



HAL
open science

Conseils à l'officine pour la prévention du paludisme chez les voyageurs, situation en 2018

Pierre Savary

► **To cite this version:**

Pierre Savary. Conseils à l'officine pour la prévention du paludisme chez les voyageurs, situation en 2018. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02276784v1

HAL Id: dumas-02276784

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02276784v1>

Submitted on 3 Sep 2019 (v1), last revised 27 Sep 2019 (v2)

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.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

N°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 26 Mars 2019

par

SAVARY Pierre

Né le 20/12/1993

à Saint Aubin les Elbeuf (76)

*Conseils à l'officine pour la prévention du paludisme chez
les voyageurs, situation en 2018*

Président du jury : **GARGALA Gilles**, MCU-PH

Membres du jury : **FAVENNEC Loïc**, PU-PH

BAUSIERE Philippe, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

N°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 26 Mars 2019

par

SAVARY Pierre

Né le 20/12/1993

à Saint Aubin les Elbeuf (76)

***Conseils à l'officine pour la prévention du paludisme chez
les voyageurs, situation en 2018***

Président du jury : **GARGALA Gilles, MCU-PH**

Membres du jury : **FAVENNEC Loïc, PU-PH**

BAUSIERE Philippe, Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

A **Monsieur Gilles GARGALA**, maître de conférences des universités, pour le grand honneur que vous me faites en acceptant de présider cette thèse et pour m'avoir guidé durant sa réalisation. Votre disponibilité et votre gentillesse m'ont été d'une aide précieuse. Je vous prie de trouver le témoignage de ma respectueuse reconnaissance.

A **Monsieur Loïc FAVENNEC**, Chef du Service de Parasitologie-Mycologie au CHU de Rouen et Professeur de Parasitologie à la Faculté de Pharmacie, pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de juger cette thèse. Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.

A **Monsieur Philippe BAUSIERE**, Docteur en Pharmacie, pour m'avoir accueilli chaleureusement à plusieurs reprises dans votre pharmacie et pour m'avoir fait l'honneur d'être présent dans ce jury et d'accepter de juger cette thèse. Je tiens à vous témoigner mes plus sincères remerciements.

A **mes très chers parents**, que j'aime énormément, je vous remercie pour l'amour et le soutien que vous me donnez. Je vous dédie ce travail, signe de mon affection.

A **ma sœur Pauline, à mon frère Antoine et à mon beau-frère Alexandre**, pour l'exemple que vous représentez et l'affection que vous m'avez toujours porté.

A **Juliette**, ma petite nièce que j'embrasse très fort.

A **mes grands-parents, à ma tante et à toute ma famille**, pour l'affection et le soutien que vous m'apportez.

A **mes amis de fac, à mon ami d'école et de lycée Antoine**, pour avoir contribué à ce que je suis aujourd'hui et pour tous les bons moments partagés et ceux à venir.

**L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen
n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises
dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie

Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie

M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
MUIR (<i>sumombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>sumombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>sumombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL Gharbi-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques

Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES UNIVERSITAIRES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
---------------------	---------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie MOHAMED	Chimie Organique
--------------------	------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINE** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Sommaire

Partie 1 : Généralités sur le paludisme.....1

1. Introduction.....	1
2. Rappels historiques sur le paludisme.....	1
2.1 Une maladie connue depuis l'Antiquité.....	1
2.2 La découverte du premier antipaludéen.....	2
2.3 Découverte du paludisme à la fin du XIXème siècle.....	3
2.4 Le XXème siècle : Avancées des traitements de synthèse.....	3
3. Rappels généraux sur le paludisme.....	4
3.1 Agent causal (Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie 2014).....	4
3.1.1 Les différentes espèces de <i>Plasmodium</i>	4
3.1.2 Répartition géographique de <i>Plasmodium sp.</i> (Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie 2014).....	6
3.2 Mode de transmission et vecteur.....	11
3.2.1 Le mode de transmission.....	11
3.2.2 Le vecteur.....	12
3.3 Cycle parasitaire (Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie 2014).....	15
3.3.1 Chez l'homme.....	15
3.3.2 Chez l'anophèle femelle.....	16
3.4 Épidémiologie (BEH 2018).....	18
3.4.1 Épidémiologie mondiale du paludisme.....	18
3.4.2 Épidémiologie du paludisme en France.....	19
3.4.3 Données au CHU de Rouen (CNR paludisme).....	19
3.5 Clinique et physiopathologie.....	20
3.5.1 Symptômes (Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie 2014).....	20
3.5.2 Signes de paludisme grave (LA PRISE EN CHARGE DU PALUDISME GRAVE - guide pratique OMS).....	21
3.5.3 Physiopathologie.....	23
3.6 Diagnostic.....	24

3.6.1 Signes d'orientation.....	24
3.6.2 Diagnostic biologique direct.....	24
3.7 Traitement.....	29
3.7.1 Prise en charge d'une forme non compliquée.....	29
3.7.2 Prise en charge du paludisme grave.....	31
3.8 Immunité et Vaccin.....	32
3.8.1 Immunité acquise	32
3.8.2 Vaccin (OMS Note de synthèse : position de l'OMS à propos du vaccin antipaludique – Janvier 2016).....	32

