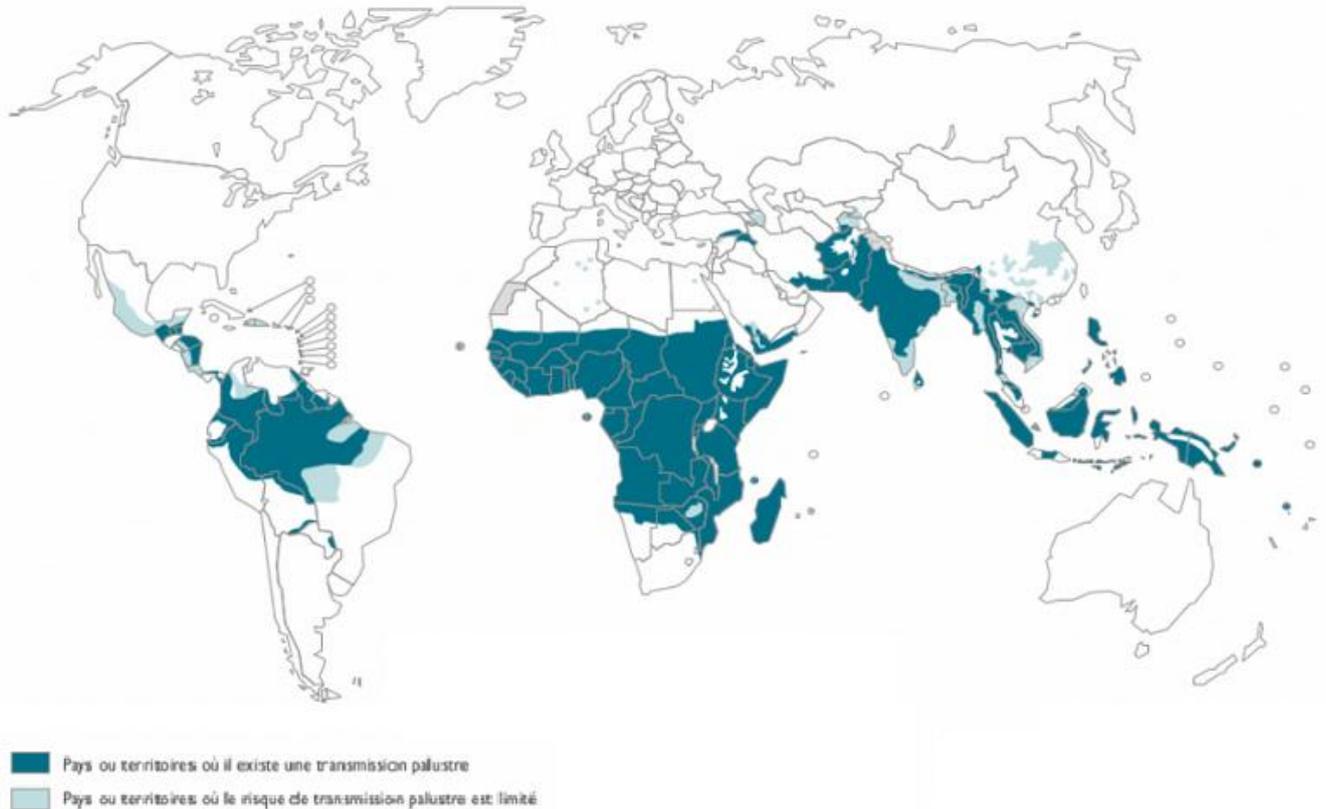
Les gamètes mâles et femelles s'unissent ⁹ pour donner un œuf mobile ou ookinète ¹⁰ environ une heure après la piqûre. Celui-ci quitte la lumière du tube digestif, se fixe sur la paroi externe de l'estomac et se transforme en oocyste ¹¹.

L'oocyste donne naissance à des centaines de sporozoïtes qui après son éclatement gagnent les glandes salivaires du moustique ¹² situées dans son thorax. Ces sporozoïtes seront donc prêts à être inoculés avec la salive lors du repas sanguin du moustique sur l'hôte ¹ (21).

Le cycle sexué chez le moustique dure environ une à deux semaines lorsque les conditions environnementales sont optimales. Cependant, la durée de cette phase est étroitement liée à l'espèce de *Plasmodium* ainsi qu'à la température et peut donc être beaucoup plus longue.

3.4 Environnement :

Figure n°17 : Pays et territoires affectés par le paludisme en 2010 selon l'OMS



Source : <http://www.who.int>, consulté le 19 juin 2014

Lorsqu'on parle de la répartition du paludisme, deux notions sont importantes (24) :

- L'éradication qui est définie par l'OMS comme : « une incidence mondiale permanente de zéro cas de paludisme causé par un agent déterminé et s'applique donc à une espèce particulière de parasite ».
- L'élimination qui est quant à elle définie par l'OMS comme : « la réduction à zéro de l'incidence de l'infection palustre contractée localement dans une zone géographique spécifique au pays ».

Les derniers pays à avoir éliminé le paludisme sont les Émirats arabes unis (2007), le Maroc (2010), le Turkménistan (2010) et l'Arménie (2011).

Le paludisme a été éliminé en Europe et Amérique du Nord.

En Amérique central et du Sud, le paludisme est bien présent, les espèces retrouvées sont *P. falciparum* et *P. vivax*. Les Caraïbes sont épargnés à l'exception d'Haïti.

Le paludisme est très largement répandu en Afrique subsaharienne où quatre espèces de *Plasmodium* sont retrouvées (*P. falciparum* prédominant). En Afrique du Nord, la transmission reste faible et intermittente.

Il est également présent en Asie du Sud-Est notamment en Thaïlande, au Vietnam, au Cambodge et au Laos (présence de souches multirésistantes dans certaines régions). La transmission en Asie se fait surtout dans les zones rurales, les grandes villes restant indemnes à la différence de l'Afrique où la transmission est très homogène.

Enfin, en Océanie, la transmission est hétérogène, certaines îles sont touchées (Nouvelle-Guinée, Iles Salomon...) d'autres non (Australie, Nouvelle-Zélande, Polynésie française, Hawaï...).

On distingue différentes zones épidémiologiques en fonction du degré de stabilité du paludisme chez l'homme (25). Celui-ci est fondé sur deux paramètres : la longévité des vecteurs et leur anthropophilie.

Il existe :

- Des zones à paludisme stable : transmission permanente et intense pouvant atteindre 1000 piqûres infestées par habitants et par an. Il y a donc une acquisition précoce de la prémunition (dès l'âge de 5 ans).

La morbidité s'étale sur toute l'année et les cas de neuropaludisme sont fréquents chez les jeunes enfants.

Ces zones correspondent à la quasi-totalité des régions équatoriales où la pluviométrie est importante.

- Des zones à paludisme instable : transmission faible, épisodique, courte qui touche la quasi-totalité de la population. La prémunition est faible voire absente d'où un fort taux de mortalité. Le paludisme se déclare sous forme d'épidémie.

En général, il s'agit de régions désertiques, australes, montagnardes (1000-2000 mètres d'altitude).

- Des zones de stabilité intermédiaire : transmission avec une recrudescence saisonnière (inférieur à 6 mois). En période de transmission, 70% des fièvres chez les enfants sont liées au *Plasmodium*.

Il s'agit principalement de la région du Sahel.

4) CLINIQUE :

4.1 Les populations à risque :

Les personnes les plus vulnérables sont celles ayant peu ou pas d'immunité contre le paludisme (24), il s'agit :

- des femmes enceintes, l'immunité est diminuée et donc le risque est augmenté pour la mère et pour le fœtus
- des voyageurs internationaux venant des régions exemptes de paludisme, ils ne sont pas immunisés
- des personnes originaires des zones d'endémie, vivant dans des régions exemptes de paludisme et qui retournent de temps en temps dans leur pays d'origine (immunité qui a diminué ou disparu)
- des nourrissons et des jeunes enfants, considérés comme non immuns de six mois à cinq ans en zone d'endémie
- des personnes âgées de plus de 60 ans
- des personnes ayant des comorbidités : insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire chronique, insuffisance rénale chronique, cirrhose, diabète, immunodépression...

4.2 Accès palustre de primo-invasion :

C'est la forme clinique la plus fréquemment observée, elle touche les sujets sains qui n'ont jamais été en contact avec le parasite (voyageurs et jeunes enfants dans les zones d'endémie).

4.2.1 Période d'incubation :

Il s'agit d'une période pendant laquelle le parasite reste latent et où aucun signe de l'infection n'est visible. Elle est d'environ 7 jours dans le cas de paludisme à *P. falciparum* et dure plus longtemps pour les autres espèces (environ 12 jours pour *P. vivax*, 15 jours pour *P. ovale*, 20 jours pour *P. malariae* et une dizaine de jours pour *P. knowlesi*).

Elle correspond à la durée de la phase hépatocytaire et est asymptomatique.

4.2.2 Période d'invasion :

On parle également d'« embarras gastrique fébrile ». Cette phase est marquée par l'apparition d'une fièvre brutale, irrégulière, souvent précédée d'une altération de l'état général avec des myalgies, des céphalées, des vertiges et parfois de troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales...).

L'examen clinique est habituellement normal, le risque étant de passer à côté du diagnostic en pensant qu'il s'agit juste d'un rhume, d'un syndrome grippal ou d'autres infections courantes (26). D'où la nécessité de questionner le patient sur un éventuel voyage en zone à risque.

4.3 Accès palustre à fièvre périodique :

4.3.1 Début :

Le tableau clinique se traduit par une série d'épisode fébrile qui survient toutes les 24, 48 ou 72 heures suivi de période sans fièvre.

Ce type d'épisode représente le symptôme clinique typique et évocateur du paludisme à *P. malariae*, *P. vivax* et *P. ovale*. Le tableau est beaucoup moins typique avec *P. falciparum*. Il fait suite à l'accès de primo-invasion non traité mais peut aussi survenir longtemps après le premier épisode fébrile.

L'épisode commence en général le soir et évolue de la manière suivante :

1. D'abord des frissons intenses pendant environ une heure.

Le patient tremble, sa peau est froide et son teint est pâle. Une anorexie et une sensation de malaise sont souvent associées à cette première phase.

2. Puis une fièvre élevée, continue, en général supérieure à 39°C pendant 3 à 4 heures.

La peau du malade est brûlante. Cette phase peut s'accompagner de céphalées, de vomissements et de douleurs abdominales.

3. Enfin des sueurs abondantes et soudaines, avec l'émission d'urines foncées pendant 2 à 4 heures, la fièvre chute rapidement.

Cette phase se termine par une sensation de bien-être.

L'ensemble dure environ 8 à 12 heures. Les intervalles entre les accès sont déterminés par la durée du cycle érythrocytaire de l'espèce impliquée :

- Périodicité de 24 heures : concerne uniquement *P. knowlesi*

- Fièvre tierce : périodicité de 48 heures (un jour d'apyrexie sépare les pics thermiques). La fièvre est généralement bénigne pour *P. vivax* et *P. ovale* et maligne pour *P. falciparum*.

- Fièvre quarte : périodicité de 72 heures pour *P. malariae* (deux jours d'apyrexie séparent les pics thermiques)

Cet épisode s'accompagne d'une splénomégalie et d'une anémie progressivement croissante pouvant à terme avoir des conséquences graves notamment chez les enfants.

En ce qui concerne les infections à *P. vivax* et *P. ovale*, les rechutes sont similaires au premier épisode au niveau clinique malgré un début plus brutal et l'absence de fièvre irrégulière présente lors de la période d'invasion. Ces accès sont également plus courts et moins sévères.

La gravité et l'évolution de l'accès palustre va dépendre de l'espèce plasmodiale mise en cause, de l'âge du patient, ses caractéristiques génétiques, son état d'immunité, de nutrition ainsi que de son état de santé général.

4.3.2 Évolution :

Sous traitement, l'évolution est presque toujours favorable en deux à trois jours pour les infections à *P. ovale*, *P. malariae* et *P. vivax*, à condition qu'un antipaludique efficace soit utilisé, car les résistances médicamenteuses sont nombreuses.

L'évolution est beaucoup plus incertaine pour *P. falciparum* et peut évoluer rapidement vers un accès grave voire mortel en l'absence d'une prise en charge adaptée. Cette espèce est actuellement responsable de la quasi-totalité des décès directement attribués au paludisme dans le monde.

La gravité des infections à *P. falciparum* s'explique notamment par la capacité des globules rouges infectés à occlure les vaisseaux sanguins du cerveau. Ces troubles de la circulation provoquent un neuropaludisme avec des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'à un coma voire la mort.

En conséquence, le diagnostic du paludisme est une urgence médicale : toute fièvre, toute symptomatologie chez un patient de retour d'une zone d'endémie palustre est un paludisme jusqu'à preuve du contraire.

4.4 Paludisme grave :

A la différence des accès à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*, celui à *P. falciparum* peut évoluer en quelques heures vers un paludisme grave voire mortel. Il peut survenir à tout moment de l'évolution d'un épisode à *P. falciparum* non traité.

Le décès est, en général, secondaire à une défaillance d'un ou plusieurs organes. Les complications peuvent survenir au niveau du système nerveux central (paludisme cérébral), du système respiratoire, du système rénal et/ou du système hématopoïétique.

4.4.1 Début :

Le paludisme grave débute généralement de façon brutal chez les jeunes enfants vivant en zone d'endémie et de façon progressive chez les adultes avec des symptômes évoquant une primo-invasion, de fortes céphalées voire une prostration.

4.4.2 Phase d'état :

Le paludisme grave associe une fièvre élevée, supérieure à 38°C, une tachycardie et d'autres manifestations cliniques et biologiques. Pratiquement tous les organes peuvent être atteints.

Il existe différentes formes et les manifestations sont variées (26) :

- Neuropaludisme : il s'agit d'un coma profond caractérisé par l'absence d'autres causes d'encéphalopathie et la présence au frottis sanguin de *P. falciparum*.
- Troubles de la conscience : d'intensité variable chez l'adulte, pouvant aller de l'obnubilation jusqu'au coma modéré ou profond.
- Troubles du tonus : il s'agit en général d'une hypotonie.

- Convulsions : plus fréquemment observées chez l'enfant que chez l'adulte, elles peuvent être généralisées ou localisées, espacées dans le temps ou au contraire très rapprochées.
- Ictère : plus fréquent chez l'adulte que chez l'enfant, la fonction hépatique reste modérément perturbée.
- Acidose métabolique : c'est un facteur de mauvais pronostic.
- Détresse respiratoire et œdème pulmonaire : graves et souvent fatals chez l'adulte.
- Insuffisance rénale aigüe : fréquente chez l'adulte, mais rarement vue chez l'enfant. Elle est entièrement réversible entre quelques jours et quelques semaines par réhydratation.
- Hémoglobinurie (sang dans les urines) : fréquente, mais sa forme extrême, la fièvre bilieuse hémorragique est rare.
- Anémie grave : les signes évocateurs comprennent une pâleur importante des muqueuses en particulier de la langue, des paumes des mains et des plantes des pieds. Elle peut être accompagnée d'un essoufflement ou d'une altération de la conscience.
- Saignements anormaux associés à une thrombocytopénie : donnent lieu à un saignement des gencives ou une épistaxis mais cela reste rare.

L'OMS a défini le paludisme grave comme : « la présence de formes asexuées de *P. falciparum* dans le sang associée à un ou plusieurs critères cliniques ou biologiques » définis dans le tableau suivant :

Figure n°18 : Critères de paludisme grave de l'OMS en 2000

Critères cliniques	
Prostration	extrême faiblesse
Trouble de la conscience	adulte : score de Glasgow modifié [*] < 10 enfant : score de Blantyre < 3 ^{**}
Convulsions répétées	au moins 2/24 heures
Détresse respiratoire	respiration acidosique
Collapsus cardiovasculaire	pression artérielle systolique < 80 mmHg avec signes périphériques d'insuffisance circulatoire
Œdème pulmonaire	définition radiologique
Ictère	ictère clinique ou bilirubinémie totale > 50 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
Saignement anormal	définition purement clinique
Hémoglobinurie macroscopique urines foncées avec bandelette urinaire positive ^{***}	
Critères biologiques	
Acidose	bicarbonates < 15 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ \pm pH < 7,35
Hyperlactatémie	lactates plasmatiques > 5 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$
Hyperparasitémie	parasitémie \geq 4 % chez le non immun
Hypoglycémie	glycémie < 2,2 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (< 0,4 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
Anémie sévère	adulte : hématoците < 20 % ou hémoglobine plasmatique < 7 $\text{g} \cdot \text{dL}^{-1}$ enfant : hématoците < 15 % ou hémoglobine plasmatique < 5 $\text{g} \cdot \text{dL}^{-1}$
Insuffisance rénale	adulte : créatininémie > 265 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (> 3,0 $\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$) avec diurèse < 400 ml par 24 h après réhydratation enfant : diurèse < 12 $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ par 24 h ou créatininémie > 265 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (> 3,0 $\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$) après réhydratation

^{*} Le score de Glasgow modifié est coté de 3 à 14 par suppression de l'item « réponse motrice non orientée à la douleur »
^{**} Le score de Blantyre est un score neurologique dérivé du score de Glasgow adapté aux enfants
^{***} Bandelette urinaire détectant la présence semi-quantitative d'hémoglobine et/ou de myoglobine

4.4.3 Évolution :

En l'absence de traitement, le paludisme grave est mortel en deux à trois jours.

L'amélioration du pronostic vital passe par une prise en charge précoce des formes graves mais également par une meilleure prophylaxie et la recherche systématique d'une origine palustre en présence d'un accès fébrile de retour d'un séjour en zone d'endémie.

La guérison se fait généralement sans séquelles sauf chez l'enfant.

Tableau III : Comparaison du paludisme grave chez un enfant vivant en zone d'endémie et chez un adulte ayant voyagé dans cette zone (27)

	Chez les jeunes enfants	Chez le sujet adulte
Début	Brutal	Progressif
Convulsions	Fréquentes	Rares
Coma	Profond	Peu profond
Ictère	Rare	Fréquent
Anémie	Fréquente	Rare
Œdème pulmonaire	Rare	Fréquent
Défaillance multiviscérale	Rare	Fréquente
Insuffisance rénale aigüe	Rare	Fréquente
Séquelles neurologiques	Fréquentes	Rares

5) DIAGNOSTIC EN FRANCE :

5.1 Signes d'orientation :

En pratique, il est très difficile de diagnostiquer un paludisme à l'examen clinique. Il est nécessaire d'interroger le patient sur ses antécédents de voyage, ses symptômes, ses signes physiques et toujours avoir en tête la notion suivante : toute fièvre chez un individu de retour d'un voyage en zone d'endémie doit être considérée comme suspecte.

Au niveau biologique, on peut observer une thrombopénie (plaquettes sanguines < 150000/mm³), une anomalie fréquente qui apparaît dès le deuxième ou troisième jour de l'infection et une anémie hémolytique, pas toujours présente notamment lors de la primo-invasion, elle est plus intense pour une infection à *P. falciparum* (28).

5.2 Diagnostic biologique :

Il repose sur la mise en évidence des formes asexuées du parasite dans les hématies. Ce diagnostic est une urgence et les résultats doivent être donnés en principe dans les deux heures qui suivent la réception du prélèvement.

La microscopie reste la méthode de choix pour la détection des parasites. Les techniques utilisées sont le frottis sanguin et la goutte épaisse avec séchage rapide, toutes les deux colorées par le May-Grunwald Giemsa (MGG). Ces techniques sont sensibles et spécifiques à condition que le technicien soit compétent (26).

Les objectifs de l'examen au microscope sont :

- de trouver si le patient est infecté ou non
- d'évaluer la parasitémie (densité parasitaire exprimée en nombre d'hématies parasitées/ μ l ou en pourcentage)
- d'identifier l'espèce responsable

5.2.1 Prélèvement du malade :

Le prélèvement doit se faire soit par prélèvement capillaire avec confection immédiate du frottis et/ou de la goutte épaisse, soit par ponction veineuse avec prélèvement dans un tube contenant un anticoagulant (par exemple EDTA).

5.2.2 Techniques de diagnostic du paludisme :

5.2.2. 01 Techniques de concentration :

- **Technique de la goutte épaisse (29) :**

Il s'agit d'une technique d'enrichissement. Elle consiste à étaler une grosse goutte de sang (environ un centimètre de diamètre) sur une lame de verre. Cette goutte est séchée, deshémoglobinisée puis colorée et enfin examinée au microscope.

Cette technique reste la méthode de référence. Elle offre l'avantage de concentrer le parasite sur une surface restreinte et reste sensible même en cas de faible parasitémie mais elle prend du temps et nécessite une bonne expérience pour la lecture.

- **Microscopie de fluorescence (28) :**

Le QBC Malaria Test® (test *Quantitative Buffy Coat* de Becton-Dickinson) repose sur le principe d'une coloration des parasites par l'acridine orange (colorant fluorescent) qui se fixe sur les acides nucléiques de ceux-ci.

Cette technique présente de nombreux avantages, cités ci-dessous :

- une sensibilité comparable à celle de l'examen de la goutte épaisse
- une rapidité d'exécution
- une facilité dans l'analyse des résultats

Cependant, elle présente également des inconvénients :

- nécessite un équipement spécial (microcentrifugeuse...), pas toujours disponible dans les hôpitaux des pays tropicaux
- nécessite l'achat de tubes capillaires QBC très coûteux
- demande une certaine expérience

L'identification au microscope de l'espèce mis en cause dans un accès palustre repose sur :

- la taille des hématies
- la présence de granulations sur les globules rouges, caractéristique des infections à *P. vivax* et *P. ovale*
- la présence de différents stades : les trophozoites âgés et les schizontes de *P. falciparum* ne sont normalement pas présents dans le sang périphérique alors qu'ils le sont pour les autres espèces
- la morphologie des trophozoites et des schizontes
- la morphologie des gamétocytes
- la nature du pigment : un pigment grossier suggère plutôt une infection à *P. malariae*
- la parasitémie et la présence d'infection multiple des globules rouges

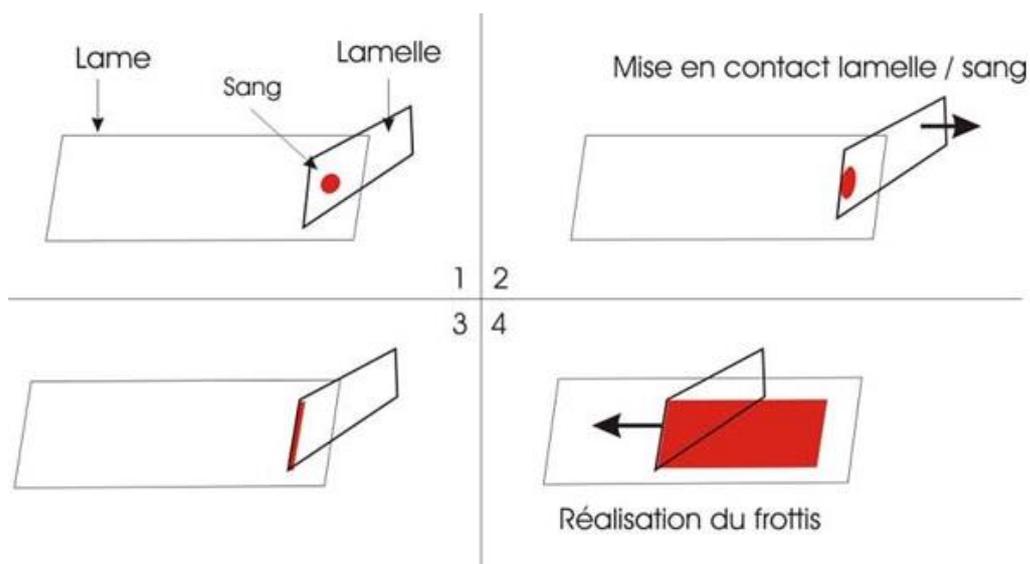
5.2.2. 02 Techniques d'identification :

- **Technique du frottis mince (29) :**

La réalisation consiste à obtenir, sur une lame de verre, une couche unicellulaire d'éléments figurés du sang. Après fixation et coloration, on peut effectuer une étude microscopique de la lame.

Cette technique permet d'obtenir un résultat en quelques minutes cependant la quantité de sang examinée est plus faible qu'avec la goutte épaisse et la sensibilité est moindre.

Figure n°19 : Technique du frottis mince



Source : <http://biotechnologie.ac-montpellier.fr>, consulté le 19 juin 2014

- **Recherche d'antigènes plasmodiaux spécifiques (26) :**

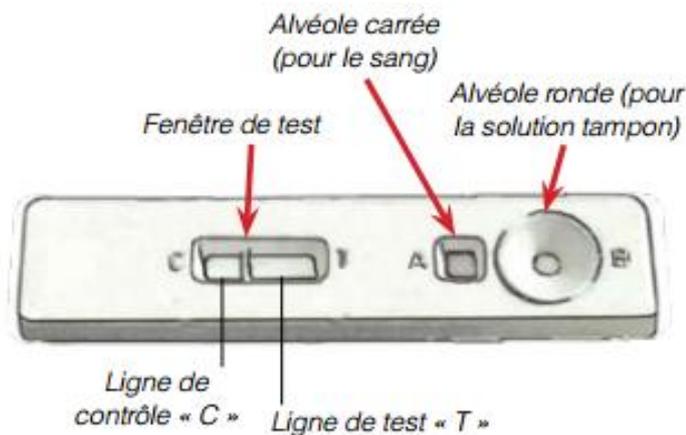
Encore appelées tests de diagnostic rapide (TDR), ces techniques permettent la détection des antigènes du paludisme par immunochromatographie.

Plusieurs kits sont disponibles actuellement : Parasight (Becton Dickinson), Ict Malaria P.F Test (ICT Diagnostic), OptiMal...

Cette technique est basée sur la mise en évidence de différentes protéines comme la protéine HRP-2 (Histidine Rich Protein 2) spécifique de *P. falciparum* ou la p-LDH (Parasite Lactate Déshydrogénase) commune à toutes les espèces.

Le principe de ce test est le suivant : des anticorps spécifiques reconnaissent l'antigène parasite (protéines) présent dans l'échantillon de sang prélevé chez le malade, le complexe est capturé par des anticorps fixés sur une bande de nitrocellulose et le résultat est obtenu sous la forme d'un trait visible sur la bandelette.

Figure n°20 : Test de diagnostic rapide



Source : Comment utiliser les tests de diagnostic rapides du paludisme, <http://www.finddiagnostics.org>, consulté le 19 juin 2014

Les TDR permettent de façon simple et fiable de rechercher la présence du parasite dans le sang d'un malade. La rapidité d'obtention des résultats (15 minutes) permet une prise en charge immédiate du patient atteint ou à l'inverse évite l'utilisation systématique d'un traitement susceptible de rendre les souches résistantes.

De plus, leur utilisation ne nécessite pas de matériel coûteux et sont une alternative dans les régions où l'utilisation de la microscopie est impossible.

Ces techniques ne doivent pas se substituer à la recherche directe du parasite dans le sang. En effet, des faux positifs peuvent survenir deux semaines après l'élimination du parasite (présence prolongée dans le sang de certains antigènes comme la protéine HRP2) et des faux négatifs en cas de faible parasitémie. De plus, les TDR peuvent être endommagés par la chaleur et l'humidité. Enfin, ils ne déterminent pas la quantité de parasites présents dans le sang contrairement à la microscopie.

5.2.3 Autres techniques :

- **Sérologie :**

Cette technique consiste à détecter les anticorps dirigés contre le parasite dans le plasma ou le sérum par la technique ELISA. Elle n'a pas d'intérêt pour un diagnostic d'urgence.

Les tests sérologiques sont utilisés principalement pour :

- des études rétrospectives d'un accès palustre,
- un plan épidémiologique,
- le diagnostic de certaines formes cliniques comme le paludisme viscéral évolutif, au cours duquel le taux d'anticorps est très élevé,
- et le contrôle des donneurs de sang à risque.

- **PCR ou Polymérase Chain Reaction :**

La PCR est technique d'amplification génique qui permet de détecter l'ADN plasmodial. Cette technique présente la particularité d'être très sensible et donc de déceler une faible parasitémie.

Cependant, le délai d'obtention des résultats étant long, la PCR ne peut pas être mise en place pour le diagnostic d'urgence. Le coût du matériel en limite également son utilisation.

La PCR ne pouvant pas remplacer les méthodes de référence, elle est donc utilisée pour confirmer un paludisme suspecté mais qui n'a pas pu être mis en évidence par les techniques microscopiques, en cas de pluri paludisme, dans le suivi thérapeutique et enfin dans l'identification des gènes impliqués dans la résistance aux antipaludiques.

APPROCHE
PEDAGOGIQUE phase 1
Acquisition du savoir

Prévention du paludisme chez le voyageur

Actuellement, aucun moyen préventif n'assure à lui seul une protection totale. Il est impératif de suivre les deux groupes de mesures préventives efficaces et complémentaires que sont :

<p style="text-align: center;">LA PROTECTION PERSONELLE ANTIVECTORIELLE et LA CHIMIOPROPHYLAXIE</p>
--

De plus, avant de partir en zone à risque, le voyageur doit suivre quatre grandes mesures pour éviter toute contamination :

- Être conscient du risque de contracter la maladie, connaître les principaux symptômes et savoir que la maladie se déclare après une période d'incubation de quelques jours.
- Éviter les piqûres de moustiques.
- Prendre une chimioprophylaxie adaptée à la zone visitée, si nécessaire.
- Ne pas hésiter à consulter en cas de fièvre inexplicée survenant dans le mois qui suit le retour de la zone à risque pour établir un diagnostic et commencer un traitement si besoin.

1) **MESURES ANTIVECTORIELLES :**

En raison de la gravité des maladies à transmission vectorielle, il est impératif d'analyser le risque avant de se rendre en zones sensibles et d'envisager des mesures de protection personnelle antivectorielle.

Ces mesures de protection constituent la première ligne de défense contre le paludisme et sont indissociables de la chimioprophylaxie.

Cette protection doit être maximale entre le coucher et le lever du soleil : période pendant laquelle les vecteurs du paludisme ont l'habitude de piquer. Elle va dépendre du voyage (lieu, saison, durée...) et de la personne (âge, grossesse, pathologies...).

En générale, on associe des mesures de protection chimique à des mesures de protection mécanique.

Les principales mesures ayant fait leur preuve dans la protection antivectorielle sont les suivantes :

- Les répulsifs cutanés
- Les moustiquaires imprégnées
- Les vêtements et tissus imprégnés

1.1 **Les répulsifs cutanés :**

Un répulsif cutané est une substance naturelle ou de synthèse qui induit chez l'arthropode un mouvement de retrait (par modification de la perception olfactive vis à vis de son hôte) sans le tuer (30). Il limite le contact homme-vecteur pendant 4 à 8 heures.

L'utilisation de ces produits reste la méthode de protection la plus efficace en dehors des périodes de sommeil même si certaines précautions doivent être prises.

Le choix de la molécule va dépendre d'un certain nombre de facteurs dont le lieu, le niveau de protection souhaité. La durée de protection varie en fonction de la température extérieure et de la concentration du produit.

Les répulsifs appartiennent à la famille des biocides de type 19 (répulsifs et appâts) définis dans l'annexe V de la Directive européenne 98/8/CE. Ils forment avec les insecticides, les herbicides et les fongicides la famille des pesticides à usage non agricole (31).

Actuellement, le DEET reste le produit sur lequel on a le plus de recul et qui a fait l'objet d'une expertise européenne. L'IR3535, le citriodiol et la picaridine sont en cours d'évaluation au niveau européen.

Par la suite, les répulsifs cutanés vont être soumis à une demande de mise sur le marché (AMM), au même titre que les médicaments en Europe.

1.1.1 Le DEET:

Encore appelé diéthyl toluamide ou N, N-diéthyl-m-toluamide, il a été développé dans les années 1940 par l'armée américaine pour protéger les militaires présents dans les régions tropicales. Il est commercialisé pour le grand public depuis les années 1950 (32).

C'est le répulsif de référence dont l'efficacité a été démontrée vis-à-vis des principaux moustiques vecteurs. Il est le principe actif de nombreux insectifuges.

Le mode d'action de celui-ci n'a pas été déterminé de façon exacte, cependant, il agirait en modifiant les récepteurs olfactifs des moustiques attirés par les odeurs corporelles humaines. Ces récepteurs détecteraient notamment le dioxyde de carbone, l'acide L lactique et d'autres molécules primaires.

On l'utilise généralement à une concentration de 50% chez les adultes et de 30% chez les enfants. Celui-ci assure une protection moyenne de quatre heures.

Ce produit a l'inconvénient d'avoir une odeur désagréable, une consistance huileuse, d'être collant à la peau et d'attaquer les vêtements en fibres synthétiques, le cuir, le plastique.

Les effets indésirables les plus fréquents sont une irritation cutanée ou oculaire.

L'innocuité de DEET a été mise en doute notamment vis-à-vis des enfants. Des effets indésirables neurologiques graves ont été décrits comme des encéphalopathies chez des enfants de moins de 8 ans, mais cela reste exceptionnel et lié à un mésusage (utilisation excessive en fréquence d'application ou en surface corporelle). Depuis, l'Agence américaine pour la protection de l'environnement a prouvé l'innocuité du DEET pour l'environnement et la santé (32).

Le DEET n'est ni tératogène et ni embryotoxique. Aucun élément inquiétant n'a été relevé lors d'études chez le rat et le lapin. Il est peut donc être utilisé chez la femme enceinte à une concentration minimale efficace sans risque pour la grossesse (quel que soit le terme) et l'enfant qui vient à naître (≤ 6 mois) (31).

Ces effets indésirables restent rares compte tenu du grand nombre de personne utilisant ce répulsif, 50 à 100 millions d'utilisateurs chaque année.

1.1.2 IR3535 :

Connu également sous le nom d'éthylbutyl acétyl amino propionate, ce répulsif a été commercialisé dans les années 1970. Il constitue une alternative au DEET et à l'icaridine mais est un peu moins efficace (32).

Il s'utilise à une concentration de 20 à 35%.

Il semble également être moins irritant que les autres produits.

Ce produit reste mal connu, aucune étude concernant son innocuité n'a été réalisée chez l'homme.

1.1.3 Picaridine :

Encore appelée icaridine ou KBR3023 ou hydroxyéthyl-isobutylpipéridine carboxylate, ce produit est une nouveauté des années 1990. Il s'agit d'un dérivé de la pipéridine (32).

Lorsqu'elle est dosée à 20% ou 30%, l'icaridine possède une efficacité et des effets indésirables similaires au DEET dont il dérive.

Elle a l'avantage d'être sans odeur, d'avoir une texture agréable et de ne pas détériorer le plastique.

1.1.4 Citriodiol :

Ce répulsif, également appelé p-menthane 3,8-diol ou PMDRBO, est un analogue synthétique d'un extrait de feuille d'eucalyptus (*Corymbia citriodora*) apparue dans les années 1990 (32).

Ce produit est utilisé à une concentration de 20% à 30%.

Il ne présente pas d'effets indésirables.

1.1.5 Recommandations d'utilisation :

De nombreuses précautions sont à respecter lors de l'utilisation des répulsifs cutanés (30) :

- Il est fortement conseillé d'utiliser uniquement les substances actives qui font l'objet d'une évaluation de leur innocuité, de leur efficacité et de respecter les conditions d'utilisation. Les produits répondant à ces caractéristiques sont le DEET, la picaridine, l'IR3535 et le PMDRBO.

Aucune étude scientifique n'a prouvé l'efficacité des autres produits, représentés entre autres par les produits d'origine végétale. L'utilisation des huiles essentielles de citronnelle, d'eucalyptus citronné, de géranium ou encore de basilic, souvent cités comme répulsif, n'est pas recommandée. De plus, il existe un risque d'allergie et de photosensibilisation.

- L'utilisation de protection solaire en même que le produit répulsif diminue l'efficacité de celui-ci et réciproquement. Il faut respecter un intervalle de temps d'une vingtaine de minutes entre l'application du répulsif et celle de la crème solaire.
- L'application se fait sur les parties découvertes du corps, comme indiqué sur la notice du répulsif.
- Le produit ne doit pas être manipulé par de jeunes enfants.
- Il faut se laver les mains après l'application pour éviter tout contact accidentel avec les muqueuses buccales ou oculaires. Les répulsifs sont toxiques par voie orale.
- Il faut également éviter le contact avec des lésions cutanées étendues.
- L'application doit être renouvelée toute les 4 à 8 heures ainsi qu'après la baignade.
- Il faut se rincer avant le sommeil pour éviter l'irritation cutanée par macération dans les plis.
- L'utilisation des répulsifs sous forme de sprays est déconseillée chez les personnes asthmatiques.

Tableau IV : Concentrations des substances actives entrant dans la composition de répulsifs corporels jugés efficaces en fonction des tranches d'âge de la population selon le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) de 2013 (14)

Catégorie d'âge et de population	Nombre maximum d'applications par jour	Substance active	Concentration	Exemples de produits
À partir de 6 mois et tant que l'enfant ne marche pas	1	DEET	20-30%	Insect Ecran® famille (spray)
	1	IR3535	20%	Moustifluid® zones tempérées (spray)
	1	PMDRBO	20-25%	Mousticare® (spray)
Dès que l'enfant marche et jusqu' à 24 mois	2	DEET	20-30%	Insect Ecran® famille (spray)
	2	IR3535	20%	Moustifluid® zones tempérées (spray)
	2	PMDRBO	20-25%	Mousticare® (spray)
De 24 mois à 12 ans	2	DEET	20-30%	Insect Ecran® famille (spray)
	2	Icaridine	20-25%	Insect Ecran® spécial tropiques (spray)
	2	IR3535	20-35%	Cinq sur Cinq® Tropic enfants (lotion)
	2	PMDRBO	20-25%	Mousticare® (spray)
Plus de 12 ans	3	DEET	20-50%	Insect Ecran® famille (spray)
	3	Icaridine	20-25%	Insect Ecran® spécial tropiques (spray)
	3	IR3535	20-35%	Cinq sur Cinq® Tropic enfants (lotion)
	3	PMDRBO	20-25%	Mousticare® (spray)

Les avis divergent quant à l'utilisation des répulsifs cutanés chez les enfants : en France, l'Agence Nationale pour la Sécurité du Médicament (ANSM) recommande de ne pas utiliser un répulsif cutané chez l'enfant de moins 30 mois, en raison du manque de données toxicologiques. Cependant, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) juge qu'il ne faut pas proscrire totalement cette utilisation chez les enfants si le risque de contracter une maladie à transmission vectorielle est important.

L'HCSP préconise donc l'utilisation d'un répulsif dès l'âge de 2 mois comme le suggère Centers for Disease Control and Prevention des Etats Unis.

Le Groupe de pédiatrie Tropicale de la Société Française de Pédiatrie estime quant à lui que l'utilisation d'un répulsif cutané n'est restreinte que chez les nourrissons de moins de 6 mois, du fait de l'immaturation de la barrière hémato-encéphalique.

Dans tous les cas, il est nécessaire de tenir compte de la balance bénéfique/risque et de « prendre en compte la large supériorité du risque maladie sur le risque toxicité des produits répulsifs et/ou insecticides » comme le préconise les recommandations sanitaires pour les voyageurs (30).

Chez les femmes enceintes et les enfants, les concentrations et le nombre d'application doivent être adaptés et il faut respecter les précautions d'emploi et les contre-indications.

1.2 Les moustiquaires imprégnées d'insecticides :

Les moustiquaires imprégnées restent la meilleure protection contre les moustiques à condition qu'elles soient intactes, avec des mailles fines et bien posées (soit en touchant le sol soit bordées sous le matelas). L'insecticide apporte, en plus de la barrière mécanique que constitue la moustiquaire, une barrière chimique qui renforce son effet protecteur.

Elles constituent un moyen de prévention simple et assurent une protection individuelle du fait de leur effet insectifuge (qui repousse l'insecte) et insecticide (qui tue l'insecte) (30).

Le voyageur pourra utiliser soit une moustiquaire déjà imprégnée, soit une moustiquaire à imprégnée à l'aide de kits disponibles dans le commerce et en pharmacie.

La rémanence des produits est d'environ six mois.

Le problème éventuel posé par ce type de moustiquaires est la faible proportion de réimprégnation. Cependant, il existe aujourd'hui grâce aux nouvelles technologies, des moustiquaires de lit imprégnées de longue durée (MILD), obtenues en incorporant l'insecticide par fusion dans une fibre textile en polyéthylène lors de la fabrication.

Ces moustiquaires ont l'avantage d'avoir une rémanence de plusieurs années (environ 3 ans) et de résister à une vingtaine de lavages.

Les insecticides utilisés pour imprégner ces moustiquaires longues durées sont la perméthrine (Olyset Net®) et la deltaméthrine (Permanet®). Ces deux molécules sont les substances actives les plus souvent employées (33).

Il existe quatre classes d'insecticides : les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates et les pyréthriinoïdes. Seule la classe des pyréthriinoïdes est employée pour l'imprégnation des moustiquaires en raison de sa rapidité d'action, de son effet excitorépulsif, des faibles doses d'utilisation et de son innocuité vis-à-vis de l'homme (33). Cette classe d'insecticides est peu absorbée par la peau et rapidement métabolisée en dérivés non toxiques.

Tableau V : Liste de moustiquaires pré-imprégnées d'insecticide selon le BEH de 2013 (14)

Substance active	Nom commercial
Deltaméthrine	Mosquito-Nilo-Vital-Net®
	Cinq sur Cinq Tropic®, moustiquaire imprégnée
	Treck® Moustiquaire imprégnée longue durée
	Totem® Moustiquaire imprégnée longue durée
	Cabin® Moustiquaire imprégnée longue durée
	Permanet®
Perméthrine	Moskitul®
	Moustiquaire Hamaca®
	Moustiquaire Bangla® imprégnée

A noter que la deltaméthrine fait l'objet d'une interdiction de mise sur le marché depuis le 1 avril 2014 selon le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire du 3 juin 2014. En conséquence, les moustiquaires imprégnées avec ce composant ne sont plus autorisées.

Les recommandations liées à l'utilisation des moustiquaires imprégnées sont les suivantes (30) :

- L'ouverture des emballages des produits imprégnés ou l'imprégnation manuelle doivent être effectuées dans un endroit aéré, il existe un risque d'irritation pulmonaire ou oculaire.
- L'utilisation des moustiquaires doit être privilégiée avant l'âge de la marche

L'OMS considère les moustiquaires imprégnées comme un des outils majeurs pour lutter contre le paludisme au niveau communautaire. Une notice explicative intitulée : « Guide pour le traitement et l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide » est mise à disposition par l'OMS, pour les utilisateurs (34).

1.3 Vêtements et tissus imprégnés d'insecticides :

Il est recommandé de porter des vêtements longs et amples recouvrant le maximum de surface corporel dès le coucher du soleil. Sur les parties découvertes, un répulsif anti-moustique doit être appliqué.

Les vêtements peuvent être imprégnés soit par pulvérisation (spray) soit par trempage avec une solution de perméthrine. Il existe également aujourd'hui des vêtements pré-imprégnés à la perméthrine.

La pulvérisation se fait sur la partie externe des vêtements, une seule application est efficace plusieurs semaines et résiste à plusieurs lavages (33).

Les insecticides absorbés dans les fibres des tissus s'évaporent très lentement et confèrent une rémanence et une protection à long terme.

Tableau VI : Liste des insecticides pour l'imprégnation des vêtements, tissus ou moustiquaires selon le BEH de 2013 (14)

Substance active	Nom commercial	Présentation	Indications
Perméthrine	Biovectrol [®] , Tissus	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Cinq sur Cinq Tropic [®] , spray Vêtements	Vaporisateur	Vêtements
	Insect Ecran [®] , Vêtements spray	Vaporisateur	Vêtements
	Insect Ecran [®] concentré insecticide, Trempage tissus	Solution à diluer	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Lotion anti-moustiques, vêtements/tissus Manouka [®]	Vaporisateur	Vêtements, tissus
	Lotion insecticide anti-insectes, vêtements-tissus, Steripan [®]	Vaporisateur	Vêtements, tissus
	Moskito Guard [®] spray vêtements	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Mousti 6 semaines, Tracy [®]	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Mousticologne [®] spray tissus	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Moustifluid [®] , Lotion tissus et vêtements	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Parazeet [®] Spécial Tissus	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Repel Insect [®] , vaporisateur vêtements	Vaporisateur	Vêtements
	Repel Insect [®] , Spécial trempage vêtements et voilages	Solution à diluer	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Skitostop [®] spray Anti-insectes pour tissus	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	W2000 [®] Barrage aux insectes	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
Bifenthrine	Bixan 3CS [®]	Flacon pressurisé	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Moustidose [®] , spray tissus	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
Deltaméthrine	Cinq sur Cinq Tropic [®] , Kit d'imprégnation pour moustiquaire	Solution à diluer	Moustiquaires

A noter, les produits contenant de la bifenthrine sont interdits de commercialisation depuis le 1 mai 2013 et d'utilisation depuis le 1 novembre 2013. Le produit Cinq sur Cinq Tropic[®] Kit d'imprégnation pour moustiquaire contenant de la deltaméthrine est interdit de mise sur le marché depuis le 1 avril 2014 selon le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire du 3 juin 2014.

1.4 Autres mesures de protection :

D'autres moyens de protection peuvent être associés à ceux détaillés précédemment (30) :

- Diffuseurs électriques avec tablette ou flacon de liquide à l'intérieur des habitations
- Serpentins fumigènes à l'extérieur des habitations
- Grillage anti-moustique au niveau des fenêtres et des portes
- Air conditionné ou climatisation : réduit l'agressivité des moustiques mais ne les empêchent pas de piquer.

A contrario, il est déconseillé d'utiliser certains produits comme les bracelets anti-insectes, les appareils sonores à ultrasons et la vitamine B1 per os à haute dose qui se révèlent être peu efficaces voire complètement inefficaces.

Tableau VII : Efficacité relative des moyens de prévention disponibles contre les piqûres de moustiques selon le BEH de 2013 (14)

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

1.5 Résistance des vecteurs aux insecticides :

Les phénomènes de résistance sont inévitables quand un insecticide est utilisé de façon intense, à grande échelle et pendant une période prolongée.

Ce fut notamment le cas lors de la campagne de déoustication lancée en 1955 par l'OMS pour éradiquer le paludisme. Basée sur la pulvérisation de DDT puis d'autres insecticides à effet rémanent dans les habitations, cette campagne s'est soldée par un échec quelques années plus tard et a conduit à l'apparition de résistance.

L'utilisation dans l'agriculture, pour la protection des cultures de coton ou de riz, d'un grand nombre de composés chimiques différents à quant à lui conduit à l'apparition de résistances multiples des vecteurs.

Ces phénomènes affectent directement le contrôle des maladies à transmission vectorielle et porte atteinte au programme de lutte antipaludique mis en place.

Actuellement, le problème se pose pour une classe d'insecticides en particuliers : les pyréthriinoïdes. Leur utilisation s'est largement répandue au cours de ces dix dernières années pour l'imprégnation des moustiquaires et pour la pulvérisation intradomiciliaire à effet rémanent. Cela engendre une forte dépendance vis-à-vis de ces molécules et conduit à la résistance des vecteurs du fait de la pression sélective exercée sur les gènes de résistance.

C'est en Inde et en Afrique subsaharienne (64 pays concernés) que l'émergence de ces résistances est la plus préoccupante (35).

On distingue différents mécanismes de résistances (35) :

- une résistance métabolique : les systèmes enzymatiques de détoxification (estérases, oxydases ou glutathion-S-transférase) dirigés contre l'insecticide sont modifiés ou renforcés ce qui entraîne une détoxification plus rapide de ce dernier, celui-ci ne pouvant plus atteindre sa cible.
- une résistance du site ciblé : le site est altéré et la liaison insecticide-cible ne peut plus se faire.

La cible des insecticides organophosphorés et des carbamates est l'acétylcholinestérase dans les synapses nerveuses et celle des insecticides organochlorés et des pyréthriinoïdes sont les canaux sodiques voltage-dépendants. Une modification d'un ou plusieurs acides aminés au niveau du site entraîne une baisse de l'efficacité de l'insecticide voir une inefficacité du produit.

Il existe également des phénomènes de résistance croisée. Cela concerne généralement des insecticides ayant le même mode d'action. C'est le cas notamment des pyréthrinoïdes et du DDT, le mécanisme à l'origine de cette résistance croisée étant une mutation du gène *kdr*.

De nouvelles stratégies doivent donc être envisagées pour maîtriser ces résistances dans les zones d'endémie (35), parmi lesquelles on retrouve :

- la rotation d'insecticides : utiliser différents types d'insecticides qui ont des modes d'action différents et dont l'utilisation se fait en alternance d'une année sur l'autre
- les combinaisons d'interventions : associer les moustiquaires imprégnées et les pulvérisations intradomiciliaires à effet rémanent
- la pulvérisation en mosaïque : changer d'insecticide d'une zone à l'autre
- la mise au point de nouveaux insecticides : mélanger au sein d'une même formule deux classes d'insecticides ou découvrir une nouvelle molécule

Il est également possible d'adapter le choix de l'insecticide en fonction des résultats obtenus lors des tests de résistance.

Une surveillance accrue, une amélioration des connaissances et un suivi de ces résistances sont également indispensables pour pouvoir les maîtriser.

2) CHIMIOPROPHYLAXIE :

2.1 Principe :

La chimioprophylaxie est un traitement préventif basé sur la prise d'un médicament.

L'objectif de ce traitement est de prévenir les accès de primo invasion (phase cliniquement visible) à *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax* et *P. ovale*. Cependant, elle n'empêche ni l'infestation ni les rechutes tardives des 2 derniers parasites.

Elle dépend selon le BEH (14) :

- du pays visité (voire de la région du pays visité)
- de la saison à laquelle s'effectue le voyage
- de la durée et des circonstances du séjour
- de l'intensité de la transmission
- de l'âge et du poids du voyageur
- des antécédents médicaux personnels
- des contre-indications médicales
- d'une possible interaction avec d'autres médicaments
- d'une précédente intolérance à un antipaludique
- d'une grossesse en cours ou envisagée
- des capacités financières du voyageur

Les antipaludiques ne sont délivrés que sur prescription d'un médecin. Le traitement commence la plupart du temps la veille du départ et perdure pendant toute la durée du séjour. De plus, la prophylaxie doit être poursuivie lors de la sortie de la zone impaludée. La prise s'effectue de préférence pendant les repas.

La prise ou non d'une chimioprophylaxie va dépendre de la durée du séjour et de la zone visitée :

- Court séjour (inférieur à sept jours : durée minimum d'incubation à *P. falciparum*) :
 - Zone à faible risque : la chimioprophylaxie est facultative à condition de respecter les mesures de protection antivectorielle et d'être en mesure de consulter en urgence en cas de fièvre dans les mois qui suivent le retour.
 - Zone à risque élevé : la chimioprophylaxie est indispensable
- Séjour prolongé (supérieur à sept jours) : la chimioprophylaxie est indispensable

2.2 Antipaludiques prophylactiques utilisés en France :

La chimioprophylaxie utilisée en France fait appel à 5 antipaludiques délivrés sur prescription médicale. Ils peuvent être classés en fonction de leur mode d'action :

2.2.1 Les inhibiteurs de l'hémoglobine :

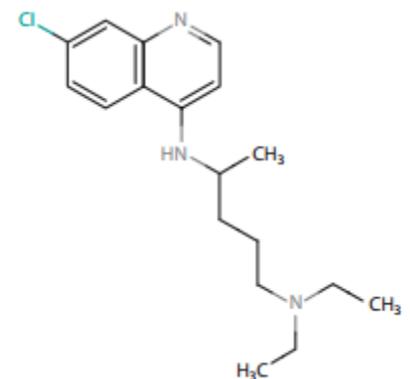
LA CHLOROQUINE (Nivaquine® 100mg, 300mg ou Nivaquine® 25mg/5mL sirop) (36) :

La chloroquine est la molécule la plus ancienne, il s'agit d'un amino-4-quinoléine synthétique apparu après la seconde guerre mondiale.

Elle est rapidement devenue l'antipaludique de référence du fait de son efficacité, sa rapidité d'action et son prix. Cependant, son utilisation en première intention est aujourd'hui très restreinte du fait de l'émergence de résistance dans la quasi-totalité des zones d'endémie.

Cette molécule traverse la membrane de l'érythrocyte puis celle du *Plasmodium* et s'accumulent dans la vacuole nutritive parasitaire en suivant le gradient de pH. Une fois dans celle-ci, la chloroquine est protonée et ne peut plus traversée librement la membrane vacuolaire.

La chloroquine s'accumule alors dans la vacuole et empêche la cristallisation de l'hème (produit issu de la dégradation de l'hémoglobine) en hémozoïne, processus qui normalement protège le parasite de la toxicité de l'hème, entraînant une accumulation de cette molécule néfaste pour le parasite.



- Caractéristiques :

Pic plasmatique	2 à 6 heures après administration
Liaison aux protéines plasmatiques	50%
Métabolisation	Le principal métabolite est la déséthylchloroquine
Élimination	Essentiellement urinaire, 70% sous forme inchangée
Demi-vie	10 à 30 jours

- Indication et posologie :

Elle est indiquée dans la prophylaxie en zone 1 dite chloroquino-sensible : un comprimé de 100mg par jour chez un adulte de poids ≥ 50 kg et 1.5mg/kg/j pour une personne faisant moins de 50kg et chez les enfants de plus de 8 ans.

La chloroquine convient aux patients de tout âge et peut être donnée aux femmes enceintes.

- Schéma de prise :

La prise est à débiter la veille ou le jour d'arrivée dans la zone à risque et doit se poursuivre quatre semaines après avoir quitté cette zone.

- Effets indésirables :

Elle est en général bien tolérée. De plus, en prenant ce médicament avec des aliments, on peut réduire la fréquence de certains effets indésirables bénins comme les nausées et les céphalées.