Partie 2 : La prévention du paludisme.....34

1. Prophylaxie médicamenteuse du paludisme.....	34
1.1 Évaluation du risque de paludisme et pertinence de la chimioprophylaxie antipaludique.....	34
1.2 Les principaux antipaludéens.....	35
1.2.1 La chloroquine (Nivaquine [®]).....	35
1.2.2 La méfloquine (Lariam [®]).....	35
1.2.3 L'association atovaquone - proguanil (Malarone [®]).....	36
1.2.4 La doxycycline.....	37
1.3 Résistance aux antipaludéens et aux insecticides.....	37
1.3.1 Physiopathologie des résistances.....	37
1.3.2 La résistance à la chloroquine	38
1.3.3 La résistance à la Malarone [®]	38
1.3.4 La résistance aux insecticides.....	39
2. Les mesures de prévention non médicamenteuses.....	40
2.1 La protection personnelle antivectorielle.....	40
2.1.1 Les moustiquaires.....	41
2.1.2 Les répulsifs cutanés.....	43
2.1.3 L'imprégnation des vêtements.....	48
2.1.4 Autres moyens de protection.....	51
2.1.5 Efficacité des différentes mesures de protection personnelle antivectorielle.....	53
2.2 Limitation de la densité des moustiques.....	54

Partie 3 : Niveau de connaissance et conseils donnés sur la prévention du paludisme par les pharmaciens d'officine : Etude descriptive réalisée auprès des pharmaciens d'officine de Seine-Maritime.....56

1. Matériels et méthodes.....	56
1.1 Objectifs.....	56
1.2 Le questionnaire.....	57
1.2.1 Elaboration du questionnaire.....	57
1.2.2 Logiciel de réalisation du questionnaire et traitement des données.....	57
1.2.3 Informations recueillies.....	58
2. Résultats.....	59
2.1 Questions générales d'introduction de l'étude.....	59
2.1.1 Taille de la ville d'exercice.....	59
2.1.2 Situation de l'officine.....	60
2.1.3 Nombre de sollicitations sur le paludisme par semaine.....	61
2.2 Questions générales sur le paludisme.....	62
2.2.1 Insecte vecteur.....	62
2.2.2 Période de transmission dans la journée.....	63
2.2.3 Symptômes du paludisme.....	64
2.2.4 Motifs de voyages.....	64
2.2.5 Régions de destination.....	65
2.2.6 Freins à la prise d'antipaludiques.....	66
2.2.7 Efficacité de la chimioprophylaxie antipaludique.....	66
2.3 Questions relatives aux conseils sur la prévention du paludisme.....	67
2.3.1 Retour de voyage d'une zone impaludée avec de la fièvre.....	67
2.3.2 Moyens de protection conseillés pour un adulte et raison qui motive le choix.....	68
2.3.3 Moyens de prévention conseillés pour un enfant de moins de deux ans.....	69
2.3.4 Molécule répulsive contre-indiquée chez l'enfant de moins de deux ans.....	70
2.3.5 Molécule répulsive à éviter chez la femme enceinte.....	70
2.3.6 Durée d'action moyenne des répulsifs cutanés.....	71
2.3.7 Nombre maximum d'applications par jour des répulsifs cutanés chez l'adulte et l'enfant de plus de douze ans.....	72
2.3.8 Application de répulsifs cutanés et de crème solaire.....	73

2.3.9	Fréquence de ré-imprégnation des moustiquaires.....	74
2.3.10	Produit conseillé en cas de budget limité.....	75
3.	Discussion.....	76
3.1	Limites de l'étude.....	76
3.2	Discussion des résultats.....	76
3.2.1	Les participants et leurs connaissances sur le paludisme.....	76
3.2.2	Les connaissances des pharmaciens sur les moyens de prévention non médicamenteuse du paludisme.....	78
4.	Conclusion.....	83

Bibliographie.....	85
---------------------------	-----------

Annexes

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des caractéristiques des espèces de *Plasmodium*, d'après Les anophèles: biologie, transmission du *Plasmodium* et lutte antivectorielle, Carnevale et Robert (2009)

Tableau 2 : Critères de reconnaissance morphologique des anophèles par rapport aux autres Culicinae, d'après Les anophèles : biologie, transmission du *Plasmodium* et lutte anti-vectorielle, Carnevale et Robert

Tableau 3 : Signes cliniques et biologiques de paludisme grave à *Plasmodium falciparum*, d'après l'OMS : La prise en charge du Paludisme grave, guide pratique

Tableau 4 : Liste des moustiquaires pré-imprégnées d'insecticides selon l'inventaire de déclaration des produits biocides du Ministère en charge de l'écologie

Tableau 5 : Répulsifs recommandés pour la protection contre les piqûres d'arthropodes (hors araignées, scorpions, scolopendres et hyménoptères) : composition, nom commercial, présentation et mode d'utilisation. (Tableau établi à partir des données de déclaration des produits biocides du Ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie, et des recommandations de bonne pratique clinique sur la « protection personnelle antivectorielle » établies par la Société de médecine des voyages et la Société française de parasitologie, label HAS)

Tableau 6 : Liste de produits biocides insecticides pour l'imprégnation des vêtements, tissus ou moustiquaires.

Tableau 7 : Efficacité relative des différents moyens de protection individuelle contre les piqûres d'anophèles selon l'OMS

LISTE DES FIGURES

- Figure 1** : Frottis de sang : trophozoïtes de *Plasmodium falciparum* - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL)
- Figure 2** : Foyers à *Plasmodium falciparum* - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL)
- Figure 3** : Foyers à *Plasmodium vivax* - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL)
- Figure 4** : Foyers à *Plasmodium malariae* - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL)
- Figure 5** : Foyers à *Plasmodium ovale* - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL)
- Figure 6** : Foyers à *Plasmodium knowlesi* - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL)
- Figure 7** : *Anopheles quadrimaculus* femelle (photothèque de l'institut Pasteur)
- Figure 8** : Cycle évolutif du paludisme - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL)
- Figure 9** : Goutte épaisse colorée au Giemsa : trophozoïtes de *Plasmodium falciparum* et deux noyaux de globules blancs - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL)
- Figure 10** : Frottis sanguins montrant l'aspect microscopique des *Plasmodium* humains – d'après Ashley E.A., et al., Malaria, *The Lancet*, 2018
- Figure 11** : Tests de diagnostic rapide immunochromatographiques - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL)
- Figure 12** : Recherche de *Plasmodium* sp. par la technique QBC Malariae - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL)
- Figure 13** : Distribution globale des chimiorésistances pour *P. falciparum* – D'après Ashley E.A., et al., Malaria, *The lancet*, 2018
- Figure 14** : Taille de la ville d'exercice des pharmaciens interrogés
- Figure 15** : Situation de l'officine des pharmaciens interrogés
- Figure 16** : Nombre de sollicitations sur le paludisme par semaine
- Figure 17** : Insecte vecteur du paludisme
- Figure 18** : Période de transmission du paludisme
- Figure 19** : Symptômes du paludisme cités par les pharmaciens
- Figure 20** : Motifs des voyages en zones impaludées