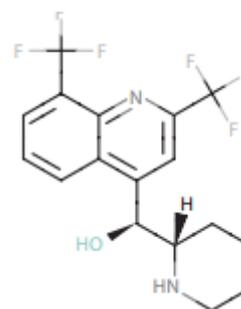
Cependant, des effets toxiques pour la rétine peuvent survenir après la prise quotidienne de chloroquine pendant une longue période (prophylaxie continue). Cela reste extrêmement rare quand la chloroquine est prise sur une courte période.

La chloroquine est donc contre-indiquée en cas de rétinopathies. Un bilan ophtalmologique est nécessaire avant le départ en cas de prise à long terme.

LA MEFLOQUINE (Lariam® 250mg) (37) :

La méfloquine est un 4-quinoléine-méthanol.

Elle agit de façon similaire à la chloroquine en inhibant la digestion de l'hémoglobine dans la vacuole du parasite.



- Caractéristiques :

Pic plasmatique	6 à 24 heures après administration (moyenne : 17 heures)
Liaison aux protéines plasmatiques	98%
Métabolisation	Le principal métabolite est l'acide 2,8-bis-trifluorométhyl-4-quinoline carboxylique
Élimination	Principalement dans la bile et les selles
Demi-vie	2 à 4 semaines (moyenne : 3 semaines)

- Indication et posologie :

Elle est indiquée dans la prophylaxie du paludisme en zone 3 chloroquinorésistante : un comprimé de 250mg une fois par semaine pour une personne de plus de 45 kg.

Chez l'enfant de plus de 15kg, la posologie est de 5mg/kg/semaine.

Chez la femme enceinte, la méfloquine peut être prescrite en cas de de séjour inévitable dans un pays du groupe 3.

- Schéma de prise :

La première prise est à débiter 10 jours avant le départ puis une deuxième prise est à prendre trois jours avant le voyage pour s'assurer d'une bonne tolérance et elle doit se poursuivre 3 semaines après le retour de la zone impaludée.

- Effets indésirables :

Des effets indésirables peuvent survenir jusqu'à plusieurs semaines après l'arrêt du traitement (demi-vie longue : 15 à 22 jours) avec cette molécule : céphalées, vertiges, nausées, palpitation, troubles de rythme cardiaque mais également des troubles neuropsychiatriques type syndrome dépressif, anxiété, confusion mentale, agitation voire idées suicidaires.

L'apparition d'un de ces signes doit conduire à l'interruption immédiate de la prophylaxie.

Ces effets sont en général dose-dépendants et favorisés par la prise d'alcool.

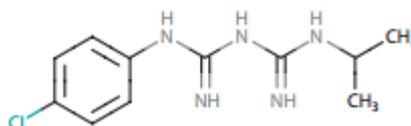
- Autres :

Cette molécule est donc contre-indiquée chez les personnes ayant des antécédents de convulsion, de dépression, de troubles psychiatriques et en cas de traitement concomitant avec l'acide valproïque et avec de l'halofantrine.

2.2.2 Les inhibiteurs des acides nucléiques :

LE PROGUANIL (36) :

Le proguanil est un biguanide synthétique et une prodrogue métabolisée dans l'organisme par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP2C19 et du cytochrome P450 en son métabolite actif : le cycloguanil.



Le cycloguanil inhibe la dihydrofolate réductase du parasite, ce qui conduit à l'interruption de sa réplication par inhibition de la synthèse des acides nucléiques.

Le proguanil est administré sous forme de chlorhydrate soit en association avec la chloroquine soit avec l'atovaquone. Il n'est jamais utilisé seul car des résistances peuvent se manifester très rapidement.

- Caractéristiques :

Pic plasmatique	3 à 4 heures après administration
Liaison aux protéines plasmatiques	75%
Métabolisation	Le chlorhydrate de proguanil est partiellement métabolisé au niveau hépatique en cycloguanil et en 4-chlorophénylbiguanide
Élimination	Fèces et urine
Demi-vie	12 à 15 heures

Association proguanil et chloroquine (Savarine®) :

- Indication et posologie :

Cette association est indiquée dans la prophylaxie du paludisme en zone 2 de chloroquinorésistance.

Ce médicament peut être utilisé chez la femme enceinte.

A noter que la Savarine® n'existe pas dans un conditionnement adapté à l'enfant.

- Schéma de prise :

Deux schémas s'offrent aux voyageurs :

- Premier choix : un comprimé par jour de Nivaquine® 100 (chloroquine) et deux comprimés de Paludrine® 100 (proguanil) en une seule prise au cours du repas.
- Deuxième choix : un comprimé par jour de Savarine® pour une personne de plus de 15 ans de poids supérieur à 50kg, après un repas.

L'enfant est obligé de suivre le schéma de prise numéro 1, avec une dose de chloroquine et de proguanil adaptée (respectivement 1.5mg/kg/j et 3mg/kg/j).

Quel que soit le schéma choisi, la prise est à débiter le jour de l'arrivée dans la zone à risque et doit se poursuivre quatre semaines après avoir quitté cette zone.

- Effets indésirables :

Les effets indésirables pouvant survenir sont les suivants :

- liés au proguanil : intolérance gastrique passagère, aphtes...
- liés à la chloroquine : céphalées, prurit...

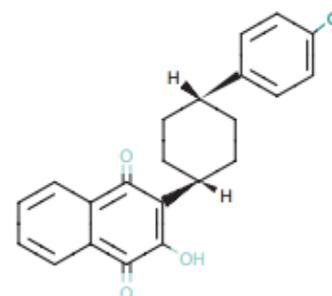
- Autres :

A noter qu'il existe une interaction médicamenteuse entre le proguanil et les anticoagulants oraux, pouvant conduire à une augmentation de l'effet de l'anticoagulant et donc du risque hémorragique. Dans ce cas, la posologie de l'anticoagulant doit être adaptée et une surveillance plus fréquente de l'INR doit être effectuée.

2.2.3 Les inhibiteurs du cytochrome bc :

L'ATOVAQUONE (36) :

L'atovaquone seule agit en inhibant le transport des électrons au niveau du complexe cytochrome bc1 dans la chaîne respiratoire mitochondriale du parasite. Cette inhibition entraînerait une diminution de la synthèse d'ATP et donc de l'énergie nécessaire au parasite.



Ce mécanisme d'action a un impact thérapeutique limité car le parasite développe rapidement des mécanismes de résistance.

Cependant, en associant l'atovaquone au proguanil, on observe une synergie d'action, le proguanil augmentant l'effet de l'atovaquone au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale.

- Caractéristiques :

Pic plasmatique	Absorption lente augmentée par un repas riche en graisse
Liaison aux protéines plasmatiques	99%
Métabolisation	Aucun métabolisme n'a été mis en évidence
Elimination	Principalement hépatique et biliaire sous forme inchangée
Demi-vie	2 à 3 jours chez l'adulte, 1 à 2 jours chez l'enfant

Association atovaquone et proguanil (Malarone®) (38) :

- Indication et posologie :

L'indication de cette association est la suivante : la prophylaxie du paludisme en zone de chloroquinorésistance 2 et 3 : pour les personnes de plus de 40kg, un comprimé par jour de Malarone® 250/100mg et pour les personnes de poids compris entre 11 et 40kg, un comprimé par 10kg et par jour de Malarone® 62.5/25mg.

Chez la femme enceinte, la Malarone® n'est pas indiquée sauf si les autres molécules à utiliser en priorité sont contre-indiquées et que le séjour en zone impaludée est nécessaire.

- Schéma de prise :

La prise débute le jour de l'arrivée dans la zone à risque et se poursuit une semaine après la sortie de cette zone. En effet, ce médicament a notamment une activité contre le stade hépatique du parasite *P. falciparum* permettant l'arrêt précoce du traitement.

Cependant, cette association est inefficace contre les stades latents entraînant les phénomènes de reviviscence rencontrés chez *P. vivax* et *P. ovale*.

Elle doit être administrée de préférence avec un repas riche en graisse (augmente l'absorption de l'atovaquone), à la même heure chaque jour.

La prise de la Malarone® en continue ne doit pas excéder 3 mois en raison d'un recul insuffisant sur les effets à long terme.

- Effets indésirables :

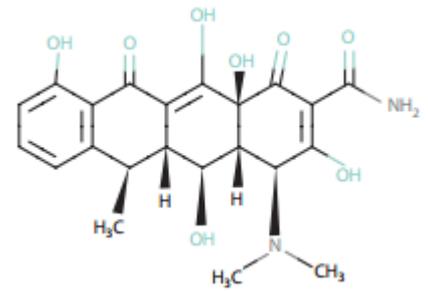
Ce médicament est en général bien toléré. Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs.

A noter que depuis quelques mois, plusieurs génériques de la Malarone® 250mg/100mg et de la Malarone® 62,5mg/25mg Enfants sont commercialisés. L'avantage de ces génériques est le prix de vente qui est nettement inférieur.

2.2.4 Les inhibiteurs de la synthèse des protéines parasitaires :

LA DOXYCYCLINE (Doxypalu® 50, 100mg ou Granudoxy® Gé 100mg ou Doxy® Gé 50, 100mg) (36) :

La doxycycline est un antibiotique de la famille des tétracyclines qui inhibe la synthèse des protéines par le parasite.



- Caractéristiques :

Pic plasmatique	2 à 4 heures après administration
Liaison aux protéines plasmatiques	83 à 93%
Métabolisation	/
Élimination	Concentration dans la bile puis élimination en 3 jours, 40% urinaire et 32% fécale.
Demi-vie	16 à 22 heures

- Indication et posologie :

L'indication de cette molécule est la suivante : la prévention du paludisme dans les pays du groupe 3 lorsqu'il existe des résistances à la méfloquine ou en cas de contre-indication de cette dernière. La posologie est de 100mg/j chez l'adulte et 1.5mg/kg/j chez l'enfant de plus de 8 ans.

La doxycycline est déconseillée le premier trimestre de la grossesse, contre-indiquée à partir de deuxième trimestre (elle gêne la calcification du squelette chez le fœtus et peut provoquer une hypoplasie irréversible de l'émail dentaire) et est également contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans.

- Schéma de prise :

La prise commence la veille du départ et se poursuit 4 semaines après le retour de la zone à risque.

L'observance thérapeutique est impérative compte tenu de la demi-vie courte de la molécule.

- Effets indésirables :

L'irritation gastro-intestinale est courante, le médicament ne doit donc pas être pris en position allongée ou juste avant le coucher, il doit être administré avec une quantité d'eau suffisante. Les produits laitiers sont à éviter car ils diminuent la résorption de la molécule.

La doxycycline est photosensibilisante, une vigilance particulière s'impose pour se protéger des rayons UV (crème solaire haute protection, vêtements couvrants).

- Autres :

La prise concomitante d'anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, d'anticoagulants oraux, de topiques gastro-intestinaux ou de Fer doit se faire avec prudence et la prise concomitante de rétinoïdes par voie orale est contre-indiquée.

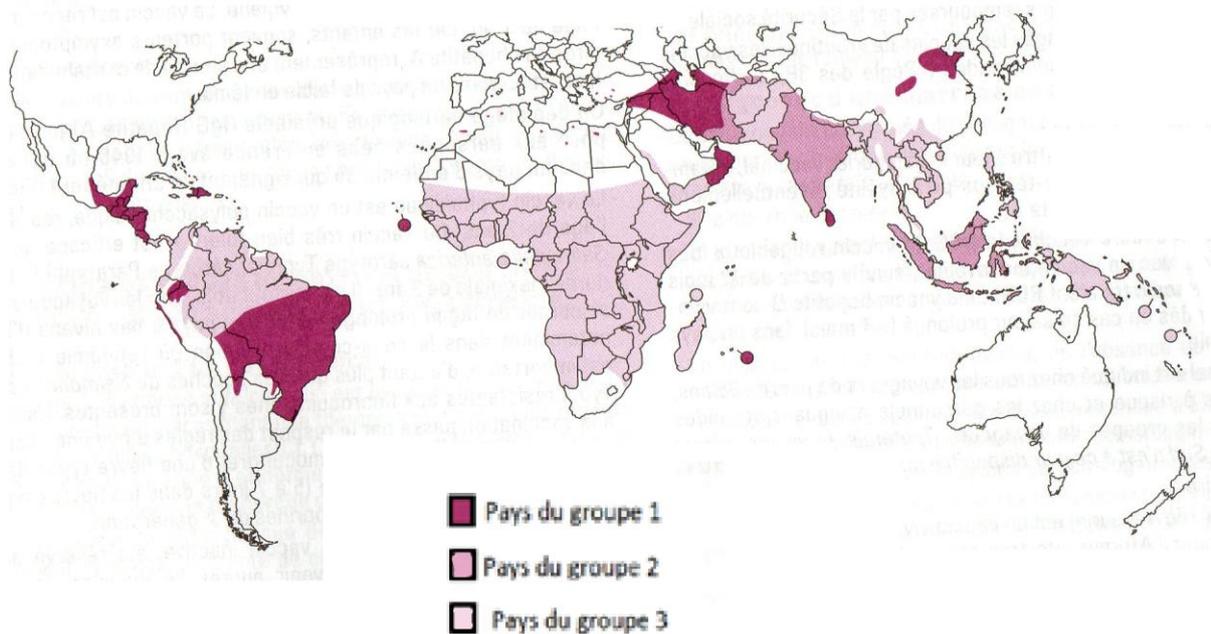
A noter qu'en France, les médicaments dont la substance active est la doxycycline et dont l'indication est « la prévention du paludisme » ne sont pas remboursés par l'Assurance maladie.

2.3 Chimioprophylaxie selon les zones :

Les régions impaludées du monde sont classées en trois groupes selon le niveau de chloroquinorésistance et/ou de multirésistance (14). Cette classification a des conséquences sur la prophylaxie du paludisme.

La résistance est définie comme la persistance ou la réapparition de la parasitémie.

Figure n°21 : Répartition des zones de résistance de *P. falciparum* selon l'E. Pilly de 2014 (39)



2.3.1 Pays du groupe 0 :

Il s'agit de pays où il n'y a pas de paludisme, une chimioprophylaxie n'est donc pas nécessaire.

Le Maroc et le Turkménistan ont rejoint ce groupe de pays indemnes en 2010, après les Emirats Arabes Unis en 2007.

2.3.2 Zones de transmission sporadique :

Il s'agit de pays où la transmission est faible et limitée. Une chimioprophylaxie n'est pas nécessaire à condition d'utiliser des mesures de protection anti-moustique et de pouvoir consulter dans les mois qui suivent le retour en cas de fièvre inexplicée.

2.3.3 Pays du groupe 1 :

Il s'agit de pays où le risque de paludisme existe mais où il n'y a pas de résistance à la chloroquine.

Le médicament utilisé en première intention dans ces pays est la chloroquine.

Pays du groupe 1 = Pas de chloroquinorésistance	Nord-Ouest de l'Argentine, Belize, Bolivie, Nord-Est de la Chine, Costa Rica, Guatemala, Haïti, Honduras, Iran, Nord de l'Irak, Kingston (Jamaïque), Yucatan (Mexique), Nicaragua, Ouest du Panama, Est du Paraguay, Pérou, République dominicaine, Salvador, Venezuela, île de Socotra (Yémen)
Médicaments	Nivaquine® (chloroquine) 100mg
Posologie	1 cpr par jour
Prise	Temps du séjour + 4 semaines après le retour
Contre-indications (CI)	Rétinopathie
Interactions	- Topiques gastro-intestinaux : 2 heures d'intervalle entre les 2 médicaments - Ciclosporine : adaptation de la posologie, dosage de la ciclosporine et surveillance rénale
Avantages	Utilisation par les adultes, les femmes enceintes et les enfants quel que soit l'âge
Inconvénients	Chloroquinorésistance signalée dans la plupart des régions impaludées Prurit chez certaines personnes Prise quotidienne
Remarques	Prise en fin de petit déjeuner Remboursable à 65%

*cpr : comprimé

2.3.4 Pays du groupe 2 :

Il s'agit de pays où les souches sont résistantes à la chloroquine mais pas aux autres antipaludiques.

Les médicaments à prendre sont soit l'association chloroquine-proguanil soit l'association atovaquone-proguanil.

Pays du groupe 2 = chloroquinorésistance	Colombie, Inde, Terai (Népal), Sri Lanka, Tadjikistan	
Médicaments	Savarine® (chloroquine/proguanil) ou Paludrine® (proguanil) 100mg + Nivaquine® (chloroquine) 100mg	Malarone® (atovaquone/proguanil) 250/100mg
Posologie	1 cpr par jour ou 1 cpr de chloroquine + 2 cpr proguanil	1 cpr par jour
Prise	Temps du séjour + 4 semaines après le retour	Temps du séjour + 1 semaine après le retour
Contre- indications (CI)	Rétinopathie, hypersensibilité à l'un des composants	Insuffisance rénale sévère, hypersensibilité à l'un des composants
Interactions	- Topiques gastro-intestinaux : 2 heures d'intervalle entre les 2 médicaments - Ciclosporine : adaptation de la posologie, dosage de la ciclosporine et surveillance rénale - Anticoagulants oraux : adaptation éventuelle de la posologie, surveillance INR	- Rifampicine, rifabutine : association déconseillée, diminution du taux d'atovaquone - Anticoagulants oraux : adaptation éventuelle de la posologie, surveillance INR - Métoprolol, tétracycline : surveillance étroite, diminution du taux plasmatique d'atovaquone
Avantages	Utilisation chez la femme enceinte possible Moindre cout	La prise doit se poursuivre que 7 jours après le retour Très bien toléré, peu d'effets indésirables Forme pédiatrique disponible
Inconvénients	Prise quotidienne Pas de forme pédiatrique adaptée	Coût élevé (sauf génériques) Prise quotidienne
Remarques	Prise en fin de petit déjeuner et à heure fixe Remboursable à 65%	Prise avec un repas ou une boisson lactée à heure fixe Ne pas excéder 3 mois de ttt Non remboursée Pas indiquée chez la femme enceinte sauf si nécessaire

*cpr : comprimé *ttt : traitement

2.3.5 Pays du groupe 3 :

Il s'agit de pays où les souches sont résistantes à la chloroquine ainsi qu'à d'autres antipaludiques (proguanil et parfois méfloquine).

Les médicaments à prendre dans ces pays sont soit la méfloquine soit l'association atovaquone-proguanil soit la doxycycline.

Pays du groupe 3 = chloroquinorésistance et multirésistances		Afghanistan, Nord-Est de l’Afrique du Sud, Amazonie, Angola, Sud et Ouest de l’Arabie Saoudite, Bangladesh, Bénin, Bhoutan, Botswana, Burkina Faso, Burundi, Cambodge, Cameroun, Yunnan et Hainan (Chine), Comores, Congo, Côte d’Ivoire, Djibouti, Erythrée, Ethiopie, Gabon, Gambie, Ghana, Guinée, Guinée-Bissau, Guinée équatoriale, Guyana, fleuves frontaliers de la Guyane, Nord-Est de l’Inde, Indonésie (sauf Bali), Sud-Est de l’Iran, Kenya, Laos, Libéria, Madagascar, Malaisie, Malawi, Mali, Mauritanie, Mayotte, Mozambique, Myanmar, Namibie, Niger, Nigéria, Ouganda, Pakistan, Est du Panama, Papouasie-Nouvelle Guinée, Philippines, République centrafricaine, Rwanda, Salomon, Sao Tomé et Príncipe, Sénégal, Sierra Leone, Somalie, Soudan, Sud Soudan, Surinam, Swaziland, Tanzanie, Tchad, zones frontalières de la Thaïlande, Timor Leste, Togo, Vanuatu, Vietnam (sauf côtes et deltas), Yémen, Zambie, Zimbabwe	
Médicaments	Malarone® (atovaquone/proguanil) 250/100mg	Lariam® (méfloquine) 250mg	Doxypalu® ou Granudoxy Gé® (doxycycline) 100mg
Posologie	1 cpr par jour	1 cpr par semaine	1 cpr par jour
Prise	Temps du séjour + 1 semaine après le retour	1 ^{ère} prise : 10 jours avant le départ, temps du séjour + 3 semaines après le retour	Temps du séjour + 4 semaines après le retour
Contre- indications (CI)	Insuffisance rénale sévère, hypersensibilité à l’un des composants	Antécédents de convulsions, dépressions, troubles psychiatriques, insuffisance hépatique sévère	Enfant de moins de 8 ans Femme enceinte et allaitante
Interactions	- Rifampicine, rifabutine : association déconseillée, diminution du taux plasmatique d’atovaquone - Anticoagulants oraux : adaptation éventuelle de la posologie, surveillance INR - Métoprolol, tétracycline : surveillance étroite, diminution du taux plasmatique d’atovaquone	- Acide valproïque : CI, crise d’épilepsie - Halofantrine : CI, allongement de l’intervalle QTC	- Rétinoïdes : CI, hypertension intracrânienne - Anticoagulants oraux : adaptation éventuelle de la posologie, surveillance INR - Topiques gastro-intestinaux, Fer : 2 heures d’intervalle entre les 2 - Phénobarbital : baisse de la concentration de doxycycline, surveillance, adaptation posologique de la doxycycline
Avantages	La prise doit se poursuivre que 7 jours après le retour Très bien toléré, peu d’effets indésirables Forme pédiatrique disponible	Prise hebdomadaire (demi-vie longue) Utilisation chez la femme enceinte	Bonne tolérance Moindre coût Pas de résistance
Inconvénients	Coût élevé (sauf génériques) Prise quotidienne	Effets indésirables parfois sévères et notamment des troubles neurosensoriels et psychiatriques Résistance en Asie	Photosensibilisation Importance de l’observance Prise quotidienne CI chez les femmes enceintes, allaitantes et les enfants < 8 ans
Remarques	Prise avec un repas ou une boisson lactée à heure fixe Ne pas excéder 3 mois de ttt Non remboursée Pas indiquée chez la femme enceinte sauf si nécessaire	Prise au cours du repas Non remboursé	Prise au repas du soir, au moins 1 heure avant le coucher Protection solaire Non remboursés

*cpr : comprimé *ttt : traitement

2.4 Cas particuliers :

2.4.1 Séjour de longue durée :

La prévention du paludisme chez les personnes voyageant ou séjournant longtemps à l'étranger soulève plusieurs problèmes. Elle doit faire l'objet d'une information approfondie en insistant sur les mesures de protection antivectorielle.

Les recommandations générales lors d'un séjour de longue durée sont les suivantes : lors du premier séjour en zone impaludée la chimioprophylaxie devrait être poursuivie pendant les six premiers mois. En pratique, la prise en continue d'un médicament pose des problèmes d'observance, d'innocuité à long terme et la plupart du temps ne dépasse pas les trois premiers mois.

La chimioprophylaxie pour ce type de séjour doit donc être modulée avec les médecins locaux et peut être envisagée de façon intermittente pendant la saison des pluies ou lors de déplacements en zones rurales (14).

Le recours à un traitement présomptif constitue une autre possibilité.

2.4.2 Traitement de réserve :

La majorité des voyageurs qui se rendent dans une ville ou une région importante auront facilement accès à des soins en cas de suspicion de paludisme.

Cependant, une minorité de personnes se rendent dans des lieux isolés et reculés où une prise en charge médicale n'est pas envisageable. C'est donc pour ces voyageurs qu'un traitement de réserve s'impose, la personne s'auto-administrera alors un antipaludique si des symptômes apparaissent.

Un traitement antipaludique sans avis médical pendant le séjour doit rester exceptionnel et n'est autorisé qu'en l'absence d'une prise en charge adaptée sur place dans les plus brefs délais (12 heures suivant l'apparition de la fièvre) (14).

Ce traitement de réserve doit faire l'objet d'une consultation médicale avant le départ. Le médecin doit expliquer clairement et précisément comment reconnaître les symptômes, les modalités de prise du traitement, les effets indésirables et la possibilité d'un échec thérapeutique.

Les voyageurs qui emportent des médicaments de réserve doivent suivre les principes suivants :

- Consulter dès que possible un médecin si une fièvre inexplicquée survient plus de huit jours après l'arrivée en zone d'endémie
- Si la prise en charge par un médecin est impossible, le traitement de réserve doit être débuté dans les 24 heures qui suivent l'apparition de la fièvre
- Les médicaments utilisés pour le traitement d'urgence doivent être différents de ceux utilisés en chimioprophylaxie. En effet, la prise de la même molécule pourrait entraîner un risque de toxicité et d'une diminution de l'efficacité.
- Des effets indésirables peuvent survenir (nausées, vomissements, diarrhées...). Pour minimiser ces effets, il est d'abord conseillé au voyageur d'abaisser la fièvre à l'aide d'antipyrétiques. Les vomissements et les diarrhées peuvent conduire à une baisse de l'efficacité du traitement de réserve voire à un échec de celui-ci.
Si le malade vomit dans les 30 minutes qui suivent la prise du médicament, une deuxième dose doit être administrée.
- Une fois le traitement de réserve terminé, une prophylaxie antipaludique peut être reprise. En général, il s'écoule une semaine entre la première prise du traitement de réserve et celle de la prophylaxie.

Le médicament utilisé dans le traitement de réserve n'est pas choisi au hasard, il dépend de la prophylaxie prise par le voyageur lors de son séjour et du groupe auquel appartient la zone visitée.

Les seules restrictions à l'usage d'un traitement présomptif sont les suivantes : l'enfant et une fois que le voyageur est rentré dans son pays d'origine.

En raison du risque de contrefaçon, le recours à une spécialité achetée hors de France risque de ne pas être adapté au traitement de réserve.

Tableau VIII : Traitements curatifs antipaludiques présomptifs envisageables chez l'adulte selon le BEH de 2013 (14)

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

* Cp = comprimé.
** À prescription hospitalière.

3) RESISTANCE AUX ANTIPALUDIQUES :

La résistance aux antipaludiques est définie par l'OMS comme : « l'aptitude d'une souche parasitaire à survivre ou à se multiplier malgré l'administration et l'absorption d'un médicament donné à doses égales ou supérieures à celles qui sont habituellement recommandées mais qui restent dans les limites de la tolérance du sujet ».

L'émergence de ces résistances constitue une menace dans la lutte antipaludique. En effet, la progression de ces résistances pose des problèmes dans l'éradication de la maladie et a un impact non négligeable sur la mortalité et la morbidité notamment en Afrique.

Elle concerne deux des cinq espèces de *Plasmodium*, aucune donnée actuelle ne montre une pharmacorésistance de *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*.

3.1 Résistance de *Plasmodium falciparum* :

C'est l'espèce qui cause le plus de problèmes dans la lutte contre les résistances. Elle est actuellement responsable de nombreuses pharmacorésistances (chloroquine, méfloquine...).

C'est en 1957 en Thaïlande qu'est apparue pour la première fois une résistance de *P. falciparum* à la chloroquine (40). D'autres foyers se sont développés indépendamment en Amazonie et en Amérique latine. De là, la résistance s'est propagée sur les deux continents gagnant d'autres régions d'Asie du Sud Est, l'Océanie, l'Amérique du Sud et enfin l'Afrique.

Elle touche aujourd'hui la quasi-totalité des zones d'endémie.

Il existe également une résistance des souches de *P. falciparum* à la méfloquine. Celle-ci est apparue dans les années 1990 en Asie du Sud Est (Myanmar, Cambodge, Vietnam). Elle touche aujourd'hui certaines régions d'Amazonie comme la Guyane.