Figure 21 : Régions de destination des voyageurs

Figure 22 : Raisons de refus de prise d'antipaludiques

Figure 23 : Conseils des pharmaciens en cas de retour d'une zone impaludée avec de la fièvre

Figure 24 : Moyens de protection personnelle antivectorielle conseillés par les pharmaciens pour un adulte

Figure 25 : Critères qui motivent le conseil

Figure 26 : Moyens de protection personnelle antivectorielle conseillés pour un enfant de moins de deux ans

Figure 27 : Molécule répulsive contre-indiquée chez l'enfant de moins de deux ans

Figure 28 : Molécule répulsive devant être évitée chez la femme enceinte

Figure 29 : Durée d'action moyenne d'un répulsif cutané

Figure 30 : Nombre maximum d'applications par jour des répulsifs cutanés chez l'adulte et l'enfant de plus de douze ans

Figure 31 : Application concomitante de répulsifs cutanés et de crème solaire

Figure 32 : Fréquence de ré-imprégnation des moustiquaires

Figure 33 : Produit conseillé par les pharmaciens en cas de budget limité

Partie 1 : Généralités sur le paludisme

1. Introduction

Connu depuis des milliers d'années, le paludisme est la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde. Au début de l'année 2016, on estimait que près de la moitié de la population mondiale était exposée au risque de contracter le paludisme, malgré de nombreux efforts pour lutter à grande échelle contre la progression de cette maladie.

L'accroissement incessant des voyages internationaux pour diverses raisons, touristiques ou professionnelles a provoqué une augmentation des cas d'importation. Du fait de ses liens forts avec l'Afrique subsaharienne, la France est le pays d'Europe le plus touché par le paludisme d'importation ; le nombre de cas en 2016 était d'environ 4690, chiffre stable ces dernières années.

Une étude a été menée auprès des pharmaciens de Haute-Normandie afin d'évaluer leur niveau de connaissance sur le paludisme et d'analyser les conseils qu'ils donnent aux voyageurs en particulier sur les mesures de prophylaxie non médicamenteuses.

2. Rappels historiques sur le paludisme

2.1 Une maladie connue depuis l'Antiquité

Le paludisme est une maladie connue depuis très longtemps ; en effet, dès l'Antiquité, les hommes avaient fait la relation entre les marais et l'apparition de fièvres. Au Vème siècle av. J.C., Hippocrate recommandait d'établir les villes à distance des marais et des marécages et décrit le paludisme comme une maladie associée aux milieux humides, responsable de maux de tête violents, de fièvre, de frissons et d'une augmentation du volume de la rate.

En 1717, Giovanni Maria Lancisi, le médecin du pape Clément XI, dans un ouvrage : “*De noxiis paludum effluviis eorumque remediis*” énonçait que le paludisme était transmis par les mouches. C’est lui qui introduisit le mot “mal’aria” qui signifie “mauvais air”. Quant au terme paludisme, sa racine vient du latin “*paludis*” qui signifie marais.

2.2 La découverte du premier antipaludéen

Au XVIème siècle lors de la conquête de l’Amérique du Sud, les Espagnols prirent conscience que la forêt amazonienne était un immense réservoir de maladies, ils s’installèrent en altitude loin des zones marécageuses infestées de moustiques. Les Jésuites du Pérou observaient les populations locales absorber la poudre d’écorce de quinquina en cas d’accès palustre et la popularisèrent en Europe où sévissait un peu partout le paludisme, comme en France dans le marais Poitevin, la Sologne, le golfe du Morbihan et la Camargue.

Les quinquinas sont des arbres de la famille des Rubiaceae qui poussent naturellement sur les versants de la cordillère des Andes, de 1500 à 3500 mètres d’altitude. La plante sera décrite par Linné qui va créer le genre *Cinchona* et le diviser en deux parties : *Cinchona officinalis* utilisé en boisson pour ses vertus aromatiques mais dépourvu de principe actif et *Cinchona succirubra* (quinquina rouge) riche en principe actif. C’est en 1820 que deux pharmaciens, Pelletier et Caventou isolèrent pour la première fois le principe actif de l’écorce de quinquina : la quinine. Les deux pharmaciens rendirent leur invention publique et le laboratoire américain Rosengarten and Sons fut le premier à faire un usage commercial de la méthode Pelletier-Caventou.

Pelletier envoya de la quinine au physiologiste François de Magendie afin que celui-ci la teste sur l’animal et l’homme. Ce dernier souligna dans son “Formulaire pour la préparation et l’emploi de plusieurs médicaments” que l’activité du quinquina variait beaucoup selon la nature et la qualité des écorces.

2.3 Découverte du paludisme à la fin du XIXème siècle

En novembre 1880, le médecin français Alphonse Laveran découvrit le parasite responsable du paludisme, ce qui lui valut le prix Nobel de médecine en 1907. Il émit également l'hypothèse que le parasite puisse être transmis par les moustiques notamment ceux du genre *Anopheles*.