3.2 Résistance de *Plasmodium vivax* :

Bien que la quasi-totalité des résistances est attribuée à *P. falciparum*, des cas de chloroquinorésistance de *P. vivax* sont apparus.

Cette résistance a été signalée pour la première fois en 1989 en Indonésie et en Papouasie-Nouvelle-Guinée. D'autres cas ont émergé depuis en Amazonie et en Asie du Sud Est (40).

3.3 Moyens de lutte :

Une des solutions pour lutter contre ces résistances est l'utilisation d'une association d'antipaludiques comme c'est le cas pour le VIH, la tuberculose... Le traitement par combinaison d'antipaludiques consiste dans : « l'administration simultanée de deux schizontocides sanguins dont les modes d'action sont indépendants et dont les cibles intraparasitaires sont différentes » selon l'OMS (41).

Ces combinaisons thérapeutiques ont l'avantage de limiter les résistances et de permettre l'utilisation de façon sensée du peu d'antipaludiques n'ayant pas encore de résistances.

Elles se présentent sous deux formes différentes : la première consiste à regrouper au sein d'une même forme galénique deux antipaludiques. On parle de combinaison ou association fixe. La deuxième consiste à administrer les antipaludiques séparément et indépendamment dans des formes galéniques distincts.

Cependant certains facteurs en limite encore l'utilisation : coût plus élevé, problème d'observance pour les associations non fixes, manque d'études cliniques pour certaines associations...

4) VACCINATION :

L'un de enjeux majeurs de ces dernières années est la mise au point d'un vaccin antipaludique. Actuellement aucun vaccin n'est disponible sur le marché bien que des avancées majeures aient été réalisées. Une dizaine de candidats sont en cours d'évaluation clinique mais les recherches actuelles se heurtent à de nombreux problèmes comme le cycle complexe du parasite, celui-ci passant par de nombreux stades chez l'homme.

La recherche la plus avancée concerne un vaccin dirigé contre le stade pré-érythrocytaire du parasite *P. falciparum*. Il déclenche une réponse immunitaire dirigée contre les sporozoites du parasite les empêchant ainsi d'entrer dans la cellule hépatique.

Ce candidat nommé RTS, S/AS01 est développé par le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK) en partenariat avec PATH Malaria Initiative Vaccin (MVI) et avec l'aide de la fondation Bill&Melinda Gates.

Ce vaccin a été évalué dans le cadre d'un vaste essai clinique de phase 3 en Afrique. Cet essai réside dans l'administration de 3 doses à un mois d'intervalle chez 15 460 nourrissons et jeunes enfants originaires des pays suivants : Burkina Faso, Kenya, Gabon, Malawi, Ghana, Mozambique et Tanzanie.

Les nourrissons âgés 6 à 14 semaines ont reçu 3 doses du vaccin en même temps que d'autres vaccinations de routine à 6, 10 et 14 semaines tandis que les jeunes enfants ont reçu la première dose du vaccin à un âge compris entre 5 et 17 mois.

Les derniers résultats obtenus en Octobre 2013 sont les suivants (42) :

- chez les enfants de 5 à 17 mois : une diminution du risque de contracter un accès simple de 46% et de développer des formes graves de 35% sur une période de suivi de 18 mois après la troisième dose.
- chez les nourrissons de 6 à 14 semaines : le risque a été abaissé de 27% pour les accès simples sur une période de suivi de 18 mois après la troisième dose.

Des données supplémentaires sur la différence de résultats obtenus entre ces 2 tranches d'âge ainsi que sur l'efficacité à long terme du vaccin sont attendues pour la fin de l'année 2014.

D'autres candidats pour la vaccination sont à l'étude, cette fois si contre la phase érythrocytaire du cycle dont la cible principale est le mérozoite mais ces recherches sont moins avancées.

5) GROUPES PARTICULIERS :

Certains groupes de personnes ont plus de risque de développer des formes graves. Ces personnes doivent nécessiter une vigilance toute particulière lors d'un voyage en zone impaludée.

5.1 Femmes enceintes :

Une infection palustre au cours de la grossesse représente un risque non négligeable pour la mère, le fœtus et le nouveau-né. La femme enceinte est plus vulnérable, son immunité étant abaissée.

Le paludisme, chez la mère, accroît le risque d'anémie sévère, de décès. Pour la grossesse, il accroît le risque de fausse couche, d'accouchement prématuré et d'insuffisance pondérale du nouveau-né à la naissance.

Le séjour dans une zone à risque de transmission vectorielle doit faire l'objet d'une évaluation précise du rapport bénéfice/risque.

En général, il est donc déconseillé aux femmes enceintes de se rendre dans des zones où le paludisme est présent. Si le voyage ne peut pas être évité, il est important qu'elles prennent des mesures efficaces de prévention même dans des zones où le risque est faible.

Les femmes enceintes sont sensibles aux cinq espèces de *Plasmodium* même si une sensibilité accrue a été décrite pour *P. falciparum* et *P. vivax*.

Il est donc nécessaire que les femmes enceintes suivent les mesures suivantes :

- une chimioprophylaxie adaptée,
- une protection efficace contre les piqûres de moustiques,
- une consultation médicale le plus rapidement possible si une infection est suspectée.

En France, 36 cas de paludisme d'importation chez des femmes enceintes ont été enregistrés par le CNR Paludisme pour l'année 2012. Dans 92% des cas, cela concernait des femmes d'origine Africaine. L'espèce mise en cause est *Plasmodium falciparum* dans 32 cas sur 36 soit dans 89% des cas, *Plasmodium ovale* est impliqué dans 2 cas sur 36, *Plasmodium vivax* dans 1 cas sur 36, idem pour *Plasmodium malariae* (2).

Sur ces 36 cas, il y a eu sept cas de paludisme grave et 26 cas de paludisme simple.

5.1.1 Prévention des piqûres de moustiques :

La protection contre les piqûres de moustiques chez les femmes enceintes associe plusieurs méthodes (43) :

- dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide,
- porter des vêtements longs, couvrants et imprégnés d'insecticide,
- appliquer un répulsif sur les parties découvertes du corps,
- limiter les périodes d'exposition aux vecteurs, en particulier en fin de journée et la nuit.

En ce qui concerne les répulsifs cutanés, il est recommandé chez la femme enceinte de les utiliser en cas de risque élevé de transmission de la maladie.

Le DEET reste le produit sur lequel on a le plus de recul et les études montrent qu'aucun élément inquiétant n'a été mis en évidence au cours de la grossesse et sur l'enfant qui va naître.

Pour les autres répulsifs cutanés, aucune étude n'a été publiée à ce sujet mais aucun élément inquiétant n'a été notifié. De plus, des études réalisées chez des animaux n'ont montré aucun risque tératogène.

Dans tous les cas, on veillera à utiliser la concentration minimale efficace de la substance active et à respecter le nombre d'application maximum.

Tableau IX : Concentrations des substances actives entrant dans la composition de répulsifs corporels jugés efficaces chez la femme enceinte selon le BEH de 2013 (14)

Substance active	Concentrations	Nombre maximum d'applications par jour	Exemples de produits
DEET	20-30%	3	Insect Ecran® famille, Moustidose® lotion répulsive zones infestées (lotion)
IR3535	20%	3	Biovectrol® famille (lotion), Moustifluid® zones tempérées (spray)
Icaridine	20%	3	Insect Ecran® répulsif peau enfants

Le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) à la différence des données du BEH préconise l'utilisation des mêmes produits à des concentrations différentes : 50% pour le DEET, 25% pour l'IR3535 et 25% pour l'icaridine (43).

5.1.2 Chimio prophylaxie :

La chloroquine peut être utilisée à titre prophylactique sans risque chez la femme enceinte quel que soit le terme de la grossesse. Cependant, son utilisation reste limitée aux zones du groupe 1 sans chloroquinorésistance.

En cas de séjours dans un pays du groupe 2 ou 3, l'association atovaquone et proguanil peut être envisagée chez la femme enceinte si nécessaire. Toutefois, l'utilisation doit se faire avec prudence, les données étant insuffisantes pour exclure tout risque.

La méfloquine à titre prophylactique, dans une zone du groupe 3, peut être administrée chez la femme enceinte sans danger, tout au long de sa grossesse. Aucun effet foetotoxique ou malformatif n'a été mis en évidence lors des différentes études lorsque le médicament est utilisé en prévention.

L'association chloroquine et proguanil peut être envisagée sans risque chez la femme enceinte quel que soit le terme dans les pays du groupe 2 (44).

Ces méthodes de protection sont à appliquer chez les femmes en âge de procréer ou les femmes enceintes qui voyagent, en aucun cas ces recommandations s'appliquent aux femmes enceintes résidant dans des zones d'endémie. Pour ces dernières, on leur préconise de prendre un traitement préventif intermittent (TPI). Le TPI consiste à administrer un médicament antipaludique à chaque visite prénatale après le premier trimestre de grossesse.

5.2 Enfants :

Le paludisme à *Plasmodium falciparum* chez un jeune enfant constitue une urgence médicale. Ils sont particulièrement à risque du fait de la difficulté d'administration des médicaments, l'incapacité à se protéger des moustiques et la rapidité à laquelle ils deviennent gravement malades.

Comme pour la femme enceinte, il est conseillé de ne pas emmener des nourrissons ou des jeunes enfants dans des zones où il existe un risque de transmission du paludisme (surtout dans des pays du groupe 3). Si le voyage ne peut pas être évité, des mesures de protection et une prophylaxie doivent être prises.

En France, le paludisme d'importation chez les nourrissons représente 24 cas sur un total de 1855 et chez les enfants âgés de 3 à 14 ans, 250 cas sur 1855, soit un totale d'environ 14,8% pour l'année 2012 (2).

5.2.1 Prévention des piqûres de moustique :

La mesure de protection à privilégier chez les enfants quel que soit leur âge est de dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide. Les pyréthrinoides peuvent être employés sans danger pour l'imprégnation des tissus.

On conseille également de porter des vêtements longs, couvrants et imprégnés et d'allumer la climatisation.

L'utilisation des répulsifs cutanés comme autre moyen de prévention doit se faire avec prudence chez les enfants, leur innocuité n'étant pas totalement établie avant l'âge de 30 mois. Cependant comme nous l'avons vu précédemment, l'HCSP considère que des produits à base de DEET peuvent être envisagés chez les enfants de moins de 30 mois si nécessaire.

Des précautions particulières sont à respecter chez les enfants, la principale étant que l'application doit se faire par un adulte afin d'éviter toute ingestion de ces produits, toxiques par voie orale.

Le choix du produit va dépendre de l'âge de l'enfant, de son poids, de sa tolérance et de la taille de la surface à protéger.

Le DEET, L'IR3535, le citriodiol et l'icaridine sont les répulsifs cutanés recommandés dans le BEH, leur concentration et le nombre d'application doivent être adaptés en fonction de l'âge (14).

5.2.2 Chimio prophylaxie :

Le principal problème posé par la chimio prophylaxie chez les jeunes enfants est l'observance du traitement. Il n'est pas toujours facile de faire prendre au quotidien un médicament à un enfant en sachant que les formes galéniques ne sont pas toujours adaptées et que certains antipaludiques ont un goût amer (Malarone®, Lariam®, Nivaquine®).

La compliance des enfants étant moins bonne que celle des adultes, des mesures de protection antivectorielle doivent être systématiquement associées à la prophylaxie.

Il est généralement recommandé pour les enfants de moins de 6 ans d'écraser les comprimés pour limiter les fausses routes et de les prendre avec une boisson pour masquer l'amertume du médicament.

Les doses doivent être adaptées en fonction du poids de l'enfant, pour éviter tout risque de surdosage. Le surdosage est plus fréquent chez les nourrissons, leur système d'élimination étant immature en comparaison à celui de l'enfant et de l'adulte.

A noter que les antipaludiques sont sécrétés dans le lait maternel mais en quantité insuffisante pour protéger un nourrisson. Les jeunes enfants allaités sont donc soumis aux mêmes règles de prévention que les enfants non allaités (45).

5.2.3. 01 Nivaquine® :

C'est le médicament de référence en pédiatrie. Il existe une forme adaptée à l'enfant, un sirop 25mg/5mL avec lequel est fournis une cuillère mesure de 5 ml. Les comprimés sécables de 100mg sont réservés à l'adulte et à l'enfant de plus de 30kg (36).

La posologie de la chloroquine est de 1.5mg/kg/jour à 1.7mg/kg/jour.

	Posologie	Durée	Indication
Nivaquine® 	Poids de l'enfant : < 8,5 kg : 12,5 mg/jour ≥ 8,5-16 kg : 25 mg/jour ≥ 16-33 kg : 50 mg/jour ≥ 33-45 kg : 75 mg/jour	L'administration débute la veille du départ, dure tout le long du séjour et se poursuit un mois après le retour de la zone à risque, comme chez les adultes.	Pays du groupe 1

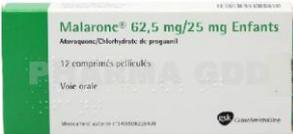
La prise doit s'effectuer après le petit déjeuner ou après le repas de midi pour deux raisons : la prise après le repas diminue le risque de survenue de nausées et de vomissements et la prise en début de journée évite les troubles du sommeil au coucher.

En zone de chloroquinorésistance, la chloroquine ne peut être utilisée seule et doit être associée au proguanil.

5.2.3. 02 Malarone® :

Il existe une forme galénique adaptée aux enfants ayant un poids compris entre 11 et 40 kg. Au-dessus de 40kg, soit en générale 12 ans, la personne peut prendre le comprimé pour adulte : Malarone® 250/100mg (36).

Le comprimé pour enfants contient 62.5mg d'atovaquone et 25 mg de proguanil.

	Posologie	Durée	Indication
Malarone® Enfants 	Poids de l'enfant : 5 - 7 kg : ½ cpr/jour (hors AMM) 8 - 10 kg : ¾ cpr/jour (hors AMM) 11 - 20 kg : 1 cpr/jour 21 - 31 kg : 2 cpr/jour 31 - 40 kg : 3 cpr/jour Les médicaments doivent être absorbés en une prise	L'administration débute la veille du départ et se poursuit une semaine après le retour de la zone à risque. Elle ne dépassera pas 3 mois consécutifs.	Pays du groupe 2 et 3

*cpr = comprimé

Le médicament doit être pris à heure fixe, au milieu du repas.

Des études ont montré que cette association pouvait être envisagée chez des enfants de plus petits poids. Pour les enfants pesant entre 5 et 10kg, la Malarone® peut être utilisée hors AMM comme c'est le cas au Canada, aux Etats-Unis et en Belgique (14).

5.2.3. 03 Lariam® :

Il est le médicament de référence dans les zones du groupe 3. Il ne peut pas être utilisé chez l'enfant de moins de 3 ans et pesant moins de 15 kg en l'absence de données cliniques.

De plus, il est contre-indiqué en cas d'antécédents de convulsions et de troubles psychiatriques.

La posologie de la méfloquine est 5mg/kg/semaine en une prise. Le Lariam® n'existe que sous la forme d'un comprimé quadrisécable de 250mg (36).

	Posologie	Durée	Indication
Lariam® 	Poids de l'enfant : 15-19 kg : ¼ cpr/semaine > 19-30 kg : ½ cpr/semaine > 30-45 kg : ¾ cpr/semaine	Le traitement débute 10 jours avant le départ pour tester la tolérance du produit et se poursuit 3 semaines après le retour de la zone à risque.	Pays du groupe 3

*cpr = comprimé

5.2.3. 04 Doxypalu®, Granudoxy® Gé ou Doxy® Gé :

La doxycycline est contre-indiquée chez les enfants de moins de 8 ans.

Il existe deux dosages, un à 50mg et l'autre à 100mg.

	Posologie	Durée	Indication
Doxypalu® 	Poids de l'enfant : < 40 kg : 50 mg/j ≥ 40 kg : 100 mg/j	Le médicament est à prendre la veille du départ, tout au long du séjour et se termine un mois après le retour de la zone impaludée.	Pays du groupe 3

APPROCHE
PEDAGOGIQUE phase 2
Acquisition du savoir faire

Etude de cas

Mlle P, jeune femme de 30 ans, se présente à l'officine pour la demande suivante : « Bonjour, je pars 3 semaines en Colombie, pays dont je suis originaire, voire de la famille. Toutes mes vaccinations sont à jour, j'ai une ordonnance pour un traitement antipaludique, que dois-je prendre d'autre ? ».

Mlle P. pèse 50kg et mesure 1m64.

ORDONNANCE N°1 :

Docteur J. C.
Médecin généraliste
N°INSEE
N°RPPS

Grenoble, le 17 mars 2014

Lariam® 250 mg : 1 comprimé par semaine, 10 jours avant le départ, pendant tout le séjour et poursuivre 4 semaines après le retour

Adresse
Téléphone/Fax

Signature

QUESTIONS :

1. Délivreriez-vous cette ordonnance ?

Non, l'ordonnance n'est pas valable d'un point de vue réglementaire et d'un point de vue pharmaceutique.

2. Validation réglementaire de l'ordonnance par le pharmacien :

- a) Le patient a un an maximum après la date de prescription pour venir à la pharmacie récupérer ses médicaments
- b) Le duplicata au même titre que l'ordonnance permet la délivrance des médicaments par le pharmacien
- c) L'ordonnance doit obligatoirement comporter les mentions suivantes : nom du patient, date de prescription, nom du prescripteur, signature
- d) Le pharmacien peut s'aider du dossier pharmaceutique pour sécuriser la dispensation des médicaments

→ **Réponse question a) : Faux**

Le patient a **trois mois maximum**, après la date de prescription de l'ordonnance pour venir chercher les médicaments en officine. Dépassé ce délai, la prescription n'est plus valable et le pharmacien ne pourra pas délivrer les médicaments.

Le pharmacien délivre soit pour un mois de traitement soit pour 3 mois s'il s'agit de pathologies chroniques (lorsque le conditionnement existe) ou de contraceptifs.

La durée maximale du traitement prescrit sur l'ordonnance est d'un an sauf pour certains médicaments comme les anxiolytiques (maximum 12 semaines) et les somnifères (maximum 4 semaines).

→ **Réponse question b) : Faux**

L'ordonnance délivrée par le médecin peut être rédigée en deux exemplaires : l'ordonnance originale et son double où est apposé la mention : « **duplicata ne permettant pas la délivrance de médicaments** ».

→ **Réponse question c) : Vrai**

Pour qu'une ordonnance soit conforme à la réglementation, elle doit comporter (46) :

- **l'identification du patient** (nom, prénom, âge)
- le poids pour les enfants, le poids et la taille pour les traitements anticancéreux et la fonction rénale au-delà de 75 ans
- la date (jour, mois, année) de la prescription
- le nom, le prénom du prescripteur, son adresse, son numéro d'identifiant, sa qualification ou titre ou spécialité et sa signature manuscrite apposée sous la dernière ligne de la prescription
- les informations sur les médicaments prescrits : dénomination commune, posologie, dosage, forme pharmaceutique, voie d'administration, durée du traitement, nombre de renouvellement

Une fois toutes ces informations validées, le pharmacien peut délivrer les médicaments en précisant au dos de l'original de l'ordonnance : la date de délivrance, la quantité de médicaments délivrés, le montant total et la part pris en charge par l'Assurance maladie.

A noter que le pharmacien est obligé de substituer un médicament par son générique si celui-ci existe et si le patient veut bénéficier du tiers payant sauf si le médecin refuse et appose la mention manuscrite « non substituable » devant la spécialité en question.

→ **Réponse question d) : Vrai**

Le dossier pharmaceutique (DP), selon l'Ordre National des Pharmaciens, est un outil qui permet de recenser, pour chaque bénéficiaire de l'assurance maladie qui le souhaite, tous les médicaments délivrés au cours des quatre derniers mois, qu'ils soient prescrits par le médecin ou conseillés par le pharmacien (47). Ce dispositif a été créé par la loi du 30 janvier 2007.

Il s'agit d'un service gratuit, non obligatoire. L'ouverture du DP s'effectue dans n'importe quelle pharmacie ayant mis en place le système, le seul impératif étant d'avoir sa carte vitale.

Les objectifs du DP sont de sécuriser la dispensation des médicaments, repérer les d'interactions, les redondances médicamenteuses, lutter contre la iatrogénie médicamenteuse et améliorer le conseil du pharmacien.

En plus de la validation réglementaire et juridique de l'ordonnance, le pharmacien doit vérifier et valider la conformité pharmaceutique de celle-ci. Il faut :

- Evaluer les connaissances du patient : il faut déterminer les croyances du patient, son état physiopathologique (âge, poids, sexe...), son mode de vie (famille, aide à domicile...), son niveau socioculturel, ses antécédents, son rapport avec la maladie... Cette étape est indispensable et tous ces renseignements vont permettre d'adapter la prise en charge par le pharmacien.
- Vérifier les points critiques :
 - ✓ Analyse des posologies
 - ✓ Présence de médicaments à marge thérapeutique étroite
 - ✓ Détection des interactions médicamenteuses et des contre-indications
 - ✓ Recherche des effets indésirables les plus fréquents
 - ✓ Recherche des traitements associés non indiqués sur l'ordonnance
- Aider d'information à l'optimisation thérapeutique : le principal objectif est l'observance du traitement par le patient pour améliorer l'efficacité et diminuer le risque iatrogène.

Pour cela, le pharmacien peut donner des conseils généraux, des conseils sur les médicaments, établir avec le patient un plan de prise ou encore installer un suivi.

3. Le séjour en zone tropicale :

- a) Une consultation médicale avant le départ est fortement recommandée
- b) Certaines vaccinations sont indispensables avant le départ
- c) Est fortement déconseillé pour les jeunes enfants, les nourrissons et les femmes enceintes
- d) Les maladies infectieuses sont une des premières causes de décès chez le voyageur

→ Réponse question a) : Vrai

Avant de partir, le voyageur peut se renseigner auprès des personnes suivantes :

- Le médecin généraliste : une consultation médicale est **fortement recommandée** avant le départ en zone tropicale, elle doit avoir lieu quatre à six semaines avant la date de départ. La mission du médecin est essentiellement préventive, il s'agit d'éviter tous risques et toutes complications au cours du séjour.

De plus, les antipaludiques ne peuvent être délivrés que sur prescription médicale. Des vaccinations sont également exigées pour la prévention d'un grand nombre de maladies liées au voyage (hépatite A, fièvre typhoïde, fièvre jaune...), surtout dans des pays où l'hygiène est précaire.

- Le service des maladies infectieuses des hôpitaux : le voyageur peut également trouver les informations pour son séjour en consultant un spécialiste ou tout simplement en appelant le service des maladies infectieuses.
- Le pharmacien d'officine : la pharmacie d'officine est un passage obligatoire avant le départ.

Le pharmacien, en plus de délivrer les médicaments, s'assure de l'observance du traitement, conseille et informe le voyageur sur le choix du répulsif et l'aide à réaliser sa trousse à pharmacie.

- Le voyageur : son rôle est limité

Il prévient la personne sur le risque de paludisme et l'informe sur les demandes administratives dans le domaine des soins à l'étranger.

→ Réponse question b) : Vrai

Avant le départ, le voyageur doit s'informer sur les vaccins à réaliser (Annexe 2). Certaines vaccinations sont obligatoires, d'autres dépendent du risque réel encourus par le voyageur. Dans ce dernier cas, il faut tenir compte de l'âge, de l'état de santé du voyageur, des vaccinations antérieures, des conditions et de la durée du séjour et enfin de la situation sanitaire du pays visité.

Tableau X : Programme de vaccination du voyageur

Vaccinations recommandées systématiques, quelle que soit la destination et pour tous	Diphtérie Tétanos Poliomyélite Coqueluche Rougeole
Vaccinations en fonction de la situation épidémiologique du pays visité	Encéphalite japonaise Encéphalite à tique Fièvre jaune Hépatite A Tuberculose Infections invasives à méningocoques
Vaccinations en fonction des conditions de séjour et des facteurs de risque individuels	Choléra Fièvre typhoïde Grippe saisonnière Hépatite B Rage

→ Réponse question c) : Vrai

Un voyage avec une femme enceinte, un nourrisson ou des jeunes enfants est **déconseillé** dans les pays tropicaux.

Les femmes enceintes doivent éviter :

- les voyages en avion (contre-indiqués dans les quatre dernières semaines de la grossesse)
- les longs trajets en voiture
- les activités physiques inadaptées (trek...)
- les voyages en zone tropicale (conséquences plus graves pour la femme enceinte en cas de diarrhée ou de paludisme)

Les nourrissons doivent éviter :

- les voyages en avion (contre-indiqués pour les nourrissons de moins de 7 jours)
- les baignades
- le contact avec les animaux
- les longs trajets en voiture
- l'exposition au soleil (les nourrissons de moins de 12 mois ne doivent jamais être exposés au soleil) et l'exposition au grand froid
- les excursions en altitude > 2500 mètres (la haute altitude est déconseillée chez les enfants de moins de 7 ans)

→ **Réponse question d) : Faux**

Les voyageurs, comme les autres, ne sont pas à l'abri de tomber malade au cours de leur séjour. Le pourcentage de personnes malades au cours d'un voyage varie entre 15 et 64% selon études.

Contrairement à ce que l'on peut penser, les causes de décès chez les voyageurs français sont cardiovasculaires dans la moitié des cas, viennent ensuite les accidents de la voie publique, les noyades, les homicides et les suicides. Les infections sont mises en cause dans **seulement 1 à 3% des décès** (39). Ce faible pourcentage de mortalité par maladies infectieuses s'explique par le respect de 3 grandes mesures de prévention : les vaccinations, la chimioprophylaxie et les règles d'hygiène.

4. Le paludisme :

- a) Tue chaque année 627 000 personnes dans le monde
- b) En France métropolitaine, 3500 cas sont importés chaque année
- c) En France métropolitaine, la majorité des cas d'importation concernent des personnes n'ayant pris aucune mesure de protection
- d) Seuls les cas de paludisme autochtones sont à déclaration obligatoire dans les territoires français

→ **Réponse question a) : Vrai**

Les principaux faits à rattacher au paludisme en 2012 sont :

- 3,4 milliards de personnes exposées dans le monde,
- 207 millions de cas dont 80% en Afrique,
- **627 000 décès**, la majorité ont lieu en Afrique (90%) et concernent des enfants (77%).

Cependant, grâce à l'engagement des pays, l'aide aux financements et le renforcement des moyens de lutte, l'incidence du paludisme a été réduite de 25% à l'échelle mondiale et 31% en Afrique et le taux de mortalité a chuté de 42% toutes tranches d'âge confondues et de 48% chez les enfants de moins de cinq ans depuis les années 2000 (1).

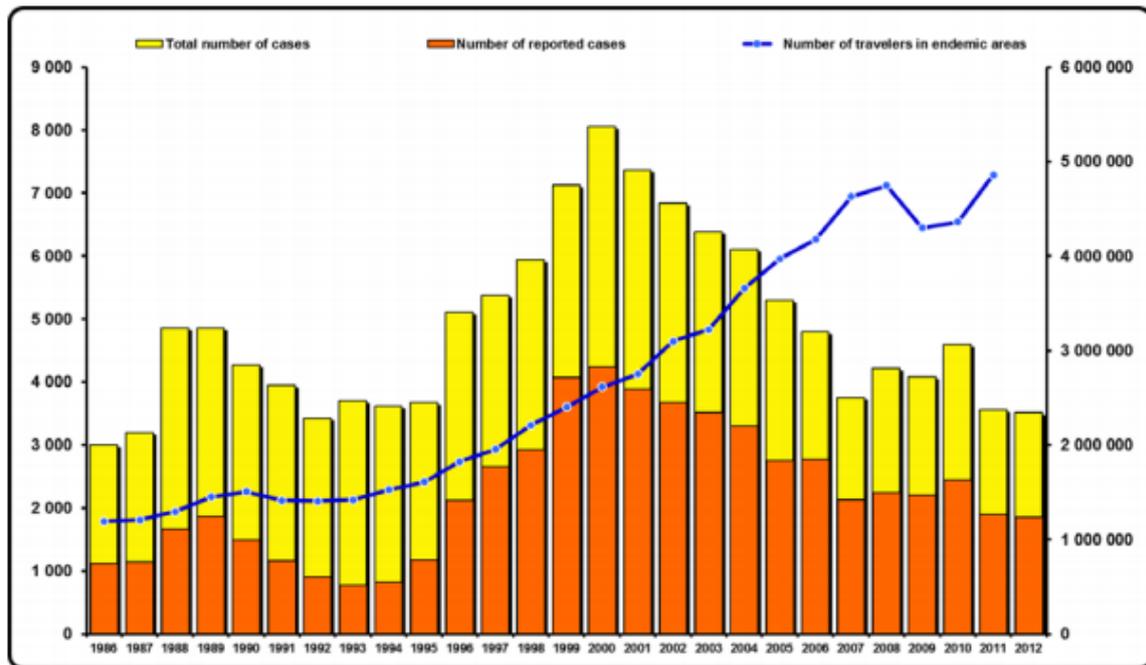
→ **Réponse question b) : Vrai**

En 2011, environ 23 millions de personnes, résidants en France métropolitaine, ont voyagé à l'étranger. Sur ces 23 millions, on décompte 4 874 458 voyageurs vers les zones endémiques, soit une augmentation de 11,1% par rapport à l'année 2010. Bien que le nombre de voyageurs en zone à risque augmente, le nombre de cas total de paludisme d'importation en France métropolitaine est en baisse. Le nombre de cas est estimé à **3560** pour l'année 2011 et à **3510** pour l'année 2012 (2).

Malgré tout, le paludisme a tué 9 personnes en 2012 et 4 personnes en 2011.

La majorité des décès en 2011 et en 2012 concernent des adultes caucasiens, ayant effectué un séjour en Afrique et n'ayant utilisé, pour la plupart, aucune chimioprophylaxie. De plus, dans 11 cas sur 13, l'espèce mise en cause est *P. falciparum*.

Figure n°22 : Evolution du paludisme d'importation, cas déclarés et cas estimés et évolution du nombre de voyageurs de France métropolitaine vers les zones impaludées de 1996 à 2012 selon le Centre National de Référence du Paludisme (2)



→ Réponse question c) : Vrai

La plupart des cas de paludisme d'importation en France surviennent chez des voyageurs n'ayant adopté aucune des mesures préventives que sont la chimioprophylaxie et la protection contre les piqûres de moustique.

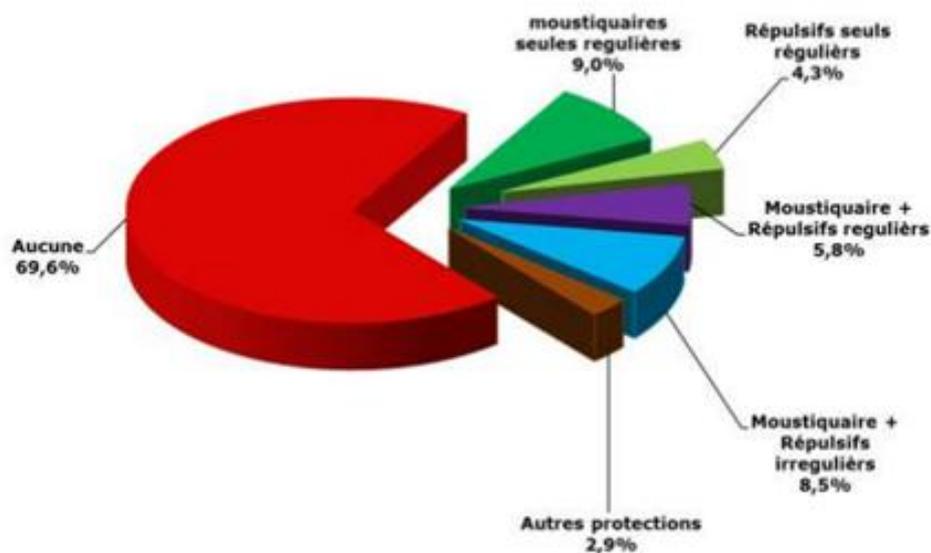
Les données pour l'année 2012 recueillies par le CNRP le prouvent (2) :

- En ce qui concerne la chimioprophylaxie : environ 70,8% des patients ayant développé un paludisme déclarent ne pas avoir suivi de traitement, soit 1227 personnes sur un total de 1732. Et sur ces 1732 voyageurs, seulement 116 personnes affirment avoir suivi correctement le schéma et les modalités de prise de la chimioprophylaxie, soit 6,7%.

- En ce qui concerne les moyens de lutte antivectorielle : une majorité de voyageurs n'ont pris aucune protection contre les moustiques, cela concerne 847 personnes sur 1217 soit 69,6%.

Seulement 9% des personnes ont utilisé une moustiquaire, 5,8% ont choisi une moustiquaire en association avec un répulsif et 4,3% des voyageurs ont utilisé des répulsifs cutanés seuls comme l'atteste le graphique ci-dessous.

Figure n°23 : Protection contre les moustiques pour l'année 2012 sur un total de 1217 personnes selon le Centre National de Référence du Paludisme (2)



→ Réponse question d) : Faux

Les cas de paludisme autochtones peuvent être définis par les critères suivants : un tableau clinique évocateur, un frottis sanguin positif à *Plasmodium* et l'absence de séjour **en zone d'endémie palustre** dans les 12 mois précédant le début des signes. En France métropolitaine, il s'agit des cas contractés lors de transfusion ou de greffe, ou faisant suite à un accident d'exposition au sang, les cas de paludisme à transmission materno-fœtale et les cas de paludisme d'aéroport.

Pour la Guyane, où le paludisme sévit encore, les cas sont dits autochtones si le tableau clinique est évocateur, le frottis sanguin est positif à *Plasmodium* et s'il n'y a pas eu de séjour **à l'étranger** dans les 12 mois précédant le début des signes.

Tableau XI : Type de surveillance des cas de paludisme dans le territoire français par l'INVS (15)

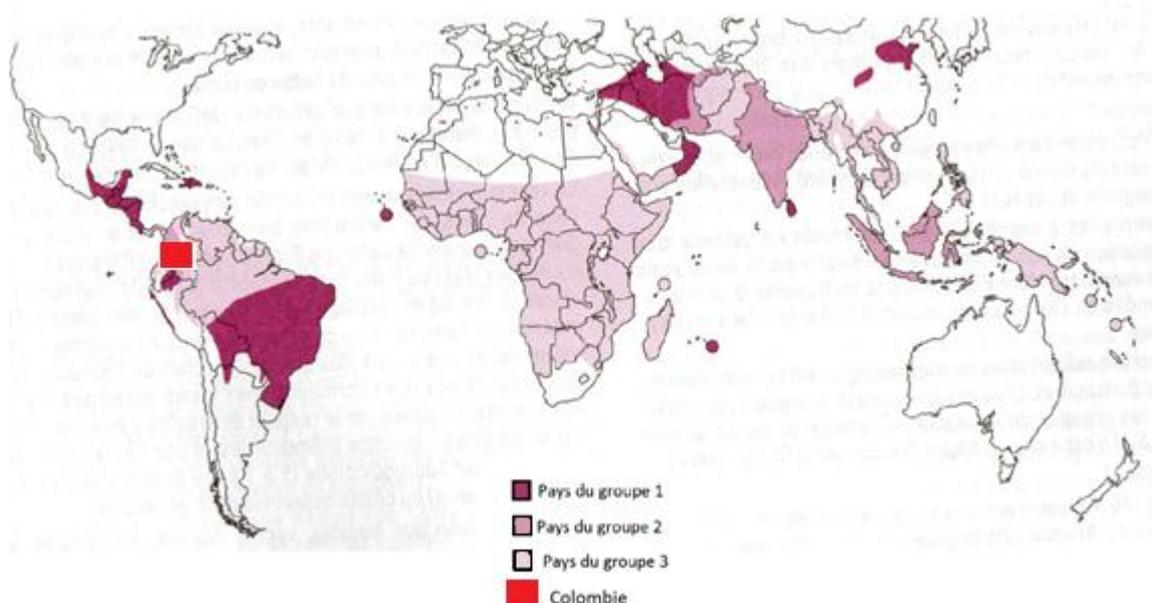
Territoire	Cas autochtone	Cas importés
France métropolitaine	Déclaration obligatoire	Réseau sentinelle
Martinique	Déclaration obligatoire	
Guadeloupe	Déclaration obligatoire	
Guyane française	Déclaration obligatoire	
Réunion	Déclaration obligatoire	
Mayotte (collectivité départementale)	Système de surveillance exhaustif	

5. La Colombie :

- a) Appartient au pays du groupe 1
- b) Appartient au pays du groupe 2
- c) La liste des pays et leur appartenance aux groupes de résistance sont disponibles dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire de 2013

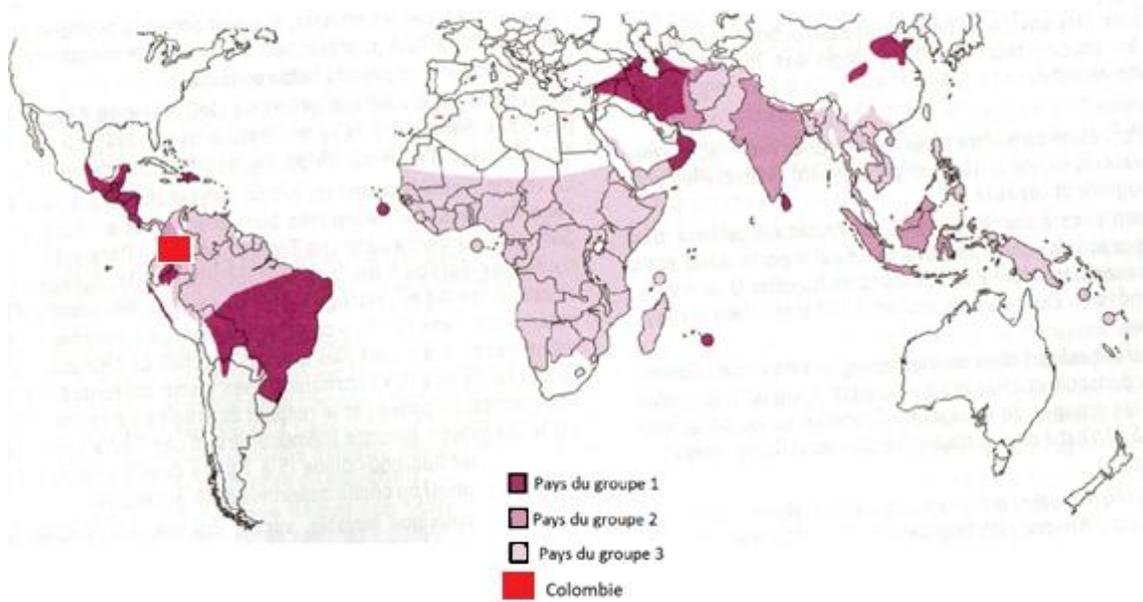
→ Réponse question a) : Faux

Figure n°24 : Répartition des zones de chloroquinorésistance de *P. falciparum* selon l'E. Pilly 2014 (39)



→ Réponse question b) : Vrai

Figure n°25 : Répartition des zones de chloroquinorésistance de *P. falciparum* selon l'E. Pilly 2014 (39)



La quasi-totalité de la Colombie appartient au **groupe 2** à l'exception de l'Amazonie colombienne qui est classée dans le groupe 3.

→ Réponse question c) : Vrai

Les voyageurs peuvent trouver les informations nécessaires dans les ouvrages et guides touristiques. Cependant, il est important de vérifier la mise à jour récente des informations, celles-ci n'étant pas toujours conformes aux recommandations actuelles en particulier le groupe de résistance auquel appartient le pays de destination.

Les voyageurs, comme les professionnels de santé, peuvent consulter des documents de référence disponibles sur Internet : le **BEH**, le document Voyages internationaux et Santé publié par l'OMS. Ces documents sont mis à jour chaque année.

Exemple de mise à jour : Madagascar

Pays	Situation du paludisme en 2011	Situation du paludisme en 2012	Chimioprophylaxie
Madagascar	Groupe 2 selon le BEH du 29 mai 2012	Groupe 3 selon le BEH du 4 juin 2013	Oui

6. Les pays du groupe 2 :

- a) Sont des zones sans chloroquinorésistance
- b) Le traitement prophylactique de référence dans ces pays est la Malarone®
- c) La plupart des pays d'Afrique appartiennent à ce groupe

→ Réponse question a) : Faux

Les pays sont classés en différents groupes définis selon le degré de résistance du parasite aux antipaludiques et auxquels correspondent différentes possibilités de traitement préventif (Annexe 3) :

- Groupe 0 : il s'agit de régions ou de pays indemnes de paludisme, la chimioprophylaxie est donc inutile.

- Groupe 1 : il s'agit de pays ou de régions où le paludisme est présent mais où il n'y a pas de chloroquinorésistance. Un traitement préventif est donc nécessaire.

- **Groupe 2** : il s'agit de pays ou de régions où le paludisme est présent et où il existe une **chloroquinorésistance**. Un traitement préventif est donc nécessaire.

- Groupe 3 : il s'agit de pays ou de régions où le paludisme est présent et où il existe une prévalence élevée de chloroquinorésistance et multirésistance. Un traitement préventif est donc nécessaire.

Attention certains pays présentent une situation complexe selon les régions (Annexe 4), c'est le cas de la Chine, l'Equateur, le Népal, le Panama, le Cambodge, le Pérou, les Philippines, la Thaïlande, le Venezuela, le Vietnam, l'Inde, l'Indonésie, la Malaisie et le Myanmar.

→ Réponse question b) : Vrai

Tableau XII : Chimioprophylaxie antipaludique chez l'adulte pour les pays du groupe 2 selon le BEH 2013 (14)

Groupe de chimiorésistance	Population générale	Femme enceinte
Groupe 2	Chloroquine + Proguanil Nivaquine® 100 mg/j et Paludrine® 200 mg/j ou Savarine® 1 cp/j À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour	
	Atovaquone 250 mg + Proguanil 100 mg Malarone® 1 cp/j À prendre pendant le séjour et durant la semaine qui suit le retour	Atovaquone 250 mg + Proguanil 100 mg Malarone® 1 cp/j Peut être envisagée si nécessaire.

→ Réponse question c) : Faux

La majorité des pays d'Afrique sont classés dans le **groupe 3**, comme le montre la carte ci-dessous.

Figure n°26 : Répartition des zones de chloroquinorésistance de *P. falciparum* en Afrique selon l'E. Pilly 2014 (39)



7. La méfloquine :

- a) Peut être responsable de troubles psychiatriques
- b) Est le traitement de référence dans les pays du groupe 2
- c) Sa cible est la forme intrahépatocytaire du parasite

→ Réponse question a) : Vrai

Ce médicament a fait l'objet d'une mise à jour de son profil de risque par l'ANSM et le laboratoire Roche en Juillet 2013 et par la suite une brochure d'information a été adressée aux professionnels de santé (pharmaciens hospitaliers, pharmaciens d'officine, médecins généralistes, pédiatres, infectiologues, médecine interne et centres de vaccination et conseils aux voyageurs) (48).

Cette brochure leur rappelle que :

- La méfloquine peut entraîner des **troubles neuropsychiatriques** potentiellement graves comme des hallucinations, une paranoïa, idées suicidaires...

Certains symptômes comme l'anxiété, la dépression ou les cauchemars peuvent être annonciateurs d'autres signes plus graves. Dans ce cas, le patient doit immédiatement arrêter son traitement et consulter un médecin.

- Les troubles peuvent survenir plusieurs mois après l'arrêt du médicament en raison de la longue demi-vie de la méfloquine (3 semaines).
- Ce médicament est donc contre indiqué en cas de troubles neuropsychiatriques et s'il y a des antécédents de convulsions.
- La méfloquine peut être aussi à l'origine de troubles cardiaques, visuels et de neuropathies.

Des éléments nouveaux ont été ajoutés :

- De nouveaux effets indésirables sont décrits : réactions d'hypersensibilité, pneumopathie, agranulocytose, troubles hépatiques, anémie aplasique.
- Une carte de surveillance patient est remise par le pharmacien d'officine lors de la délivrance du médicament au patient. Elle devra être conservée pendant toute la durée du traitement.

Tous ces éléments vont permettre de minimiser le risque d'effets indésirables.

Figure n°27 : Carte de surveillance patient

<p style="text-align: center;"></p> <p>Carte de surveillance patient LARIAM® 250mg (méfloquine)</p> <p>Cette carte vous informe de l'importance de certains effets indésirables possibles avec LARIAM® qui doivent vous conduire à consulter un médecin.</p> <p>Lisez également la notice incluse dans la boîte - elle vous donne une information complète concernant LARIAM®.</p> <p>Conservez cette carte sur vous durant votre traitement.</p> <p>Présentez cette carte lors de chaque visite médicale.</p>	<p>LARIAM® peut induire des troubles neuropsychiatriques qui peuvent avoir des conséquences graves chez certains patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> • comportement inhabituel ou changement inhabituel de l'humeur • cauchemars • confusion mentale • troubles de l'attention • dépression • anxiété sévère ou attaque de panique • agitation, nervosité, agressivité (sentiment de colère nouveau ou aggravé) • idées suicidaires ou comportement de mise en danger de soi-même • sentiments de défiance envers autrui (paranoïa), • psychose (perte de contact avec la réalité) • vision ou bruit des choses qui n'existent pas (hallucinations). <p><i>Veillez consulter immédiatement un médecin si vous ressentez ces troubles et ne continuez pas le traitement avec LARIAM® sans son accord.</i></p>	<p style="text-align: center;">Pour les autres effets indésirables avec LARIAM® notamment les signes d'appel de certains effets indésirables potentiellement graves, veuillez vous référer à la notice incluse dans la boîte.</p>	<p>Je prends un traitement préventif du paludisme avec LARIAM® (méfloquine).</p> <p><i>I am taking malaria chemoprophylaxis with LARIAM® (mefloquine).</i></p> <p>Votre nom (<i>Your name</i>) :</p> <p>.....</p> <p>.....</p>	<p>En cas d'urgence, veuillez informer <i>In case of emergency, please notify</i></p> <p>Nom du médecin (<i>Doctor's name</i>) :</p> <p>.....</p> <p>Téléphone du médecin (<i>Doctor's phone</i>) :</p> <p>.....</p>
--	---	--	--	--

Tous effets indésirables pouvant être liés à la prise de ce médicament doit être signalés au Centre Régional de Pharmacovigilance.

→ Réponse question b) : Faux

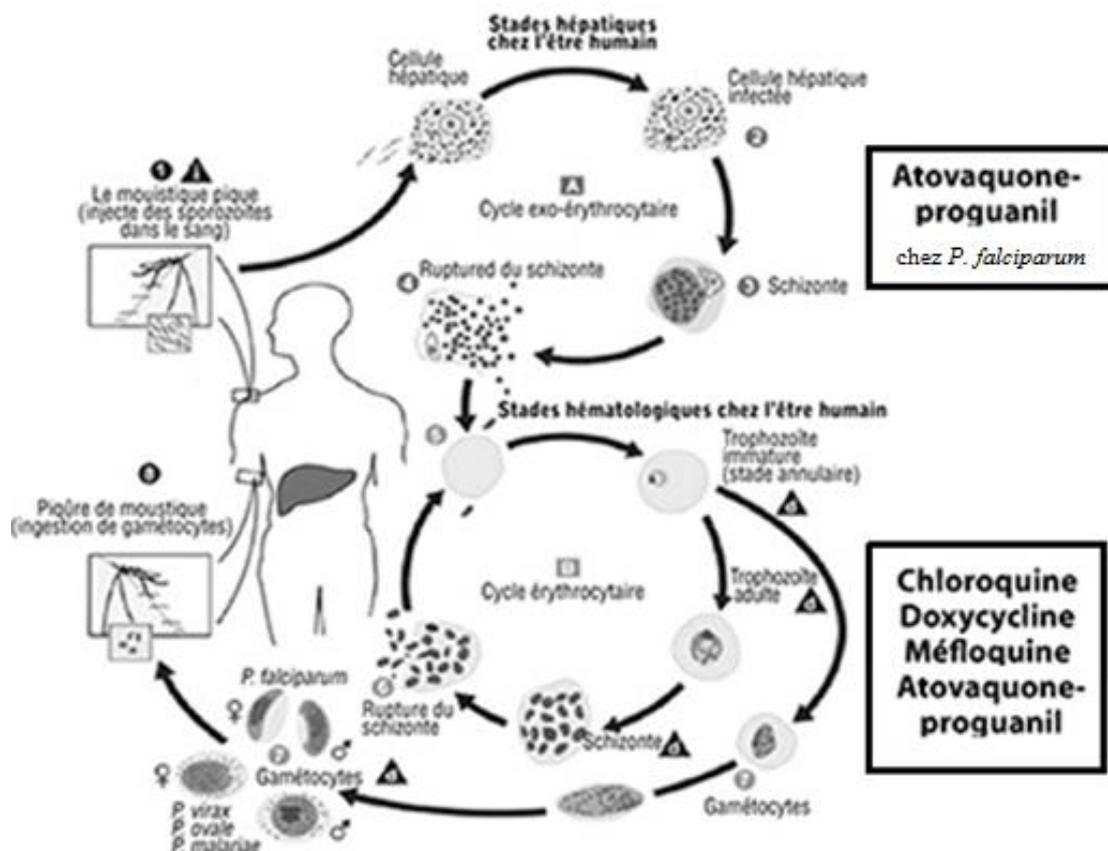
Tableau XIII : Chimio prophylaxie antipaludique chez l'adulte selon les groupes de chimiorésistance selon le BEH 2013 (14)

Groupe de chimiorésistance	Population générale	Femme enceinte
Groupe 1	Chloroquine Nivaquine® 100 mg/j À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent	
Groupe 2	Chloroquine + Proguanil Nivaquine® 100 mg/j et Paludrine® 200 mg/j ou Savarine® 1 cp*/j À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour	
	Atovaquone 250 mg + Proguanil 100 mg Malarone® 1 cp/j À prendre pendant le séjour et durant la semaine qui suit le retour	Atovaquone 250 mg + Proguanil 100 mg Malarone® 1 cp/j Peut être envisagée si nécessaire.
Groupe 3	Méfloquine 250 mg Lariam® 1 cp/semaine À commencer 10 à 21 jours avant le départ, pendant le séjour et dans les 3 semaines qui suivent le retour	
	Doxycycline Doxypalu®, 100 mg/j ou Granudoxy®Gé 100 mg/j Doxy® 100Gé 100 mg/j À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour	

* Cp=comprimé.

→ Réponse question c) : Faux

Figure n°28 : Cycle de vie du parasite à l'origine du paludisme et principaux sièges d'activité des médicaments antipaludiques en prophylaxie selon le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (11)



8. La prise de méfloquine :

- a) Doit être commencé 10 jours avant le départ pour évaluer la tolérance
- b) Doit se poursuivre un mois après le retour de la zone à risque
- c) L'observance du traitement par le patient est essentielle pour prévenir la maladie

→ Réponse question a) : Vrai

La tolérance peut être définie comme la capacité de l'organisme à supporter sans effets gênants l'administration de substances chimiques, dont les médicaments.

Pour évaluer la tolérance du patient à ce médicament, deux doses doivent être prises avant le départ pour la zone impaludée :

- Première prise : **10 jours avant le départ**
- Deuxième prise : **3 jours avant le départ**

Si des symptômes apparaissent à la suite de l'administration du médicament, le patient doit contacter rapidement son médecin généraliste.

→ Réponse question b) : Faux

Médicament	Lariam® (Méfloquine) 250mg
Posologie	1 comprimé par semaine
Prise	Une dose est à prendre 10 et 3 jours avant le départ, le traitement se poursuit tout le voyage et dure encore 3 semaines après le retour de la zone à risque
Avantages	Prise hebdomadaire
Inconvénients	Non remboursé Effets indésirables parfois sévères (troubles neurosensoriels et psychiatriques), Résistance
Grossesse	Oui
Résistance	Timor Oriental, zones forestières frontalières de la Thaïlande avec le Cambodge, le Myanmar, le Laos et le sud du Vietnam

→ Réponse question c) : Vrai

L'observance du patient est un élément déterminant pour le succès du traitement antipaludique.

L'observance thérapeutique est définie comme la concordance entre le comportement du patient vis-à-vis de son traitement et les recommandations faites par les professionnels de santé (médecin, pharmacien). L'observance est indispensable pour éviter toutes répercussions graves pour le patient (diminution de l'efficacité du traitement, complications...).

Les causes de non observances sont multiples. Les facteurs pouvant influencer l'adhésion au traitement peuvent être les caractéristiques du patient (âge, connaissances, croyances...), les particularités de la maladie (intensité des symptômes, gravité...), les modalités du traitement (cout, durée, nombre de prises journalières, tolérance, efficacité...) et l'attitude des professionnels de santé (communication, relation de confiance..).

La non-observance peut s'exprimer de différentes manières : non-respect de la durée du traitement, du nombre de prise, erreur de dose, d'horaire de prise, arrêt du traitement, oubli, absence de renouvellement de la prise médicamenteuse si vomissements, diarrhées...

C'est le rôle des pharmaciens en association avec les autres professionnels de santé d'instaurer une relation de confiance, un dialogue avec le patient et de veiller à la bonne compréhension du traitement.

En ce qui concerne le paludisme, le pharmacien doit notamment insister sur le risque encouru, l'importance de la poursuite du traitement de retour de la zone impaludée et la raison de ce prolongement.

9. La chimioprophylaxie :

- a) Constitue le seul moyen efficace dans la prévention du paludisme
- b) N'est pas obligatoire pour les personnes originaires du pays de séjour, celles-ci ayant développé une immunité
- c) Les cas d'importations en France métropolitaine, pour l'année 2012, concernent majoritairement des voyageurs originaires de zone d'endémie

→ Réponse question a) : Faux

Aucun moyen de prévention n'assure à lui seul une protection efficace à 100%, c'est pourquoi il convient de recourir simultanément :

- A une chimioprophylaxie : prise d'un médicament antipaludique à titre préventif
- A des mesures de protection contre les piqûres de moustiques

→ Réponse question b) : Faux

Une des particularités propres au paludisme est qu'il existe un état d'immunité relative ou une prémunition, un équilibre hôte-parasite se crée. Il s'agit d'une protection relative contre la maladie, acquise progressivement, après plusieurs années d'exposition continue.