En coordination avec Laveran, les médecins italiens Angelo Celli et Ettore Marchiafava observèrent le cycle du parasite dans le sang et constatèrent que les divisions de celui-ci coïncidaient avec les épisodes de fièvre.

En 1897, le médecin britannique Ronald Ross, en étudiant la transmission du paludisme aux oiseaux, comprit que le parasite était transmis par une espèce de moustique : l'anophèle. Il mit en évidence le protozoaire dans le tube digestif et les glandes salivaires du moustique et découvrit que le temps d'incubation nécessaire pour que le parasite se retrouve dans le sang depuis la piqûre du moustique était de 10 à 14 jours. Il a été récompensé du prix Nobel de médecine en 1902.

2.4 Le XXème siècle : Avancées des traitements de synthèse

Malgré son efficacité, la quinine possédait quelques inconvénients notamment sa mauvaise biodisponibilité contraignant à des prises répétées. C'est pourquoi il apparut nécessaire de trouver des substituts à la quinine.

En Allemagne, après la 1^{ère} guerre mondiale, les propriétés antipaludiques de la plasmoquine, molécule appartenant à la famille des aminoquinoléines, furent mises en évidence.

En 1930, Ernest Fourneau, chef de service du laboratoire de chimie thérapeutique de l'institut Pasteur, synthétisa la rhodoquine qui s'avéra aussi efficace que la plasmoquine mais à des concentrations plus faibles.

Hans Andersag synthétisa la résochine en 1934. Cette nouvelle aminoquinoléine qui affecte le *Plasmodium* au début de son cycle érythrocytaire prit ensuite le nom de chloroquine.

En 1944, le proguanil fut découvert par des chercheurs britanniques, puis la pyriméthamine dans les années 1950.

Dès lors, les produits de synthèse, moins chers et plus faciles à produire que la quinine vont s'imposer. Néanmoins dans les années 1970, les premières souches de *Plasmodium* résistantes aux

antipaludéens de synthèse sont apparues du fait de l'utilisation soutenue de ces derniers. Ainsi la quinine encore efficace continua à être utilisée en traitement curatif.

Pendant la guerre du Vietnam (1955-1975), dans le cadre d'une recherche intensive de nouveaux traitements contre le paludisme menée par les Chinois, fut étudié un grand nombre de plantes médicinales traditionnelles sous la direction de la pharmacologue chinoise Tu Youyou, en raison des résistances développées par les *Plasmodium*. Le qinghao (*Artemisia annua*) ou armoise en français était utilisé depuis l'Antiquité en médecine traditionnelle chinoise pour traiter les fièvres intermittentes, néanmoins les études de criblage pharmacologique de Tu Youyou furent décevantes. C'est finalement en étudiant le traité de Ge Hong (IV^{ème} siècle) que Tu Youyou comprit que le principe actif, l'artémisinine, devait être extrait à froid afin de ne pas l'altérer. Depuis, l'artémisinine est devenu le traitement de référence du paludisme même si des cas de résistance commencent à apparaître. Tu Youyou a été récompensée du prix Nobel de médecine en 2015 pour ses recherches.

Depuis 2006, de nombreuses molécules aux propriétés antipaludiques ont été découvertes comme la similikalactone D (Bertani et al., 2006), la ferroquine, les spiroindolones et les imadazolepipérazines.

En 2012, la synthèse de l'artémisinine a été réalisée pour la première fois, permettant à terme de ne plus se limiter à sa production par extraction à partir de l'armoise.

3. Rappels généraux sur le paludisme

3.1 Agent causal (Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie 2014)

3.1.1 Les différentes espèces de *Plasmodium*

Le paludisme est une maladie parasitaire due à un parasite protozoaire (unicellulaire, eucaryote) appartenant à l'embranchement des Apicomplexa, à la classe des Sporozoea, sous-classe des Coccidia, ordre des Eucoccidia, sous-ordre des Haemosporina, famille des Plasmodiidae et du genre *Plasmodium*.

Le *Plasmodium* est transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique femelle du genre *Anopheles*. Il existe de nombreuses espèces de *Plasmodium* mais on dénombre seulement cinq espèces pathogènes pour l'homme ; il s'agit de :

- *Plasmodium falciparum* : C'est le *Plasmodium* le plus pathogène, le plus souvent responsable de cas graves et de décès. On le retrouve dans toutes les zones tropicales et subtropicales du monde entier. C'est l'espèce dominante en Afrique. Il est transmis toute l'année avec des recrudescences saisonnières ; dans les régions subtropicales, il ne survient qu'en période chaude et humide. Sa transmission s'interrompt pour des températures inférieures à 18°C, c'est pourquoi on ne le retrouve pas en altitude (à partir de 1500 m en Afrique et 2500 m en Amérique du Sud et en Asie). L'incubation dure entre 7 et 12 jours et il ne provoque pas de rechutes tardives. Son cycle érythrocytaire est de 48 heures, il est donc responsable d'une fièvre tierce (fièvre avec clocher thermique survenant à J1, J3, J5...).