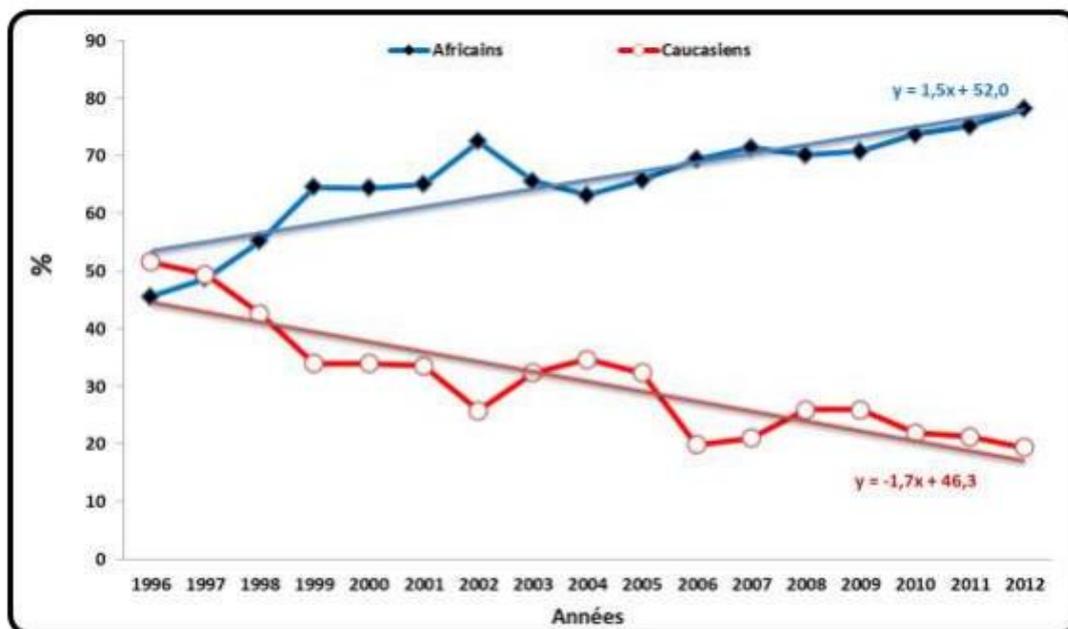
Cette prémunition n'assure pas une protection totale contre le parasite, celui-ci continuant à infester les personnes. Elle empêche seulement la survenue des formes cliniques graves.

Cet état immunitaire est **précaire, non définitif** et disparaît au bout 12 à 24 mois après avoir quitté la zone d'endémie : c'est le cas d'émigrés retournant en vacances dans leur pays d'origine.

→ Réponse question c) : Vrai

En 2012, le paludisme d'importation concernait majoritairement des **voyageurs originaires de zone d'endémie**, et notamment des sujets d'origine africaine dans 78% des cas.

Figure n°29 : Evolution annuelle des proportions de paludisme d'importation des sujets d'origine africaine et caucasienne entre 1996 et 2012 selon le Centre National de Référence du Paludisme (2)



Différentes explications peuvent être avancées :

- Manque d'information : sur la poursuite du traitement après le retour de la zone impaludée, sur le pays de destination.
- Croyances incorrectes: encore aujourd'hui de nombreux voyageurs originaires de zones d'endémie pensent à tort qu'ils ont acquis une immunité au cours de leur enfance les protégeant contre le paludisme tout au long de leur vie.
- Obstacles socioéconomiques : la plupart des médicaments prescrits pour la prévention du paludisme sont coûteux et ne sont pas remboursés par la sécurité sociale.

10. La protection contre les piqures de moustiques en zones tropicales :

- a) Repose sur l'association des méthodes chimiques et mécaniques
- b) Permet également de protéger les voyageurs contre d'autres maladies à transmission vectorielle
- c) Seules les Anophèles femelles peuvent transmettre la maladie

→ Réponse question a) : Vrai

D'une façon générale, la lutte visant à limiter le contact hôte/vecteur doit associer des **méthodes chimiques et mécaniques**.

Parmi toutes les méthodes de protection personnelle antivectorielle, trois ont montré leur efficacité : les répulsifs cutanés, les moustiquaires imprégnées et les vêtements imprégnés.

Lors d'un voyage vers une destination tropicale, certaines précautions sont à adopter en priorité :

- Eviter de se promener à la tombée de la nuit
- Porter des vêtements qui protègent le corps au maximum, y compris les bras et les jambes
- Enduire les parties découvertes du corps de répulsif cutané
- Enduire les vêtements d'insecticide
- Dormir sous une moustiquaire en privilégiant celle qui est imprégnée d'insecticide

→ Réponse question b) : Vrai

De nombreuses maladies infectieuses sont transmises par des vecteurs comme les moustiques et nécessitent des mesures de protection individuelle similaires.

On entend par maladies vectorielles toutes les maladies infectieuses transmises par des vecteurs. Un vecteur est un organisme vivant capable de transmettre des agents pathogènes d'un sujet infecté à un autre. Il s'agit d'insectes et d'acariens hématophages en particulier les moustiques, les phlébotomes, les punaises et les tiques. Ces vecteurs transmettent des maladies parasitaires, virales ou encore bactériennes lors de la piqûre ou de la morsure.

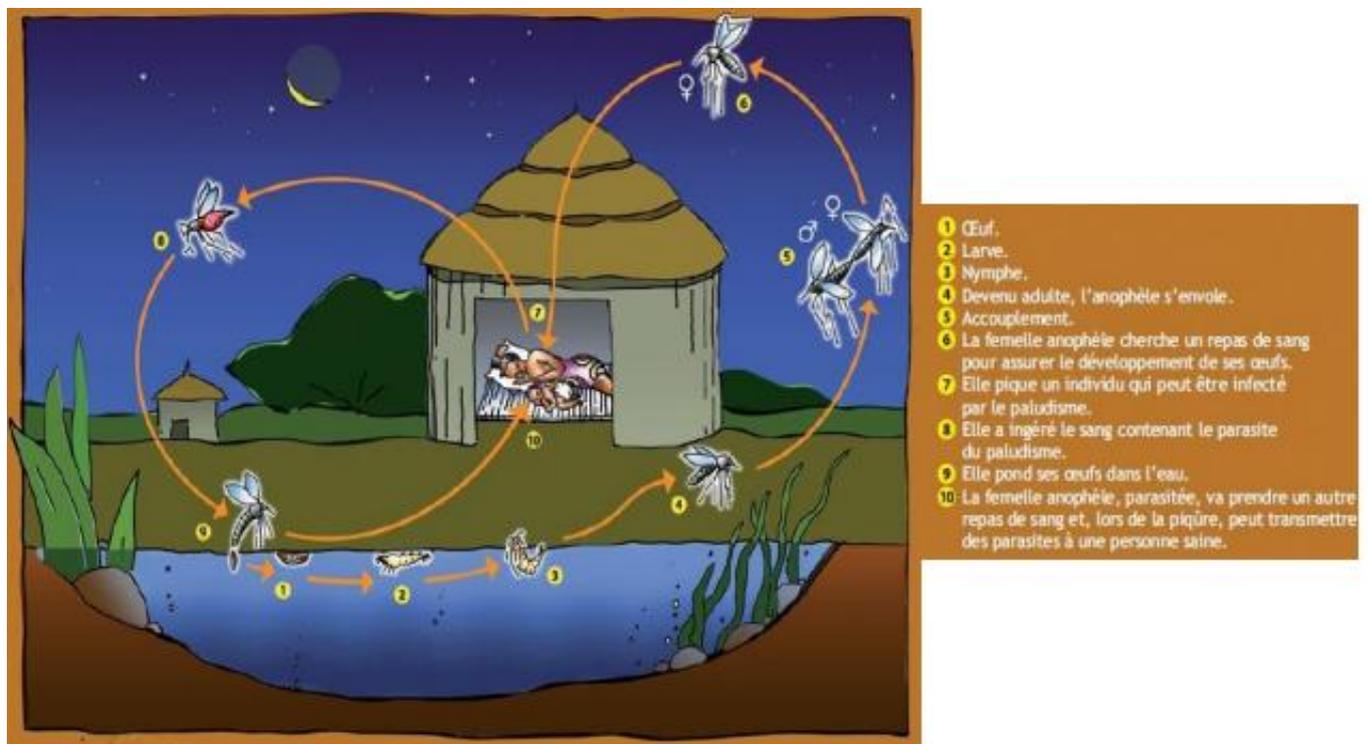
Tableau XIV : Principales maladies à transmission vectorielle

Maladies	Vecteurs	Agents pathogènes
Paludisme	Moustique du genre <i>Anopheles</i>	Parasites (<i>Plasmodium</i>)
Dengue	Moustiques du genre <i>Aedes</i>	Virus
Chikungunya	Moustiques du genre <i>Aedes</i>	Virus
Fièvre jaune	Moustiques du genre <i>Aedes</i>	Virus
Virus du Nil Occidentale (West Nile Virus)	Moustiques du genre <i>Culex</i>	Virus
Leishmaniose	Phlébotomes	Parasites (<i>Leishmania</i>)
Borréliose de Lyme	Tiques du genre <i>Ixodes</i>	Bactéries (<i>Borrelia</i>)

→ Réponse questions c) : Vrai

Les Anophèles femelles sont les vecteurs et les hôtes définitifs du parasite *Plasmodium* responsable du paludisme. Les Anophèles mâles et femelles se nourrissent tous les deux de produits sucrés comme le nectar des fleurs mais la femelle a besoin, en plus, d'un **repas sanguin indispensable à la maturation des œufs**.

Figure n°30 : Cycle biologique des Anophèles femelles par l'Institut de recherche pour le développement, décembre 2009



Source : <http://www.ird.fr>, consulté le 19 juin 2014

Mlle P. vient également faire renouveler son traitement habituel :

ORDONNANCE N°2 :

Docteur J. C.
Médecin généraliste
N°INSEE
N°RPPS

Grenoble, le 13 février 2014

Mademoiselle Léa P.

Dépakine® 500mg : 1 comprimé le midi et 1 comprimé le soir

1 mois à renouveler 2 fois



Adresse
Téléphone/Fax

Signature

QUESTIONS :

11. Délivreriez-vous cette ordonnance ? Oui

12. La prise concomitante de Lariam® et Dépakine® :

- a) La Dépakine® est indiquée dans le traitement des épilepsies généralisées et partielles
- b) Peut être envisagée mais en respectant certaines précautions
- c) Peut entraîner la survenue de crises d'épilepsie

→ Réponse question a) : Vrai

La Dépakine® appartient à la famille des anticonvulsivants non barbituriques. Ce médicament est indiqué dans le traitement de l'**épilepsie partielle et généralisée**, seul ou en association avec un autre antiépileptique (36).

La posologie initiale est habituellement de 10 à 15 mg/kg/jour puis celle-ci est augmentée jusqu'à la posologie optimale qui est de 20 à 30mg/kg/jour. La dose quotidienne est à administrer en 2 prises, de préférence au cours des repas.

→ **Réponse question b) : Faux**

L'association Depakine®/Lariam® est une **contre-indication absolue**.

Il existe différents niveaux de contraintes pour une interaction :

- Contre-indication : cette mesure ne doit être en aucun cas transgressée
- Association déconseillée : elle doit être évitée sauf après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque et impose une surveillance étroite du patient
- Précaution d'emploi : l'association médicamenteuse est possible si des recommandations simples sont respectées, surtout en début de traitement, pour éviter la survenue de l'interaction (surveillance clinique, biologique renforcées, adaptation des posologies). Il s'agit de l'interaction la plus fréquemment rencontrée.
- A prendre en compte : le risque encouru est la survenue et l'addition d'effets indésirables. Seul le changement de médicament permet d'éviter cette addition, c'est alors au médecin de prendre cette décision.

→ **Réponse question c) : Vrai**

Le Thesaurus, mis à disposition par ANSM, contient l'ensemble des interactions médicamenteuses (49).

L'interaction Lariam®/Dépakine® apparaît dans ce document comme une **contre-indication absolue**. Il existe un risque de survenue de **crises épileptiques** par augmentation du métabolisme du valproate de sodium, entraînant une diminution de sa concentration plasmatique et donc de son efficacité et également par un effet proconvulsivant de la méfloquine.

Après appel au médecin pour lui signaler la contre-indication de l'association de ces 2 médicaments, celui-ci décide de changer d'antipaludique et faxe à la pharmacie la nouvelle ordonnance pour le traitement préventif :

ORDONNANCE N°3 :

Docteur J. C.

Médecin généraliste

N°INSEE

N°RPPS

Grenoble, le 17 mars 2014

Mademoiselle Léa P.

Malarone® 250mg/100mg : 1 comprimé par jour à commencer la veille ou le jour du départ, continuer le traitement pendant la durée du séjour et sept jours après avoir quitté la zone d'endémie

Adresse

Téléphone/Fax

Signature

QUESTIONS :

13. Délivreriez-vous cette ordonnance ? Oui

14. Le choix d'un autre antipaludique :

- a) Va dépendre entre autres du pays visité, de la durée du séjour, de l'intensité de la transmission
- b) Un seul médicament pouvait être envisagé pour remplacer le Lariam® : la Malarone®
- c) Les antipaludiques sont tous remboursés par l'Assurance maladie

→ Réponse question a) : Vrai

Selon le BEH 2013 (14), le choix du traitement préventif dépend :

- du pays visité (voire de la région visitée)
- de la saison à laquelle s'effectue le voyage
- de la durée et des circonstances du séjour
- de l'âge et du poids du voyageur
- des antécédents médicaux personnels
- des contre-indications médicales
- d'une possible interaction avec d'autres médicaments
- d'une précédente intolérance à un antipaludique
- d'une grossesse en cours ou envisagée
- des capacités financières du voyageur

→ Réponse question b) : Faux

Tableau XV : Chimio prophylaxie antipaludique chez l'adulte selon les groupes de chimiorésistance selon le BEH 2013 (14)

Groupe de chimiorésistance	Population générale	Femme enceinte
Groupe 1	Chloroquine Nivaquine® 100 mg/j À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent	
Groupe 2	Chloroquine + Proguanil Nivaquine® 100 mg/j et Paludrine® 200 mg/j ou Savarine® 1 cp*/j À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour	
	Atovaquone 250 mg + Proguanil 100 mg Malarone® 1 cp/j À prendre pendant le séjour et durant la semaine qui suit le retour	Atovaquone 250 mg + Proguanil 100 mg Malarone® 1 cp/j Peut être envisagée si nécessaire.
Groupe 3	Méfloquine 250 mg Lariam® 1 cp/semaine À commencer 10 à 21 jours avant le départ, pendant le séjour et dans les 3 semaines qui suivent le retour	
	Doxycycline Doxypalu®, 100 mg/j ou Granudoxy®Gé 100 mg/j Doxy® 100Gé 100 mg/j À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour	
* Cp=comprimé.		

→ **Réponse question c) : Faux**

Les médicaments antipaludiques **ne sont pas remboursés** par l'Assurance maladie à l'exception de la Nivaquine®.

Comparaison des prix des médicaments non remboursés dans une officine lambda :

	Savarine®	Malarone® 250mg/100mg	Atovaquone/ Proguanil® 250mg/100mg	Lariam® 250mg	Doxypalu® 100mg	Granudoxy® 100mg	Doxy® 100mg
Nombre de comprimés par boîte	28	12	12	8	28	28	30
Prix d'une boîte en euros	27.45	49.95	Biogaran : 24.87 Mylan : 29.00	44.60	16.72	7.38	7.59

15. La Malarone® :

- a) Doit être prise au cours d'un repas ou avec une boisson lactée
- b) Existe dans une forme pédiatrique
- c) Ne peut pas être utilisée en traitement curatif présomptif

→ **Réponse question a) : Vrai**

Il est conseillé de prendre la Malarone® **au cours d'un repas** ou **avec une boisson lactée**.

L'atovaquone est une molécule très lipophile, faiblement soluble en milieu aqueux et sa biodisponibilité est faible. La prise d'aliments riches en lipides augmente sa vitesse et son degré d'absorption (l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées est en moyenne 2 à 3 fois plus importante et la concentration maximale est 5 fois plus élevée que chez le sujet à jeun).

Le chlorhydrate de proguanil est absorbé rapidement et dans une forte proportion, ceci indépendamment de la prise ou non d'aliments.

Exemple de plan de prise des médicaments :

	8h	12h	16h	20h
Malarone®				 Au moment du repas ou avec une boisson lactée et à heure fixe
Dépakine®		 Au moment du repas et à heure fixe		 Au moment du repas et à heure fixe

→ Réponse question b) : Vrai

La Malarone® existe dans une forme faiblement dosée, adaptée à l'enfant. Il s'agit de la **Malarone® 62,5mg/25mg Enfants** contenant 62,5mg d'atovaquone et 25mg de proguanil, réservée aux sujets de 11 à 40kg (36).

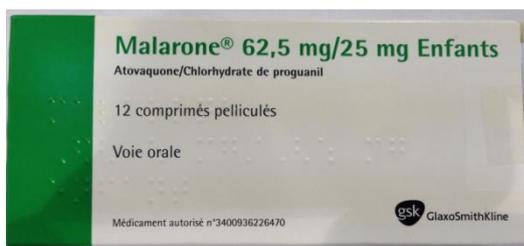
L'indication est la même que la forme adulte c'est-à-dire la prévention du paludisme à *Plasmodium falciparum*, en particulier chez les voyageurs se rendant dans les zones d'endémie où sévissent des souches résistantes à la chloroquine.

La posologie est la suivante :

- Enfants de 31 à 40kg : 3 comprimés par jour en une prise
- Enfants de 21 à 30kg : 2 comprimés par jour en une prise
- Enfants de 11 à 20kg : 1 comprimé par jour

A noter que les comprimés doivent être écrasés avant l'administration chez les enfants de moins de 6 ans, en raison du risque de fausse route.

Figure n°31 : Boite de Malarone® 62,5mg/25 mg Enfants et boîte d'atovaquone/proguanil® 62,5mg/25 mg Enfants



→ Réponse question c) : Faux

Tableau XVI : Traitements curatifs antipaludiques présomptifs envisageables, chez l'adulte selon le BEH 2013 (14)

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

*Cp = comprimé.
**À prescription hospitalière.

Ce type de traitement doit rester exceptionnel et n'est à privilégier qu'en l'absence d'une prise en charge adaptée sur place dans les plus brefs délais.

Quelques règles doivent être respectées lors de l'instauration d'un traitement curatif présomptif :

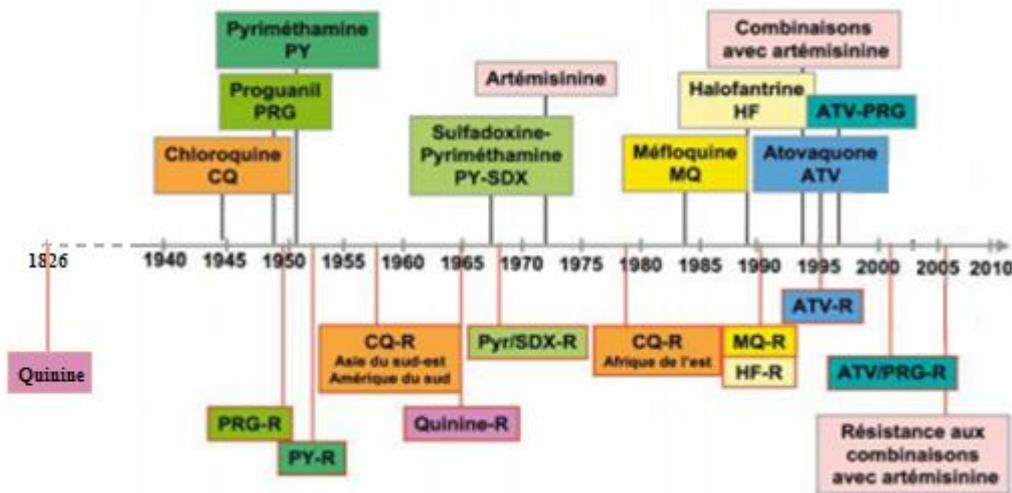
- il doit être commencé dans les 24 heures qui suivent l'apparition de la fièvre.
- le médicament utilisé pour le traitement de réserve doit être différent de celui utilisé en chimioprophylaxie.
- en cas de vomissement dans les 30 minutes qui suivent la prise du traitement, une deuxième dose doit être aussitôt administrée.
- la chimioprophylaxie peut être reprise une fois le traitement de réserve terminé.

16. Les résistances aux antipaludiques :

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">a) Concernent uniquement les médicaments utilisés en monothérapieb) La mauvaise observance d'un antipaludique peut participer à l'apparition de résistancesc) La capacité de <i>P. falciparum</i> à résister aux médicaments s'explique par la grande diversité de son patrimoine génétique |
|---|

→ Réponse question a) : Faux

Figure n°32 : Introduction des antipaludiques et apparition des résistances de *Plasmodium falciparum* (50)



→ Réponse question b) : Vrai

Les facteurs favorisant la survenue des résistances sont les suivants :

- la mauvaise observance
- l'automédication
- l'utilisation d'antipaludiques de mauvaise qualité (contrefaçons, sous-dosage)
- l'emploi inadéquat des monothérapies

→ Réponse question c) : Vrai

La survenue très rapide de résistances peut s'expliquer aussi par la très **grande diversité génétique de *P. falciparum***, son adaptation permanente, qui conduit à des mutations dans son génome et par l'important nombre de parasite présent lorsqu'un sujet est infecté par celui-ci.

Une mutation chromosomique chez le parasite peut provoquer soit une diminution de l'affinité du médicament pour sa cible soit une diminution de l'accumulation de celui-ci dans le parasite.

Exemple de mécanisme de résistance : implication de gènes codant pour des protéines de transport dans la résistance du parasite à la chloroquine.

Dans ce phénomène, deux gènes semblent être impliqués :

- le gène *pfcr* (*P. falciparum* chloroquine resistance transporter) situé sur le chromosome 7 qui code pour la protéine de transport de la vacuole digestive PfCRT.

- le gène *pfmdr1* (*P. falciparum* multidrug resistance 1) situé sur le chromosome 5 qui code pour la protéine Pgh1 (P-glycoprotein homologue) appartenant à la superfamille des ABC transporteurs.

Une ou plusieurs mutations de ces gènes, notamment le remplacement d'un acide aminé par une autre, peut conduire à l'émergence d'une résistance et peut également moduler son ampleur.

17. Les mesures d'hygiène alimentaire en voyage :

- a) Permettent de prévenir le risque infectieux et notamment la diarrhée du voyageur
- b) La « turista » est la plupart du temps liée à des parasites présents dans l'eau ou les aliments
- c) Seule l'eau en bouteille encapsulée peut être consommée

→ Réponse question a) : Vrai

Un des principaux risques pour les voyageurs dans les pays tropicaux est **le risque infectieux** et notamment la diarrhée du voyageur, aussi appelée « turista ». Cette infection, le plus souvent bénigne, se fait principalement par l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés ou par contact avec d'autres personnes contaminées.

Les signes d'une infection sont facilement identifiables : des selles non moulées, fréquentes (plus de 3 par jour) dans les jours ou les semaines qui suivent l'arrivée dans la zone tropicale associées à des douleurs abdominales et/ou des nausées et/ou des vomissements.

→ Réponse question b) : Faux

De nombreux micro-organismes peuvent être à l'origine de cette infection :

- **des bactéries (85% des cas)** : *Escherichia Coli*, *Shigella spp*, *Salmonella enterica*...
- des virus (10% des cas) : rotavirus, entérovirus
- des parasites (5% des cas) : *Giardia intestinalis*, *Cryptosporidium spp*, *Entamoeba histolytica*...

→ Réponse question c) : Vrai

Quelques règles d'hygiène alimentaire simples sont à respecter :

- Se laver les mains à l'eau et au savon régulièrement et notamment avant les repas et après être allé aux toilettes ou utiliser du gel ou des solutions hydro-alcooliques
- Ne manger que des aliments cuits et chauds
- Certains aliments sont à éviter : glaces, glaçons, crudités, fruits non lavés et non pelés, poissons ou viandes crus, fruits de mer, plats réchauffés.
- **Boire uniquement de l'eau en bouteille encapsulée** ou désinfectée (ébullition, microfiltration ou désinfection chimique).

Quelques règles d'hygiène corporelle sont également à suivre :

- Ne pas caresser les animaux → rage
- Ne pas se baigner dans des eaux douces stagnantes → bilharziose
- Ne pas marcher pieds nus sur les plages → *larva migrans*
- Porter des chaussures fermées sur les sols boueux et humides → anguillulose
- Eviter de laisser sécher son linge à l'extérieur ou sur le sol → myiase
- Eviter les piqûres et les morsures → dengue, chikungunya, paludisme

18. La trousse à pharmacie :

- a) Elle doit être adaptée au type de séjour et aux caractéristiques du voyageur
- b) L'Imodium® (lopéramide) est le médicament de choix en cas de diarrhée d'origine bactérienne
- c) Il faut éviter d'acheter des médicaments ou d'autres produits sur place

→ **Réponse question a) : Vrai**

La composition d'une trousse à pharmacie est à adapter en fonction de plusieurs paramètres :

- le voyageur : âge, poids, état physiologique...
- la destination : pays développés ou en développement, zones rurales ou villes...
- les conditions : voyage individuel ou en groupe...
- les activités : bateau, plongée, treks...
- la durée du séjour : quelques semaines ou plusieurs mois

Les intérêts d'avoir une trousse à pharmacie sont les suivants :

- palier les petites urgences (plaies, diarrhées...) qui ne nécessitent pas de consultation médicale
- disposer de son traitement habituel en quantité suffisante, pour ne rien à avoir acheter sur place
- avoir les traitements préventifs en quantité suffisante, pour ne rien à avoir acheter sur place

→ **Réponse question b) : Faux**

Exemples de composition d'une trousse à pharmacie :

Pour les petits traumatismes :

- Antiseptique en présentations unidoses ou en compresses imprégnées
- Compresses stériles pour nettoyer les plaies
- Pansements : multi-tailles, hémostatiques, compeeds
- Autres : crème ou gel contre les hématomes, contre les douleurs musculaires, pack chaud/froid
- Accessoires complémentaires : pince à écharde, ciseaux à bout fins, sutures adhésives

Pathologie des vacances :

- Contre les coups de soleils : crèmes solaires (filtres minéraux ou chimiques), crème hydratante en cas de coup de soleil
- Contre les piqûres de moustiques : répulsifs cutanés, pommade anti-inflammatoire en cas de piqûres et adrénaline injectable si la personne est allergique

Médication de base :

- Contre la fièvre, les céphalées : antalgiques (formes orodispersibles et formes pédiatriques), anti-inflammatoires, thermomètre médical
- Sphère digestive : laxatifs, antispasmodiques, antiémétiques, **antidiarrhéique ralentisseur du transit (ne pas utiliser en cas de diarrhée d'origine bactérienne car il peut induire une stase dans le tube digestif qui majore le risque d'invasion tissulaire par les micro-organismes) et antisécrétoire intestinal (à privilégier en cas de diarrhées fébriles et/ou glairo-sanglantes donc d'origine bactérienne), solution de réhydratation orale**
- Divers : somnifère léger, collyre antiseptique en unidoses, antihistaminiques

A noter, l'**Imodium® (lopéramide) est un antidiarrhéique appartenant à la famille des ralentisseurs du transit.**

Autres :

Boules quies, préservatifs, solution antibactérienne, désinfectant pour l'eau

Les médicaments doivent être conservés dans un endroit sec, à l'abri de la chaleur et de la lumière avec leur emballage d'origine et avec leur notice.