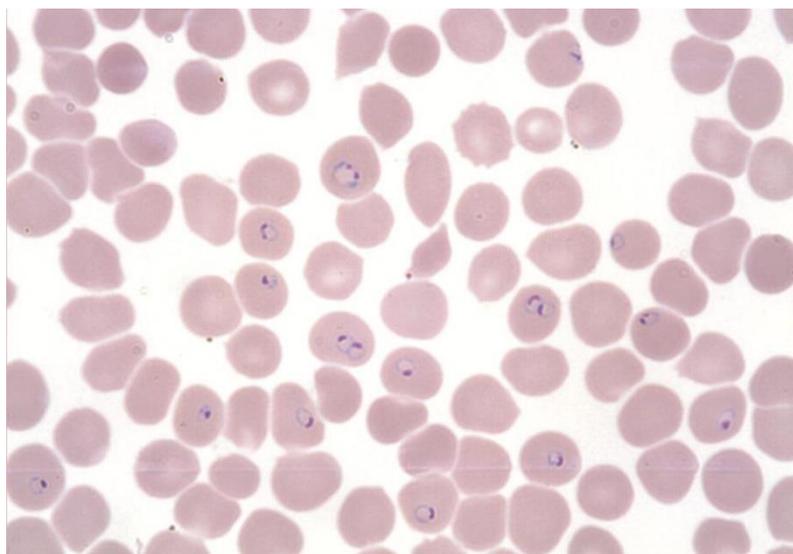


Figure 1 : Frottis de sang : trophozoïtes de *Plasmodium falciparum* - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL)

- *Plasmodium vivax* : Il est surtout présent en Asie, Amérique latine et certaines régions d'Afrique, il co-existe souvent avec *P. falciparum* mais est moins virulent que ce dernier ; néanmoins le nombre de décès liés à *P. vivax* est en augmentation. Les individus à groupe sanguin Duffy négatif ne possèdent pas les récepteurs membranaires nécessaires à l'infection par *P. vivax*, c'est le cas pour la majorité des sujets originaires d'Afrique de l'Ouest. Il ne se transmet plus en dessous de 15°C, son temps d'incubation est de 11 à 13 jours, il peut être responsable de rechutes pendant 3 à 4 ans. Son infection est responsable d'une fièvre tierce classiquement considérée

comme bénigne mais qui peut s'avérer grave chez l'enfant.

➤ *Plasmodium ovale* : Espèce proche de *P. vivax*, elle sévit principalement en Afrique Centrale et Afrique de l'Ouest, on dit que *P. ovale* remplace *P. vivax* là où ce dernier n'existe pas. Ce *Plasmodium* n'est pas mortel mais il persiste, tout comme *P. vivax*, dans le foie sous la forme d'hypnozoïtes (forme « dormante ») entraînant des rechutes plusieurs années après la primo-infection. Sa période d'incubation est de 15 jours au minimum mais elle peut aller jusqu'à 4 ans. Il ne se transmet plus en dessous de 15°C. Son cycle érythrocytaire étant de 48 heures, il est responsable d'une fièvre tierce.

➤ *Plasmodium malariae* : Il est peu rencontré mais il est présent dans toutes les zones impaludées, il est peu virulent mais peut entraîner des rechutes jusqu'à 20 ans après la primo-infection. Sa période d'incubation est plus longue que les autres espèces : 15 à 21 jours. Son cycle érythrocytaire est de 72 heures, il est donc responsable d'une fièvre quarte (fièvre avec clocher thermique survenant à J1, J4, J7...).

➤ *Plasmodium knowlesi* : Découvert en 1932 par Knowles et Das Gupta (Servonnet et al., 2012), il était connu pour toucher le singe macaque mais est responsable de cas humains recensés principalement en Asie du Sud-Est, en zone forestière. Sa répartition est étroitement liée à celle des singes macaques, son hôte habituel, et de son vecteur piquant l'homme et le singe. *P. knowlesi* est l'espèce de *Plasmodium* à l'origine de la majorité des cas autochtones signalés en Malaisie.

Il se rapproche de *P. falciparum* par la morphologie des formes jeunes et de *P. malariae* par la morphologie des stades tardifs. Son cycle érythrocytaire est de 24 heures, il est donc responsable d'une fièvre quotidienne.

3.1.2 Répartition géographique de *Plasmodium sp.* (Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie 2014)

En 2016, la transmission du paludisme se perpétuait dans 91 pays selon l'OMS et près de la moitié de la population mondiale était exposée au risque de contracter le paludisme.

- Europe : Officiellement, le paludisme a été éradiqué en Europe. Néanmoins il resterait des cas de transmission de paludisme à *P. vivax* en Russie. De même cette espèce pourrait se réimplanter dans tout le sud de l'Europe ; en Grèce ont été diagnostiqués des cas autochtones d'infection à *P. vivax* en 2011 (ECDC, 2011). La plupart des cas de paludisme en Europe sont des cas d'importation au retour d'un voyage en zone impaludée.
- Afrique : L'Afrique est le continent le plus touché notamment l'Afrique subsaharienne où coexistent principalement *P. falciparum*, largement prédominant, et *P. ovale*. *P. malariae* est beaucoup plus sporadique et *P. vivax* peut être trouvé en Afrique de l'Est. L'Afrique du Nord n'est pas épargnée puisqu'il existe une transmission faible et intermittente de *P. vivax* de même qu'au Cap-Vert et à l'île Maurice. Madagascar, les Comores, Mayotte sont également touchés mais la Réunion est épargnée tout comme les Seychelles.
- Amérique : Il n'y a pas de paludisme aux Etats-Unis ni au Canada. En Amérique Centrale et au Mexique, la transmission du paludisme (principalement *P. vivax*) se poursuit. Les Antilles et les Caraïbes sont épargnées à l'exception de Haïti et de la République Dominicaine. En Amérique du Sud, la transmission est essentiellement due à *P. falciparum* et à *P. vivax*. L'Amazonie est particulièrement touchée mais les zones d'altitude sont épargnées ; ainsi, le Chili n'est pas touché.
- Asie : Toute l'Asie du Sud-Est (Chine du Sud, Birmanie, Thaïlande, Vietnam, Laos, Cambodge, Malaisie, Indonésie, Philippines) est particulièrement touchée avec notamment des souches multirésistantes de *P. falciparum* et des transmissions de *P. vivax* et *P. knowlesi* en Indonésie. L'Inde, les deux Corées, le Moyen-Orient et le sud-ouest de la péninsule arabique sont également touchés par *P. falciparum* et *P. vivax*. A la différence de l'Afrique où la transmission est homogène, en Asie elle se fait sous forme de foyers disséminés en milieu rural et en zones boisées. Les grandes villes ne sont donc pas touchées sauf en Inde. On note que le Japon, Israël, le Liban, la Jordanie, le Koweït et le Qatar ne sont pas touchés.
- Océanie : La répartition n'est pas homogène : certaines îles sont atteintes comme la Papouasie-Nouvelle-Guinée, Iles Salomon et Vanuatu et d'autres en sont dépourvues comme la Polynésie Française, Nouvelle-Calédonie, Australie, Nouvelle-Zélande, Wallis et Futuna, Iles Fidji, Hawaï...

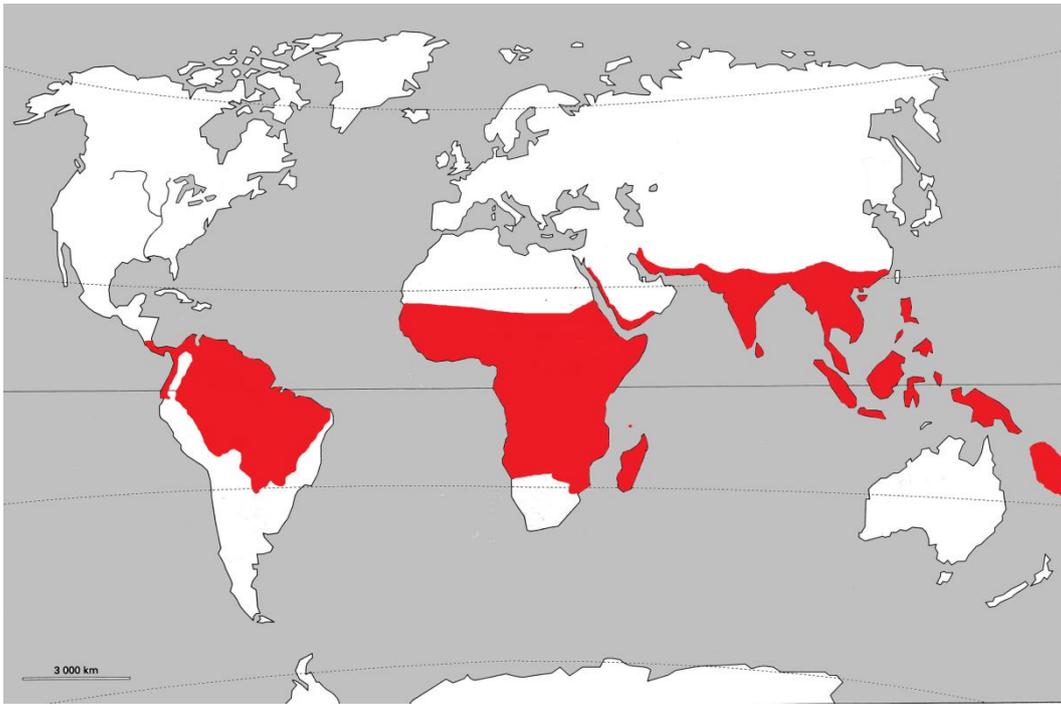


Figure 2 : Foyers à *Plasmodium falciparum* - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL)

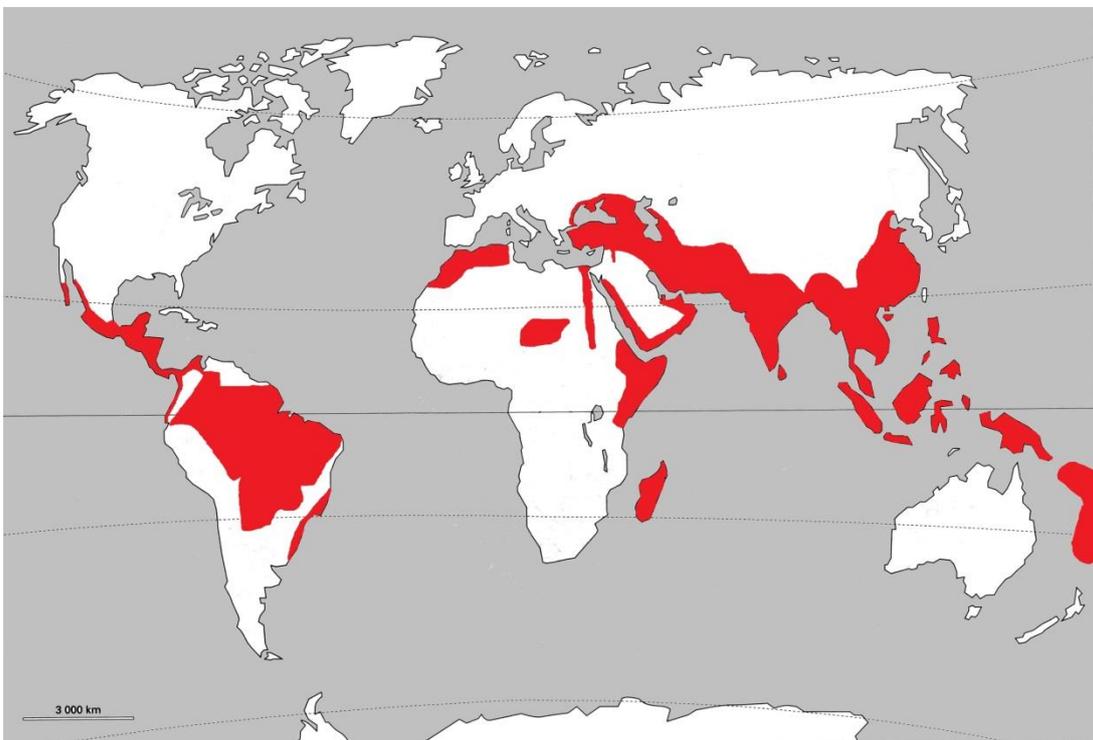


Figure 3 : Foyers à *Plasmodium vivax* - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL)