→ Réponse question c) : Vrai

Certaines précautions avant et pendant le séjour doivent être respectées :

- emporter les médicaments dans leur contenant original étiqueté
- prévoir les médicaments en quantité suffisante voire plus si la durée du séjour est prolongée
- emporter une copie de l'ordonnance originale (si possible en anglais) avec les médicaments prescrits en dénomination commune internationale
- **n'acheter aucun médicament sur place**

Le voyageur doit être informé du risque de contrefaçon des médicaments achetés dans le pays de séjour (notamment dans les pays en développement) ou sur Internet.

Ces médicaments constituent un véritable danger pour la santé des patients, ils ne sont soumis à aucun contrôle de qualité, de sécurité et d'efficacité. En effet, ils peuvent contenir des substances toxiques ou à l'inverse aucun principe actif, entraîner des effets indésirables voire des complications.

Tous achats de médicaments sur place doit se faire dans des circuits officiels de distribution. Il faut vérifier l'intégrité de l'emballage, l'absence d'anomalie du blister, du médicament et de l'emballage.

19. Retour de la zone tropicale :

- a) La maladie est symptomatique dès la piqûre par le moustique infesté
- b) Les signes évocateurs d'une infestation non compliquée sont facilement identifiables
- c) Toute fièvre inexplicquée dans les jours qui suivent le retour doit nécessiter une consultation médicale

→ Réponse question a) : Faux

La maladie débute toujours par une **phase d'incubation**, dont la durée varie en fonction de l'espèce mise en cause. Le délai est de 7 jours minimum après la piqûre et, dans la majorité des cas, inférieur à 2 mois pour *Plasmodium falciparum*. Pour les autres espèces, les premières manifestations cliniques surviennent souvent plusieurs mois ou années après le retour.

Cette durée d'incubation permet d'orienter le praticien pour le diagnostic de l'infection tropicale (39) :

Durée d'incubation	Infections tropicales
< 7 jours	Diarrhée du voyageur Dengue et la plupart des arboviroses (chikungunya...)
7 à 14 jours	Paludisme, fièvre typhoïde Spirochètoses : leptospirose, borrélioses (fièvres récurrentes à tiques) Rickettsioses Schistosomoses et autres helminthoses en phase d'invasion
> 14 jours	Paludisme Hépatites virales A, B, E Trypanosomoses ¹ , leishmaniose viscérale ¹ Amœbose hépatique ¹

¹Jusqu'à plusieurs mois, années (pour le paludisme, uniquement pour les *Plasmodium non falciparum*).

→ Réponse question b) : Faux

Les signes ou symptômes évocateurs d'une forme commune du paludisme non compliquée sont **variables et non spécifiques**. Le patient présente le plus souvent une fièvre associée à une fatigue générale, des frissons, des céphalées, des douleurs musculaires, une perte d'appétit, des vertiges, voire des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées). Le risque est de passer à côté du diagnostic de paludisme.

Il est donc important de faire comprendre au patient que si celui-ci consulte un médecin pour une fièvre ou tous autres symptômes cités précédemment, il est important d'évoquer avec lui un précédent voyage en zone tropicale même si une chimioprophylaxie correcte a été suivie.

De même, le praticien doit rechercher la notion de séjour, même bref (quelques heures) ou ancien, en zone d'endémie palustre, devant une fièvre.

Après quelques jours, la fièvre peut devenir récurrente tous les uns, deux ou trois jours. Il s'agit du seul signe typique évocateur d'un paludisme à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. knowlesi* et *P. malariae*. Cependant, c'est moins évident pour les infestations à *P. falciparum*.

→ Réponse question c) : Vrai

Toute fièvre au retour d'une zone d'endémie est un paludisme jusqu'à preuve du contraire et impose une recherche urgente du parasite, étant donné la fréquence et la gravité potentielle de la maladie.

Cependant, d'autres infections peuvent également être évoquées par le médecin :

Infections cosmopolites	Infection biliaire, respiratoire, intestinale, grippe
Infections tropicales bactériennes	Fièvre typhoïde, rickettsiose, leptospirose, borréliose
Infections tropicales virales	Hépatite virale, arbovirose, fièvre virale hémorragique, infection à VIH
Infections tropicales parasitaires	Amoebiose hépatique, leishmaniose viscérale, bilharziose en phase d'invasion, trypanosomose africaine

Une dernière question est posée par la patiente et concerne sa pilule Leeloo® : « Comment adapter la prise de celle-ci avec le décalage horaire ? ».

→ Réponse à la question :

Leeloo® est un médicament indiqué dans la contraception orale. Il s'agit d'une pilule œstroprogestative de type combiné qui contient un progestatif (0,1mg de lévonorgestrel) et un œstrogène (0,02mg d'éthinylestradiol) (36).

Deux paramètres sont à prendre en compte pour adapter la prise du médicament en voyage :

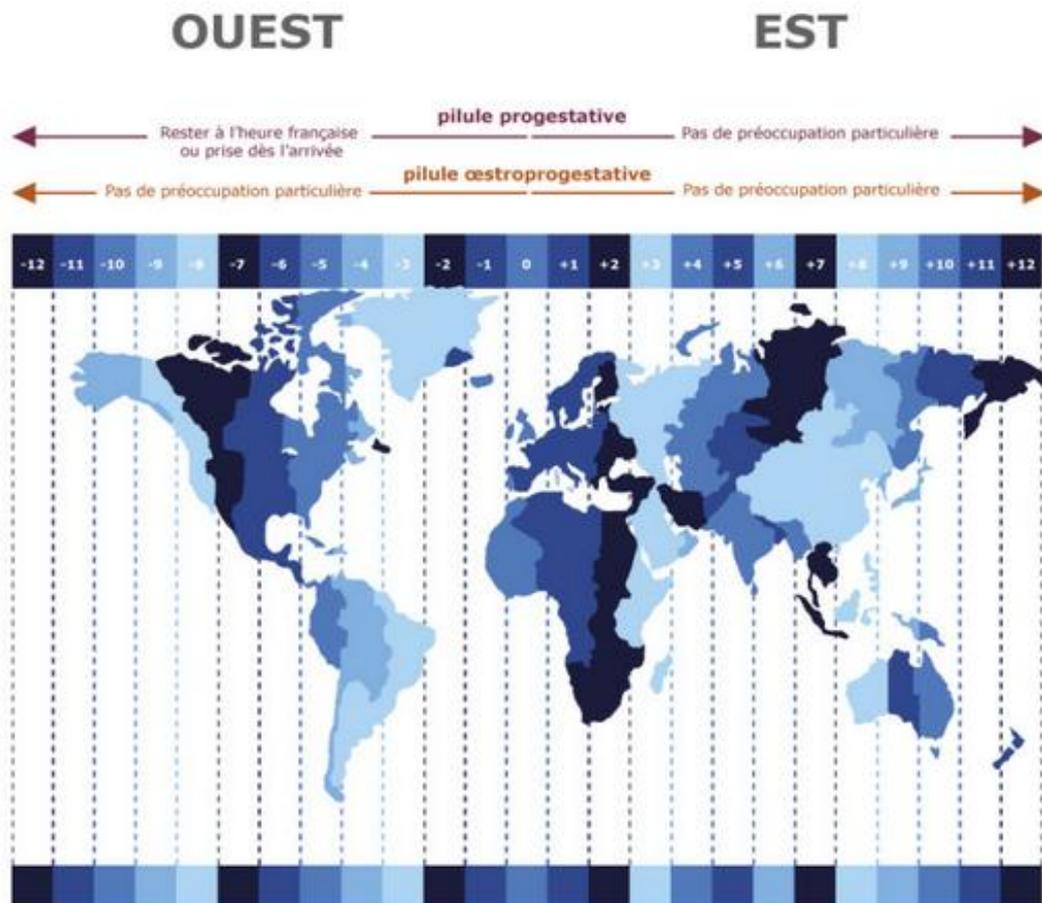
- le type de pilule : pilule microprogestative (délai de prise de 27 heures : 24 heures + 3 heures de tolérance) ou pilule œstroprogestative (délai de prise de 36 heures : 24 heures + 12 heures de tolérance)
- la destination : voyage vers l'ouest ou voyage vers l'est

Dans notre cas, la patiente prend une pilule oestroprogestative, l'écart maximal autorisé entre deux prises est de 36 heures. De plus, elle voyage vers l'ouest, en Colombie, qui compte - 7 heures de décalage par rapport à la France.

Le pharmacien doit conseiller à la patiente de prendre sa pilule à l'heure habituelle avant le départ. Sur place, dès le premier jour du séjour mademoiselle P. a le choix :

- Soit elle prend son traitement à la même heure qu'en France, si cela est possible
- Soit elle décale la prise de sa pilule et elle la prend à une heure locale identique à celle du point de départ. Le retard de la prise est de 7 heures, il ne dépasse donc pas les 12 heures de tolérance.

Figure n°33 : Pilule et décalage horaire (51)



A noter qu'en cas de voyage vers l'est avec moins de 12 heures de décalage horaire, quel que soit le type de contraceptif, la patiente peut continuer de prendre sa pilule à la même heure qu'en France. En cas de voyage vers l'ouest et de contraception microprogestative, la personne peut soit conserver le même intervalle de prise de 24 heures en tenant compte du décalage horaire. Soit prendre un comprimé le jour de son arrivée, pour éviter l'allongement du délai, et continuer les prises à heure locale fixée (51).

THESE SOUTENUE PAR : CASSET Marie

TITRE :

DEUX APPROCHES PEDAGOGIQUES DANS LA PREVENTION DU PALUDISME PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE

CONCLUSION

Nous avons donc vu qu'un même sujet peut être traité de différentes manières d'un point de vue pédagogique. Chaque méthode pédagogique présente ses avantages et ses inconvénients.

Le travail de recherche bibliographique traditionnel permet un bilan complet, global et actualisé de l'ensemble des données du paludisme. Cependant, cette méthode d'apprentissage nécessite de l'attention et de la concentration de la part du lecteur.

L'approche par « étude de cas » aide le lecteur à résoudre une problématique dans une situation concrète. Ce travail peut être, par la suite, posté sur une plateforme d'apprentissage en ligne, comme ce sera le cas pour cette étude ou utilisé lors d'une séance de travail en groupe. Ces plateformes en ligne permettent un apprentissage dynamique, interactif, l'accès est simplifié et gratuit.

Aux étudiants et aux pharmaciens de faire le choix de la méthode qui leur semble la plus pertinente par rapport à leurs pratiques professionnelles et qui répond le mieux à leurs attentes et à leurs habitudes.

En ce qui concerne le paludisme, cette infection reste une des maladies parasitaires à transmission vectorielle la plus répandue dans le monde.

La future commercialisation d'un vaccin constituerait une avancée majeure et redonnerait de l'espoir pour l'éradication de la maladie, notamment en Afrique, mais ce candidat n'est qu'en phase trois des essais cliniques. Actuellement, aucune méthode n'empêche l'infestation par le parasite. Ce risque est bien réel pour les voyageurs. La surveillance et la prévention restent donc, toujours une priorité pour lutter contre la maladie.

Le pharmacien d'officine est un acteur de santé de première ligne, son métier évolue et il doit être capable de se remettre en question régulièrement : « est-ce que mes connaissances sont à jour ?, mes conseils sont-ils pertinents et adaptés ? ». Cette remise en question va être bénéfique pour le patient et pour le pharmacien qui valorise ainsi ses compétences.

Aujourd'hui, les patients peuvent trouver des informations partout : Internet, les médias... Elles sont souvent erronées ou approximatives, de ce fait le pharmacien doit les trier et les mettre à jour quotidiennement.

De plus, grâce à l'entretien pharmaceutique mis en place dans le cadre de la loi HPST (Hôpital, patients, santé et territoires) de juillet 2009, le pharmacien d'officine peut vraiment personnaliser l'information donnée aux patients. Celle-ci doit être fiable et argumentée. Un local adapté dans l'officine permet de recevoir les patients dans les meilleures conditions et de répondre à toutes les questions qu'ils peuvent se poser, en étant aux plus près de leurs attentes.

Ce conseil valorisé apporte un vrai plus au métier de pharmacien d'officine et va sûrement se développer de façon importante dans les années à venir.

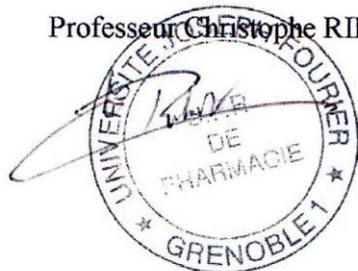
Pour que ces conseils soient vraiment reconnus par les institutions, il est nécessaire et indispensable que le pharmacien participe activement à des formations qu'elles se fassent par internet, à la faculté ou par différents organismes. L'avenir de la profession du pharmacien d'officine en dépend.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 22/10/2014

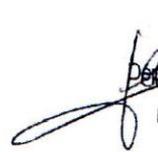
LE DOYEN

Professeur Christophe RIBUOT



LE PRESIDENT DE LA THESE

Michel SEVE

 UFR Pharmacie
Département Mécanismes Biologiques
des Maladies et Traitements
Université Joseph Fourier
Grenoble

BIBLIOGRAPHIE

1. WHO. World Malaria Report 2013. 2013.
http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2013/report consulté le 3 mars 2014.
2. CNRP. Rapport annuel d'activités du Centre national de référence du Paludisme. 2012.
http://www.cnrpalu-france.org/docs/rapport_activites_cnr_paludisme_2012.pdf?CAKEPHP=15774228ff98793b3922430861527a25 consulté le 28 avril 2014
3. Boulé F. Hautement différente : la génération Y, un défi de taille pour l'enseignement médical. *Pédagogie Médicale*. 2012 ; 13(1) : 9-25.
4. Pouget J. Intégrer et manager la génération Y. Paris. Vuibert. 2013.
5. Tardif J, Fortier G, Préfontaine C. L'évaluation des compétences : documenter le parcours de développement. Montréal. Chenelière-éducation. 2006.
6. Le Boterf G. De la compétence. Essai sur un attracteur étrange. Les Editions d'organisation. Paris. 1994.
7. Boudreault H. La compétence professionnelle-Didactique professionnelle. 2009.
<http://didapro.wordpress.com/2009/07/06/la-competece-professionnelle> consulté le 25 février 2014.
8. Graillon A, Lison C, Noel MF, Côté D. L'approche d'apprentissage dans un curriculum médical préclinique basé sur l'apprentissage par problèmes. *Pédagogie Médicale*. 2006 ; 7(4) : 201-12.
9. HAS. Haute Autorité de Santé - DPC, mode d'emploi. 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1288606/fr/dpc-mode-d-emploi consulté le 24 février 2014.
10. Ministère du Travail, de l'Emploi, de la Formation Professionnelle et du Dialogue Social. Les stages étudiants en milieu professionnel. 2014.
<http://travail-emploi.gouv.fr/informations-pratiques,89/les-fiches-pratiques-du-droit-du,91/acces-et-accompagnement-vers-l,651/les-stages-etudiants-en-entreprise,3904.html> consulté le 24 février 2014.
11. CDC. Malaria. 2012.
<http://www.cdc.gov/malaria/about/biology> consulté le 28 avril 2014.

12. Armengaud A, Legros F, Quatresous I, Barre H, Valayer P, Fanton Y, D'Ortenzio E, Schaffner F. A case of autochthonous *Plasmodium vivax* malaria, Corsica. 2006.
<http://www.eurosurveillance.org> consulté le 25 avril 2014.
13. CNRP. Rapport annuel d'activités du Centre national de référence du Paludisme. 2011.
http://www.cnrpalu-france.org/docs/rapport_activites_cnr_paludisme_2011.pdf?CAKEPHP=458d9d3292ab9ea59913d81f16567aa2 consulté le 28 avril 2014.
14. INVS. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2013. 2013.
<http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2013/BEH-n-22-23-2013> consulté le 25 novembre 2013.
15. INVS. Paludisme. Surveillance du paludisme. 2007.
<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Paludisme/Surveillance-du-paludisme> consulté le 4 février 2014.
16. INVS, ARS Océan Indien. Paludisme d'importation à la Réunion : bilan de l'année 2012. 2013.
http://www.ars.ocean-indien.sante.fr/fileadmin/OceanIndien/Internet/Veille_et_securite_sanitaire/Gestion_de_crise_sanitaire/CIRE/Points_epidemiologiques/18_2013_PE_bilan_palu_2012_RUN.pdf consulté le 1 mai 2014.
17. INVS, ARS Océan Indien. Surveillance du paludisme à Mayotte : bilan 2012. 2013.
http://www.ars.ocean-indien.sante.fr/fileadmin/OceanIndien/Internet/Veille_et_securite_sanitaire/Gestion_de_crise_sanitaire/CIRE/Points_epidemiologiques/17_2013_PE_bilan_palu_2012_MAY.pdf consulté le 1 mai 2014.
18. Association française des enseignants de parasitologie. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. Issy-les-Moulineaux. Elsevier-Masson. 2010.
19. Servonnet A, Rapp C, Delacour H, Bigaillon C, Pilo JE, Mérens A. *Plasmodium knowlesi* : une espèce émergente chez l'homme ? Médecine de la Santé Trop. 2012 ; 22(4) : 417-421.
20. Berry A, Iriart X, Wilhelm N, Valentin A, Witkowski B, Benoit-Vical F, Menard S, Olganier D, Fillaux J, Sire S, Le Coustumier A, Magnaval JF. Imported *Plasmodium knowlesi* Malaria in a French Tourist Returning from Thailand. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2011 ; 84(4) : 535-538.
21. OMS. Entomologie du paludisme et contrôle des vecteurs. 2003.
<http://whqlibdoc.who.int/hq/2003> consulté le 4 février 2014.

22. Ministère de la santé et des sports. Arrêté du 12 janvier 2009 fixant les critères de sélection des donneurs de sang. 2009.
<http://www.dondusang.net> consulté le 2 février 2014.
23. Gallien S, Taieb F, Hamane S, De Castro N, Molina JM. Autochthonous *falciparum* malaria possibly transmitted by luggage-carried vector in Paris. 2013.
<http://www.eurosurveillance.org> consulté le 2 février 2014.
24. OMS. Paludisme, Aide-Mémoire n°94. 2014.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr> consulté le 3 février 2014.
25. Gachot B, Bruneel F, Pays JF. Paludisme. Rueil-Malmaison. Doin. 2004.
26. OMS. Directive pour le traitement du paludisme. Deuxième édition. 2011.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789242547924_fre.pdf consulté le 11 octobre 2013.
27. Imbert P, Gendrel D. Traitement du paludisme chez l'enfant. Paludisme grave. Médecine Tropicale. 2002 ; 62(6) : 657-664.
28. Société Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie. Paludisme. 2014.
<http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf> consulté le 15 octobre 2013.
29. Rason MA, Ménard D. Le diagnostic biologique du paludisme par microscopie. 2008.
<http://www.pasteur.mg/Atelier-Palu> consulté le 10 octobre 2013.
30. Société de Médecine des Voyages, Société Française de Parasitologie. Recommandations de Bonne Pratique. Protection personnelle antivectorielle ou protection contre les insectes piqueurs et les tiques. 2010.
<http://www.medecine-voyages.fr/publications/ppavtextecourt.pdf> consulté le 15 octobre 2013.
31. Afssaps. Avis de l'Afssaps suite à la demande d'avis relatif à une étude sur la toxicité du DEET. 2010.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original consulté le 1 février 2014.
32. La Revue Prescrire. Mieux se protéger des infections liées aux moustiques, répulsifs et moustiquaires imprégnées d'insecticide. La Revue Prescrire. 2008 ; 28(296) : 436-445.
33. Lundwall E, Penner C, Corbel V, De Gentil L, Legros F. Paludisme : se protéger des piqûres d'Anophèles. La Revue du Praticien. 2005 ; 55 : 841-48.
34. OMS. Guide pour le traitement et l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide. 2002.
<http://whqlibdoc.who.int/HQ/2002> consulté le 25 avril 2014.

35. OMS. Plan mondial pour la gestion de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme : résumé d'orientation. 2012.
<http://apps.who.int/iris/handle/10665/78096> consulté le 3 février 2014.
36. Vidal. La base de données de référence du médicament sur Univadis. 2013.
<http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed> consulté le 3 février 2014.
37. Hoffmann-La Roche. Monographie Lariam® (comprimés de chlorhydrate de méfloquine) méfloquine à 250 mg. 2008.
<http://www.rochecanada.com/gear/glossary> consulté le 12 janvier 2014.
38. GSK. Monographie du produit : Comprimés Malarone®, Comprimés pédiatriques Malarone®. 2012.
<http://www.gsk.ca/french/docs-pdf/product-monographs/Malarone.pdf> consulté le 3 avril 2014.
39. Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Pilly E. ECN. Pilly maladies infectieuses et tropicales. Paris. Vivactis plus. 2014.
40. CDC. How Can Malaria Cases and Deaths Be Reduced ? Drug resistance in the Malaria Endemic World. 2012.
http://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/reduction/drug_resistance.html consulté le 3 février 2014.
41. OMS. L'utilisation des antipaludiques. Rapport d'une consultation informelle de l'OMS. 2011.
http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_RBM_2001.33_fre.pdf consulté le 3 février 2014.
42. GSK, PATH Malaria Vaccine Initiative. Communiqué de presse. Le candidat vaccin antipaludique réduit le nombre de cas de Paludisme au cours des 18 mois de suivi de l'étude de phase III réalisée auprès de plus de 15 000 nourrissons et jeunes enfants. 2013.
http://www.malariavaccine.org/files/rtss_18_months_followup_release_embargoed_until_0001_bst_08_oct_2013_FR_FINAL.pdf consulté le 1 février 2014.
43. Le CRAT. Protection contre les piqûres de moustiques et de tiques chez la femme enceinte. 2012.
http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=444 consulté le 3 janvier 2014.
44. Le CRAT. Chimio prophylaxie antipaludique chez la femme enceinte. 2013.
http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=443 consulté le 3 mars 2014.
45. Garnier J, Minodier P, Retornaz K, Kone-Paut I. Quelle prophylaxie pour l'enfant voyageur ? Bulletin de la Société de Pathologie Exotique. 2001 ; 94(2) : 152-5.

46. Assurance maladie. Médicaments. Règles de prescription. 2012.
http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/prescriptions/medicaments/regles-generales-de-prescription-des-medicaments_doubs.php consulté le 18 avril 2014.
47. Ordre National des Pharmaciens. Le dossier pharmaceutique. Qu'est-ce-que le dossier pharmaceutique ? 2014.
<http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP> consulté le 7 avril 2014.
48. ANSM, Laboratoire Roche. Brochure d'information à destination des professionnels de santé. Lariam® en traitement prophylactique du paludisme. 2013.
<http://ansm.sante.fr> consulté le 12 janvier 2014.
49. ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2014.
<http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses> consulté le 12 janvier 2014.
50. Pradines B, Dormoi J, Briolant S, Bogreau H, Rogier C. La résistance aux antipaludiques. Revue Francophone des Laboratoires. 2010 ; 2010(422) : 51-62.
51. Anaes, Afssaps. Recommandations pour la pratique clinique. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme enceinte. 2004.
http://www.choisirsacontraception.fr/pdf/contraception_recommandations_has.pdf consulté le 30 avril 2014.

Annexe 2 : Vaccination de l'adulte selon le BEH 2013

Vaccins	Recommandations générales	Schéma vaccinal	Particularités liées au voyage	Recommandations selon le type de séjour
Encéphalite japonaise		2 injections à J0-J28 Dernière injection au plus tard 10 j avant le départ. Rappel 12-24 mois après la primo-vaccination. Les personnes à risque continu d'infection par le virus de l'encéphalite japonaise doivent recevoir 1 injection de rappel 12 mois après la primo-vaccination.		Séjour prolongé en zone rurale, en période de transmission.
Encéphalite à tiques		3 injections à M0, M1 à M3, M5 à M12 (Ticovac®) ou M9 à M12 (Encepur®) Rappels ultérieurs : tous les 3 à 5 ans (3 ans pour les personnes de plus de 60 ans) (selon l'âge et la spécialité).		Séjour en zone rurale ou boisée en région d'endémie, de mars à novembre.
Fièvre jaune	Exigible dans le cadre du Règlement sanitaire international	1 injection au minimum 10 j avant le départ Durée de validité : 10 ans		Tout séjour en zone d'endémie.
Fièvre typhoïde		1 injection 15 j avant le départ Durée de protection : 3 ans	La protection engendrée par la vaccination n'est que de 50 à 80%. Elle ne se substitue pas aux mesures d'hygiène universelles	Séjour dans conditions d'hygiène précaires
Grippe saisonnière	Recommandations du calendrier vaccinal : Groupes à risque		Débuter la vaccination au début de la saison grippale Le vaccin adapté à l'hémisphère sud n'est disponible que sur ATU nominative	Tout séjour pendant une saison grippale
Hépatite A	Recommandations calendrier vaccinal : Groupes à risque	1 ^{ère} injection 15 j avant le départ. 2 ^{ème} injection : 6-12 mois plus tard et jusqu'à 3 ou 5 ans, selon la spécialité.	Recommandé pour les séjours dans un pays où l'hygiène est précaire, quelles que soient les modalités et la durée du voyage	Tout séjour dans un pays où l'hygiène est précaire
Hépatite B	Recommandations calendrier vaccinal : Groupes à risque	2 injections à M0-M1 Rappel 6 à 12 mois plus tard.	<u>En cas de départ imminent</u> Protocole accéléré : 3 injections à M0-M1-M2 (ou J0-J7 (ou J10)*-J21) Rappel 1 an après la 1^{ère} injection *selon les vaccins	Séjours fréquents ou prolongés dans des pays à forte ou moyenne prévalence du portage chronique du virus [1]
Infections invasives à méningocoque				
Vaccins conjugués contre les IIM C	Recommandations du calendrier vaccinal pour l'adulte de 18 à 24 ans inclus	1 injection au minimum 10 jours avant le départ		En cas de séjour :
Vaccin polysidique contre les IIM A+C		Durée de protection : 3 ans (pour les vaccins non conjugués). 1 injection au minimum 10 jours avant le départ		- en zone d'endémie au moment de la saison sèche (décembre-juin dans l'hémisphère nord), dans des conditions de contact étroit avec la population locale - dans une zone où sévit une épidémie Obligatoire pour les pèlerinages en Arabie saoudite
Vaccin polysidique contre les IIM A,C,Y,W135 Vaccin conjugué contre les IIM A,C,Y,W135		Durée de protection : 3 ans 1 injection au minimum 10 jours avant le départ ; durée de protection d'au moins trois ans		
Rage		3 injections à J0-J7-J21 à 28		Séjour en région isolée dans un pays à haut risque
Rougeole (RRO)	Recommandations du calendrier vaccinal en vigueur	2 injections au total (espacées d'au moins un mois).		
VACCINS COMBINÉS DU VOYAGE				
Typhoïde-Hépatite A		1 injection 15 j avant le départ Rappel Hépatite A : 6 à 12 mois (jusqu'à 3 ans) plus tard.		Séjour dans conditions d'hygiène précaires en zone d'endémie
Hépatite A-Hépatite B		2 injections à M0-M1 Rappel 6 mois après la 1 ^{ère} injection	En cas de départ imminent : 3 injections à J0-J7-J21 Rappel 1 an après la 1 ^{ère} injection.	Séjours fréquents ou prolongés dans un pays où l'hygiène est précaire et à forte prévalence du portage chronique du virus de l'hépatite B.