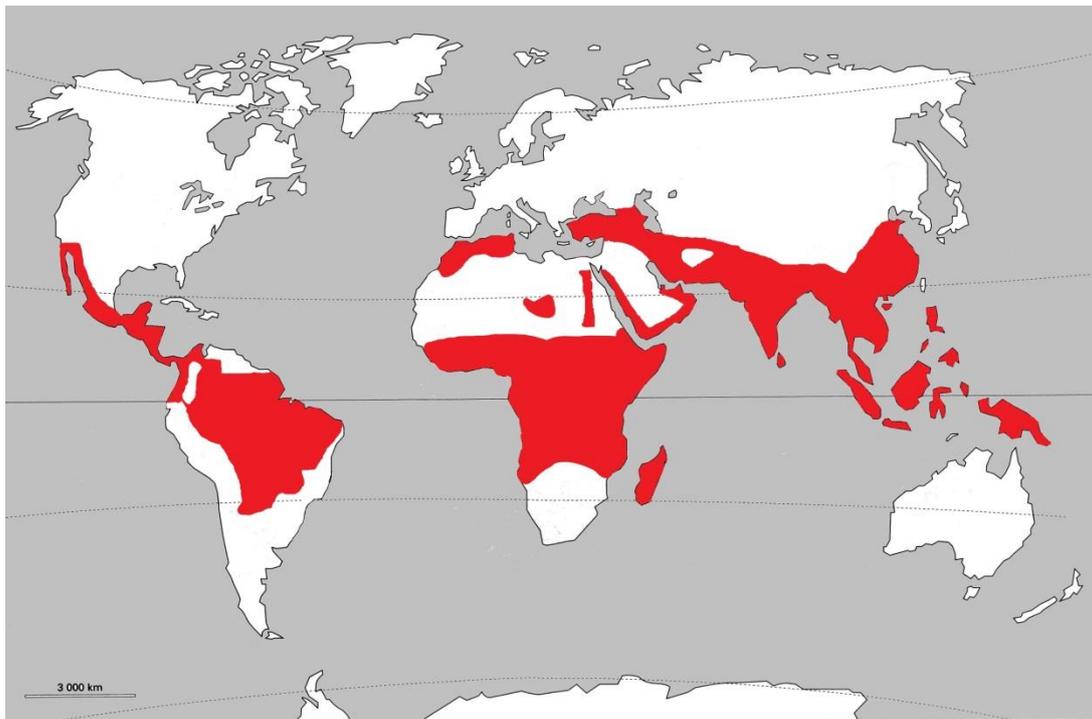


Figure 4 : Foyers à *Plasmodium malariae* - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL)

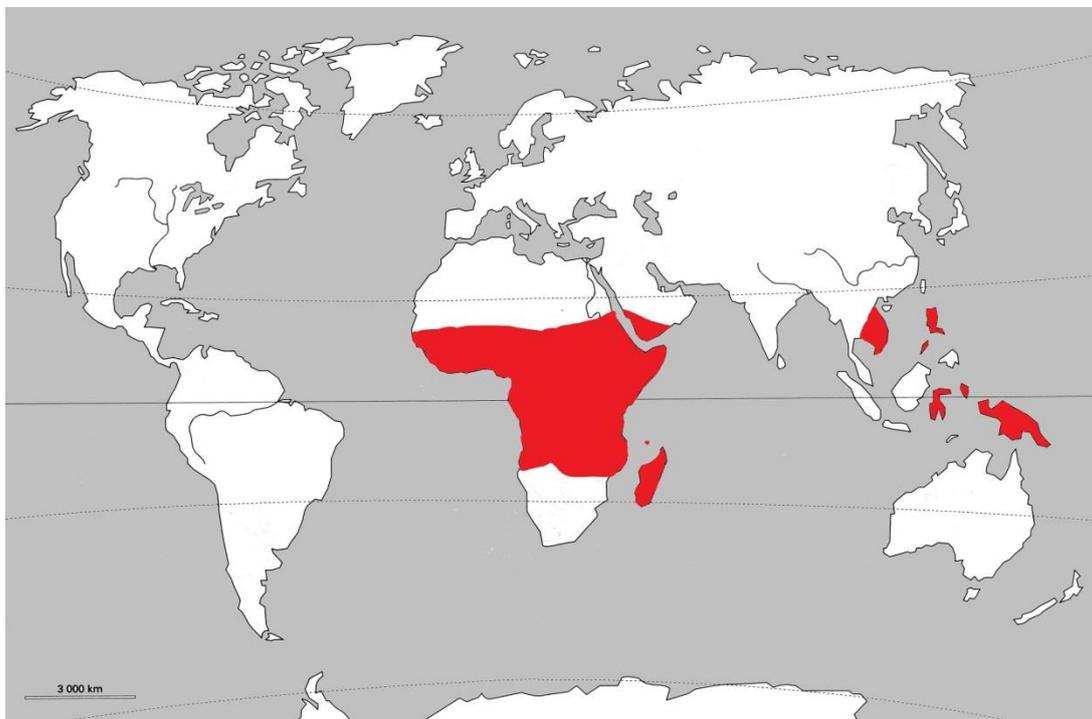


Figure 5 : Foyers à *Plasmodium ovale* - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL)



Figure 6 : Foyers à *Plasmodium knowlesi* - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL)