Annexe 3 : Situation du paludisme et indication de la prophylaxie selon les pays et régions du monde selon le BEH 2013

Pays	Situation du paludisme 2012 : groupe de résistance (1)	Chimioprophyllaxie (2)	Pays	Situation du paludisme 2012 : groupe de résistance (1)	Chimioprophyllaxie (2)
Afghanistan	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophyllaxie facultative (3) 	Caimans (Iles)	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> Pas de chimioprophyllaxie
Afrique du Sud	Nord-est (parc de Kruger) : groupe 3 Reste du pays : groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie 	Cambodge	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie
Algérie	Zone de transmission sporadique	<ul style="list-style-type: none"> Pas de chimioprophyllaxie Pas de chimioprophyllaxie Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour 	Cameroun	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie
Angola	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie 	Canada	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> Pas de chimioprophyllaxie
Antigua et Barbuda	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> Pas de chimioprophyllaxie 	Cap-Vert	Zone de transmission sporadique	<ul style="list-style-type: none"> Pas de chimioprophyllaxie Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Antilles néerlandaises	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> Pas de chimioprophyllaxie 	Chili	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> Pas de chimioprophyllaxie
Arabie saoudite	Sud, Ouest : groupe 3 Reste du pays : groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophyllaxie facultative (3) Pas de chimioprophyllaxie 	Chine	Yunnan et Hainan : groupe 3 Nord-est : groupe 1 Essentiellement <i>Plasmodium vivax</i>	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophyllaxie facultative (3)
Argentine	Régions rurales du nord-ouest et frontière avec le Paraguay : groupe 1 Exclusivement <i>Plasmodium vivax</i> Reste du pays y compris les chutes d'Iguazu : groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophyllaxie facultative (3) Pas de chimioprophyllaxie 	Colombie	Amazonie : groupe 3 Reste du pays : groupe 2	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie Chimioprophyllaxie
Arménie	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> Pas de chimioprophyllaxie 	Comores	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie
Australie	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> Pas de chimioprophyllaxie 	Congo	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie
Azerbaïdjan	Zone de transmission sporadique Exclusivement <i>Plasmodium vivax</i> de juin à octobre	<ul style="list-style-type: none"> Pas de chimioprophyllaxie Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour 	Congo (République démocratique du) ex Zaïre	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie
Bahamas	Great Exuma : zone de transmission sporadique de <i>P. falciparum</i> Reste du pays : groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> Pas de chimioprophyllaxie Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour Pas de chimioprophyllaxie 	Costa Rica	Groupe 1 Exclusivement <i>Plasmodium vivax</i>	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophyllaxie facultative (3) pour l'ensemble du pays
Bangladesh	Dhaka : groupe 0 Reste du pays : groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> Pas de chimioprophyllaxie Chimioprophyllaxie 	Côte d'Ivoire	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie
Bahreïn	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> Pas de chimioprophyllaxie 	Cuba	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> Pas de chimioprophyllaxie
Barbade	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> Pas de chimioprophyllaxie 	Djibouti	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie
Belize	Groupe 1 Essentiellement <i>Plasmodium vivax</i>	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophyllaxie facultative (3) pour l'ensemble du pays 	Dominique (Ile de la)	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> Pas de chimioprophyllaxie
Bénin	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie 	Égypte	Zone de transmission sporadique	<ul style="list-style-type: none"> Pas de chimioprophyllaxie Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Bermudes	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> Pas de chimioprophyllaxie 	Émirats arabes unis	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> Pas de chimioprophyllaxie
Bhoutan	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophyllaxie facultative (3) pour l'ensemble du pays 	Équateur	Amazonie : groupe 3 Reste du pays : groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie Pas de chimioprophyllaxie
Bolivie	Amazonie : groupe 3 Reste du pays : groupe 1, Essentiellement <i>Plasmodium vivax</i>	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie Chimioprophyllaxie Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophyllaxie facultative (3) 	Érythrée	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie
Botswana	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie 	États-Unis d'Amérique	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> Pas de chimioprophyllaxie
Brésil	Amazonie : groupe 3 Reste du pays : groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie Pas de chimioprophyllaxie 	Éthiopie	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie
Brunei	Groupe 0 <i>P. knowlesi</i> signalé	<ul style="list-style-type: none"> Pas de chimioprophyllaxie 	Fidji (Iles)	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> Pas de chimioprophyllaxie
Burkina Faso	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie 	Gabon	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie
			Gambie	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie
			Géorgie	Zone de transmission sporadique (Sud-est du pays)	<ul style="list-style-type: none"> Pas de chimioprophyllaxie Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
			Ghana	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> Chimioprophyllaxie
			Grèce	Zone de transmission sporadique Uniquement <i>Plasmodium vivax</i>	<ul style="list-style-type: none"> Pas de chimioprophyllaxie Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour

Annexe 3 (suite) : Situation du paludisme et indication de la prophylaxie selon les pays et régions du monde selon le BEH 2013

Pays	Situation du paludisme 2012 : groupe de résistance (1)	Chimio prophylaxie (2)	Pays	Situation du paludisme 2012 : groupe de résistance (1)	Chimio prophylaxie (2)
Guadeloupe	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie	Macao	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie
Guam (Ile de)	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie	Madagascar	Groupe 3	• Chimio prophylaxie
Guatemala	Groupe 1 Essentiellement Plasmodium vivax	• Chimio prophylaxie • Pour un séjour de moins de 7 jours : chimio prophylaxie facultative (3) pour l'ensemble du pays	Malaisie cf. tableau 5	Zones urbaines et côtières : groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie
Guinée	Groupe 3	• Chimio prophylaxie	Malawi	Reste du pays : groupe 3	• Chimio prophylaxie
Guinée-Bissau	Groupe 3	• Chimio prophylaxie	Mali	Groupe 3	• Chimio prophylaxie
Guinée équatoriale	Groupe 3	• Chimio prophylaxie	Maldives (Iles)	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie
Guyana	Groupe 3	• Chimio prophylaxie	Mali	Groupe 3	• Chimio prophylaxie
Guyane	Fleuves frontaliers : groupe 3 Zone côtière : groupe 0	• Chimio prophylaxie	Malouines (Iles)	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie
Haiti	Groupe 1	• Pas de chimio prophylaxie	Mariannes (Iles)	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie
Hawaï	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie	Maroc	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie
Honduras	Groupe 1 Essentiellement Plasmodium vivax	• Chimio prophylaxie • Pour un séjour de moins de 7 jours : chimio prophylaxie facultative (3) pour l'ensemble du pays	Marshall (Iles)	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie
Hong-Kong	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie	Martinique (Ile de la)	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie
Inde cf. tableau 5	États du nord-est : groupe 3	• Chimio prophylaxie	Maurice (Ile)	Zone de transmission sporadique	• Pas de chimio prophylaxie • Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Indonésie cf. tableau 5	Bali : groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie	Mauritanie	Groupe 3	• Chimio prophylaxie
Iran	Reste du pays : groupe 3	• Chimio prophylaxie	Mayotte (Ile de)	Groupe 3	• Chimio prophylaxie
	Sud-Est : groupe 3	• Chimio prophylaxie • Pour un séjour de moins de 7 jours : chimio prophylaxie facultative (3)			• Chimio prophylaxie • Pour un séjour de moins de 7 jours : chimio prophylaxie facultative (3)
	Reste du pays : groupe 1 Essentiellement Plasmodium vivax	• Chimio prophylaxie • Pour un séjour de moins de 7 jours : chimio prophylaxie facultative (3)	Mexique	Yucatan : groupe 1 Essentiellement Plasmodium vivax	• Chimio prophylaxie • Pour un séjour de moins de 7 jours : chimio prophylaxie facultative (3)
Iraq	Zone rurale du Nord (provinces de Duhok, Erbil et Sulaimaniya) : groupe 1 Exclusivement Plasmodium vivax	• De mai à fin novembre • Chimio prophylaxie • Pour un séjour de moins de 7 jours : chimio prophylaxie facultative (3)		Reste du pays : groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie
	Reste du pays : groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie	Micronésie	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie
Israël	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie	Mongolie	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie
Jamaïque	Agglomération de Kingston : groupe 1 Reste du pays : groupe 0	• Chimio prophylaxie	Mozambique	Groupe 3	• Chimio prophylaxie
Japon	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie	Myanmar (ex-Birmanie) cf. tableau 5	Groupe 3	• Chimio prophylaxie
Jordanie	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie	Namibie	Groupe 3	• Chimio prophylaxie
Kazakhstan	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie	Nauru (Ile)	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie
Kenya	Groupe 3	• Chimio prophylaxie	Népal cf. tableau 5	Terai : groupe 2 Reste du pays : groupe 0	• Chimio prophylaxie
Kirghizistan	Zone de transmission sporadique	• Pas de chimio prophylaxie • Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour	Nicaragua	Groupe 1 Essentiellement Plasmodium vivax	• Chimio prophylaxie • Pour un séjour de moins de 7 jours : chimio prophylaxie facultative (3)
Kiribati (Iles)	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie	Niger	Groupe 3	• Chimio prophylaxie
Koweït	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie	Nigéria	Groupe 3	• Chimio prophylaxie
Laos	Groupe 3	• Chimio prophylaxie	Niué (Ile)	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie
Lesotho	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie	Nouvelle-Calédonie	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie
Liban	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie	Nouvelle-Zélande	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie
Libéria	Groupe 3	• Chimio prophylaxie	Oman	Zone de transmission sporadique	• Pas de chimio prophylaxie • Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Libye	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie	Ouganda	Groupe 3	• Chimio prophylaxie
			Ouzbékistan	Zone de transmission sporadique à P. vivax	• Pas de chimio prophylaxie • Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
			Pakistan	Groupe 3	• Chimio prophylaxie
			Palau (Ile)	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie

Annexe 3 (suite) : Situation du paludisme et indication de la prophylaxie selon les pays et régions du monde selon le BEH 2013

Pays	Situation du paludisme 2012 : groupe de résistance (1)	Chimio prophylaxie (2)	Pays	Situation du paludisme 2012 : groupe de résistance (1)	Chimio prophylaxie (2)
Panama cf. tableau 5	Ouest : groupe 1 Essentiellement <i>Pf</i> asmodium <i>v</i> max	• Chimio prophylaxie • Pour un séjour de moins de 7 jours : chimio prophylaxie facultative (3)	Surinam	Groupe 3	• Chimio prophylaxie
Papouasie-Nouvelle Guinée	Est : groupe 3 Groupe 3	• Chimio prophylaxie • Chimio prophylaxie	Swaziland	Groupe 3	• Chimio prophylaxie
Pâques (Ile de)	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie	Syrie	Zone de transmission sporadique Exclusivement à <i>Pf</i> asmodium <i>v</i> max	• Pas de chimio prophylaxie • Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Paraguay	Est : groupe 1 ; Essentiellement du <i>Pf</i> asmodium <i>v</i> max	• Pas de chimio prophylaxie • Chimio prophylaxie • Pour un séjour de moins de 7 jours : chimio prophylaxie facultative (3)	Tadjikistan	Groupe 2 Essentiellement <i>Pf</i> asmodium <i>v</i> max	• Chimio prophylaxie • Pour un séjour de moins de 7 jours : chimio prophylaxie facultative (3)
Pérou cf. tableau 5	Reste du pays : groupe 0 Amazonie (Loreto) : groupe 3	• Pas de chimio prophylaxie • Chimio prophylaxie	Taiwan	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie
Philippines cf. tableau 5	Reste du pays : groupe 1 Essentiellement du <i>Pf</i> asmodium <i>v</i> max	• Chimio prophylaxie • Pour un séjour de moins de 7 jours : chimio prophylaxie facultative (3)	Tanzanie	Groupe 3	• Chimio prophylaxie
Polynésie française	Groupe 3	• Chimio prophylaxie	Tchad	Groupe 3	• Chimio prophylaxie
Porto Rico	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie	Thaïlande cf. tableau 5	Régions frontalières avec le Cambodge et le Myanmar : groupe 3	• Chimio prophylaxie
Qatar	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie	Reste du pays : zones de transmission sporadique	• Pas de chimio prophylaxie	
République Centrafricaine	Groupe 3	• Chimio prophylaxie	Timor Leste	Groupe 3	• Chimio prophylaxie
République dominicaine	Groupe 1	• Chimio prophylaxie	Togo	Groupe 3	• Chimio prophylaxie
Réunion (Ile de la)	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie	Tonga (Iles)	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie
Russie (Fédération de)	Zone de transmission sporadique	• Pas de chimio prophylaxie • Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour	Trinidad et Tobago (Iles)	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie
Rwanda	Groupe 3	• Chimio prophylaxie	Tunisie	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie
Salvador (El)	Groupe 1 Essentiellement <i>Pf</i> asmodium <i>v</i> max	• Chimio prophylaxie • Pour un séjour de moins de 7 jours : chimio prophylaxie facultative (3)	Turkmenistan	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie
Saint-Barthélemy (Ile de)	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie	Turquie d'Europe	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie
Sainte-Hélène (Ile de)	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie	Turquie du Sud-Est	Zone de transmission sporadique Essentiellement à <i>Pf</i> <i>v</i> max	• Pas de chimio prophylaxie • Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Sainte-Lucie (Ile de)	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie	Tuvalu (Iles)	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie
Saint-Martin (Ile de)	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie	Uruguay	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie
Salomon (Iles)	Groupe 3	• Chimio prophylaxie	Vanuatu (Ile de)	Groupe 3	• Chimio prophylaxie
Samoa (Iles)	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie	Venezuela cf. tableau 5	Amazonie : groupe 3	• Chimio prophylaxie
Sao Tomé et Principe	Groupe 3	• Chimio prophylaxie	Reste du pays : groupe 1	• Chimio prophylaxie	
Sénégal	Groupe 3	• Chimio prophylaxie	Vierges (Iles)	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie
Seychelles (Iles des)	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie	Vietnam cf. tableau 5	Bande côtière et des deltas : groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie
Sierra Leone	Groupe 3	• Chimio prophylaxie	Reste du pays : Groupe 3	• Chimio prophylaxie	
Singapour	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie	Wallis et Futuna	Groupe 0	• Pas de chimio prophylaxie
Somalie	Groupe 3	• Chimio prophylaxie	Yémen	Ile de Socotra : groupe 1	• Chimio prophylaxie
Soudan	Groupe 3	• Chimio prophylaxie	Reste du pays : groupe 3	• Chimio prophylaxie	
Sri Lanka	Groupe 2 Essentiellement <i>Pf</i> asmodium <i>v</i> max	• Chimio prophylaxie • Pour un séjour de moins de 7 jours : chimio prophylaxie facultative (3)	Zambie	Groupe 3	• Chimio prophylaxie
Sud Soudan	Groupe 3	• Chimio prophylaxie	Zimbabwe	Groupe 3	• Chimio prophylaxie

Annexe 4 : Pays pour lesquels la situation est complexe selon les régions selon le BEH 2013

Pays	Situation paludisme/chimio prophylaxie
Cambodge	<ul style="list-style-type: none"> Le paludisme – dû principalement à <i>P. falciparum</i> avec multirésistance dans les provinces du sud-ouest – est présent toute l’année dans tout le pays, sauf à Phnom-Penh et aux alentours du lac Tonle Sap. Risque négligeable dans la zone touristique d’Angkor Vat. Classification des zones à risque : groupe 3.
Chine	<ul style="list-style-type: none"> Le paludisme à <i>P. falciparum</i> (résistant à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine), est présent dans les provinces de Hainan et du Yunnan. Risque limité de paludisme à <i>P. vivax</i> dans les provinces du sud et dans quelques provinces du centre, notamment Anhui, Henan, Hubei, Guizhou et Jiangsu. Il n’y a pas de risque de paludisme dans les zones urbaines. Classification des zones à risque : groupe 1 : centre et sud ; groupe 3 : Hainan et Yunnan.
Équateur	<ul style="list-style-type: none"> Le paludisme – à <i>P. vivax</i> (87%) et à <i>P. falciparum</i> (13%) – est présent toute l’année au-dessous de 1 500 m. Le risque de transmission est modéré dans les provinces côtières. Il n’y a aucun risque à Guayaquil, à Quito ni dans les villes de la région inter-andine. Résistance de <i>P. falciparum</i> à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signalée. Classification des zones à risque : groupe 3.
Inde	<ul style="list-style-type: none"> Le paludisme est présent toute l’année dans tout le pays au-dessous de 2 000 m, avec au total 40% à 50% des cas dus à <i>P. falciparum</i>, les autres étant dus à <i>P. vivax</i>. Les risques de paludisme à <i>P. falciparum</i> et de pharmacorésistance sont relativement plus élevés dans les États du nord-est, sur les îles d’Andaman et de Nicobar, dans les États de Chhattisgarh, de Goa, du Gujarat, du Jharkhand, du Karnataka (à l’exception de la ville de Bangalore), du Madhya Pradesh, du Maharashtra (à l’exception des villes Bombay, Nagpur, Nasik et Pune), de l’Orissa et du Bengale occidental (à l’exception de la ville de Calcutta). Résistance de <i>P. falciparum</i> à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signalée. Il n’y a aucune transmission dans certaines parties des États de Himachal Pradesh, Jammu, Cachemire et Sikkim. Classification des zones à risque : groupe 2 : ensemble du pays au-dessous de 2 000 m d’altitude ; groupe 3 : zones à haut risque désignées nommément.
Indonésie	<ul style="list-style-type: none"> Le paludisme est présent toute l’année dans toutes les 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, dans les zones rurales : Kalimantan (Bornéo), Sulawesi, Sumatra, Lombok. Il n’y a pas de risque dans la municipalité de Jakarta, les grandes villes et les principales stations touristiques (Bali). Résistance de <i>P. falciparum</i> à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signalée. Résistance de <i>P. vivax</i> à la chloroquine signalée. Infection humaine à <i>P. knowlesi</i> signalée. Classification des zones à risque : groupe 3.
Malaisie	<ul style="list-style-type: none"> Le paludisme n’est présent que dans des foyers limités de l’arrière-pays forestier, notamment le Sarawak et le Sabah à Bornéo. Les zones urbaines et côtières sont exemptes de paludisme. Résistance de <i>P. falciparum</i> à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signalée. Infection humaine à <i>P. knowlesi</i> signalée. Classification des zones à risque : groupe 3.
Myanmar	<ul style="list-style-type: none"> Le paludisme – dû principalement à <i>P. falciparum</i> – est présent toute l’année au-dessous de 1 000 m, dans les zones rurales reculées des régions de collines boisées, comme dans quelques zones côtières de l’état de Rakhine. Il n’y a pas de transmission dans les villes et les zones urbaines. Résistance de <i>P. falciparum</i> à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signalée. Résistance à la méfloquine signalée dans l’État de Kayin et dans la partie orientale de l’État de Shan. Baisse de la sensibilité de <i>P. vivax</i> à la chloroquine signalée. Infection humaine à <i>P. knowlesi</i> signalée. Classification des zones à risque : groupe 3.
Népal	<ul style="list-style-type: none"> Le paludisme – dû principalement à <i>P. vivax</i> – est présent toute l’année dans les zones rurales des 20 districts du Terai situés le long de la frontière avec l’Inde, avec des flambées occasionnelles de paludisme à <i>P. falciparum</i> de juillet à octobre. La transmission saisonnière de <i>P. vivax</i> a lieu dans 45 districts de l’intérieur du Terai et de la zone de collines. Résistance de <i>P. falciparum</i> à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signalée. Classification des zones à risque : groupe 2.
Panama	<ul style="list-style-type: none"> Le paludisme – essentiellement à <i>P. vivax</i> (99%) – est présent toute l’année dans les provinces situées le long de la côte atlantique, le long des frontières avec le Costa Rica et la Colombie : Bocas del Toro, Chiriqui, Colón, Darién, Kuna Yala, Ngobe Bugle, Panama et Veraguas. Le risque de transmission est nul ou négligeable dans la ville de Panama, dans la zone du canal et dans les autres provinces. Résistance de <i>P. falciparum</i> à la chloroquine signalée dans les provinces de Darién et de San Blas. Classification des zones à risque : groupe 1 : côte Atlantique ; groupe 3 : Darien, San Blas.
Pérou	<ul style="list-style-type: none"> Le paludisme à <i>P. vivax</i> (89%) et à <i>P. falciparum</i> (11%) est présent toute l’année dans les zones rurales situées au-dessous de 2 000 m. Les 23 districts les plus exposés sont concentrés dans les départements d’Ayacucho, Junin, Loreto, Madre de Dios, Piura, San Martin et Tumbes. Quatre-vingt dix-neuf pour cent (99%) des cas à <i>P. falciparum</i> sont enregistrés à Loreto, département situé en Amazonie qui abrite 18 des districts du pays où le risque est le plus grand. Résistance à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signalée. Classification des zones à risque : groupe 1 : zones à <i>P. vivax</i> ; groupe 3 : département de Loreto.
Philippines	<ul style="list-style-type: none"> Le paludisme est présent toute l’année dans les zones au-dessous de 600 m, sauf dans les 22 provinces d’Aklan, Albay, Benguet, Biliran, Bohol, Camiguin, Capiz, Catanduanes, Cavite, Cebu, Guimaras, Iloilo, Leyte nord, Leyte sud, Marinduque, Masbate, Samar est, Samar nord, Samar ouest, Siquijor, Sorsogon, Surigao del Norte et Manille. On estime qu’il n’y a aucun risque dans les zones urbaines et les plaines. Résistance de <i>P. falciparum</i> à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signalée. Infection humaine à <i>P. knowlesi</i> signalée dans la province de Palawan. Classification des zones à risque : groupe 3.
Thaïlande	<ul style="list-style-type: none"> Le paludisme est présent toute l’année dans les zones rurales dans tout le pays, particulièrement dans les régions montagneuses et forestières, à proximité des frontières du Myanmar, du Cambodge et du Laos. Il n’y a pas de risque dans les villes (en particulier Bangkok, Chiang Mai et Pattaya), ni sur l’île de Samui et dans les principales stations touristiques de l’île de Phuket. Une transmission sporadique existe dans d’autres endroits et d’autres îles. Résistance de <i>P. falciparum</i> à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signalée. Résistance à la méfloquine et à la quinine signalée dans les zones bordant le Cambodge et le Myanmar. Infection humaine à <i>P. knowlesi</i> signalée. Classification des zones à risque : transmission sporadique ou groupe 1 ; groupe 3 (zones forestières proches des frontières avec le Cambodge et le Myanmar).
Venezuela	<ul style="list-style-type: none"> Le paludisme dû à <i>P. vivax</i> (75%) et à <i>P. falciparum</i> (25%) est présent toute l’année à des niveaux de prévalence variable dans certaines zones rurales des États d’Amazonas, Anzoátegui, Bolivar, Delta Amacuro. Le risque est faible dans les États d’Apure, Monagas, Sucre, et Zulia. Le risque de paludisme à <i>P. falciparum</i> se limite essentiellement à des municipalités situées dans des zones de jungle des États d’Amazonas (Alto Orinoco, Atabapo, Atures, Autana, Manapiare, Rio Negro) et de Bolivar (Cedeño, El Calliao, Heres, Gran Sabana, Piar, Raúl Leoni, Rocío, Sifontes et Sucre). Résistance de <i>P. falciparum</i> à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signalée. Classification des zones à risque : groupe 1 : zones à <i>P. vivax</i> ; groupe 3 : zones à <i>P. falciparum</i>.
Vietnam	<ul style="list-style-type: none"> Le paludisme – dû principalement à <i>P. falciparum</i> – est présent dans tout le pays, sauf les centres urbains, le delta du fleuve Rouge, le delta du Mékong et les plaines côtières du centre du pays. Les zones à haut risque sont les hauts plateaux au-dessous de 1 500 m au sud du 18^{ème} degré de latitude N, et notamment les quatre provinces principales de ces hauts plateaux, Dak Lak, Dak Nong, Gia Lai et Kon Tum, ainsi que la province de Binh Phuoc et les parties occidentales des provinces côtières de Quang Tri, Quang Nam, Ninh Thuan et Khanh Hoa. Résistance à la chloroquine, à la sulfadoxine-pyriméthamine et à la méfloquine signalée. Classification des zones à risque : groupe 3.



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

DEUX APPROCHES PEDAGOGIQUES DANS LA PREVENTION DU PALUDISME PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE

RESUME

Le paludisme reste une des maladies parasitaires à transmission vectorielle la plus répandue dans le monde. Il est endémique dans de nombreuses régions tropicales et tue plus de 600 000 personnes chaque année.

Les pays endémiques sont visités par plus de 125 millions de voyageurs internationaux chaque année. Des précautions doivent être prises chez tous ces voyageurs. Les mesures préventives que sont la prise d'une chimioprophylaxie et la protection contre les piqûres de moustiques, restent à l'heure actuelle les seules mesures pour éviter toute infestation, dans l'attente d'une éventuelle mise sur le marché d'un vaccin.

Le pharmacien d'officine a donc un rôle central et primordial dans le conseil aux voyageurs. De plus, depuis quelques années, le métier de pharmacien évolue, de nouvelles missions lui sont attribuées et le placent au cœur du système de santé. Une mise à jour régulière des connaissances est donc nécessaire.

Comment donc fournir aux pharmaciens d'officine et aux étudiants une information fiable, complète et actualisée sur cette maladie ?

Dans cette étude, deux méthodes pédagogiques ont été utilisées :

- l'une correspondant à une approche traditionnelle
- l'autre s'inscrivant dans une nouvelle approche pédagogique, de plus en plus utilisée dans les universités et pouvant convenir aux étudiants de la nouvelle génération Y.

A chacun d'entre eux de choisir l'approche qui répond le mieux à leurs attentes et à leurs habitudes et sera ainsi la plus bénéfique dans leur pratique quotidienne.

Mots clés : paludisme, voyageurs, chimioprophylaxie, conseils, pharmacien d'officine, nouvelles méthodes pédagogiques, génération Y

Adresse de l'auteur : Mlle CASSET Marie
497 route de Belledonne
38530 PONTCHARRA