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des caractéristiques des espèces de *Plasmodium*, d'après Les anophèles: biologie, transmission du *Plasmodium* et lutte antivectorielle, Carnevale et Robert (2009)

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. knowlesi</i>
Répartition géographique	Toutes les zones tropicales et subtropicales : Afrique, Asie du sud-est, Amérique du sud, Océanie	Très présent en Asie, Amérique du sud et centrale, plus rare en Afrique	Afrique centrale et Afrique de l'est ainsi que quelques régions d'Asie du sud-est	Présent dans toutes les zones impaludées	Répartition localisée en Asie du sud-est : Thaïlande, Vietnam, Myanmar, Malaisie, Philippines...
Temps d'incubation	7 à 12 jours	11 à 13 jours	15 jours	15 à 21 jours	10 à 15 jours
Température minimale de transmission	18 ° C	15 ° C	15 ° C	15°C	/
Type de fièvre	Tierce	Tierce	Tierce	Quarte	Quotidienne
Formes graves	+++	+	-	-	+
Rechutes tardives	Non	Oui	Oui	Oui	Non

3.2 Mode de transmission et vecteur

3.2.1 Le mode de transmission

Le paludisme se transmet à l'homme par la piqûre d'un moustique du genre *Anopheles*. Seule la femelle est hématophage pour prélever les éléments nécessaires à la ponte des œufs et transmet donc la maladie au moment de son repas sanguin. Elle ne pique qu'à partir du coucher du soleil vers 18h avec un maximum d'activité entre 23h et 6h. Cependant, des piqûres diurnes ont déjà été observées chez certaines espèces d'anophèles vivant en zone boisée (zones forestières

indochinoises, africaines et amazoniennes).

Les anophèles femelles sont attirées vers l'homme grâce au CO₂ émis par la respiration ainsi que par la sueur, en revanche la lumière n'est pas un facteur qui les attire. Ils sont également sensibles aux couleurs et sont ainsi attirés par le bleu, le rouge et le noir mais sont repoussés par le jaune et le blanc (Lehane, 1991 ; Gouagna & Robert, 1993).

3.2.2 Le vecteur

Il existe de très nombreuses espèces d'anophèles et elles ne sont pas toutes capables de transmettre le paludisme. Les plus dangereuses sont celles dites anthropophiles qui piquent préférentiellement l'homme et celles dites endophiles qui apprécient de vivre à l'intérieur des maisons.

Les anophèles pondent en moyenne entre 50 et 300 œufs dans des collections d'eaux relativement propres, puis les œufs éclosent au bout de 48 heures dès que l'embryon est entièrement développé, ce délai s'allongeant lorsque la température diminue. Ils libèrent alors une larve qui va subir 3 mues et passe ainsi par 4 stades larvaires morphologiquement comparables mais avec un accroissement de taille à chaque mue ; au dernier stade la larve mesure entre 12 et 15 mm.

Les larves d'*Anopheles* se différencient de celles d'*Aedes* et de *Culex* grâce à deux caractères majeurs. Au repos la larve d'*Anopheles* se tient à l'horizontale ou parallèle à la surface de l'eau. L'autre caractère majeur différenciant les larves d'*Anopheles* des autres genres est la présence de stigmates respiratoires affleurant au niveau de la cuticule chez *Anopheles* (cf tableau 2).

Le dernier stade larvaire va ensuite libérer une nymphe et c'est à ce stade que le dimorphisme sexuel commence à apparaître. La durée de vie de la nymphe est courte : entre 24 et 48 heures. La nymphe est la dernière étape avant le stade adulte, c'est également le dernier stade aquatique.

L'anophèle adulte se distingue par une position généralement oblique du corps par rapport à son support, alors que les adultes des autres genres se tiennent généralement de manière parallèle à leur support. Au niveau morphologique, les anophèles femelles possèdent des palpes maxillaires aussi longs que la trompe alors qu'ils sont plus courts que la trompe chez les femelles des autres genres. Quant aux mâles, ils sont pourvus de palpes maxillaires aux extrémités renflées tandis que leurs extrémités sont effilées pour *Aedes* et *Culex*.

Les eaux stagnantes étant nécessaires au développement du moustique, la nature du sol, le régime des pluies, la température, l'altitude, la végétation et l'agriculture sont des facteurs qui influent sur le développement des anophèles. Ainsi les anophèles ne se développent de manière optimale qu'à des températures comprises entre 20 et 30°C, c'est pourquoi on ne les retrouve pas en altitude. Certaines espèces sont particulièrement adaptées au milieu urbain.



Figure 7 : *Anopheles quadrimaculus* femelle – d'après la photothèque de l'institut Pasteur

Tableau 2 : Critères de reconnaissance morphologique des anophèles par rapport aux autres Culicinae, d'après Les anophèles : biologie, transmission du *Plasmodium* et lutte anti-vectorielle, Carnevale et Robert (2009)

	<i>Anopheles</i>	<i>Aedes</i>	<i>Culex</i>
Oeufs	Pondus de manière isolée sur l'eau avec des flotteurs latéraux bien visibles	Pondus isolément à côté de l'eau. Pas de flotteurs. Résistants à la dessiccation	Pondus de manière groupée en barquettes (ou nacelles)
Larves	Au repos : parallèles à la surface de l'eau Stigmates respiratoires sans siphon	Au repos : obliques par rapport à la surface de l'eau Stigmates respiratoires plus ou moins longs ou trapus et présence d'un peigne	
Nymphes	Trompettes respiratoires courtes et évasées	Trompettes respiratoires longues et fermées	
Adultes	Position au repos : généralement oblique par rapport au support Femelle : palpes maxillaires aussi longs que la trompe Mâle : palpes maxillaires à extrémité renflée	Position au repos : parallèle au support Femelle : palpes maxillaires < trompe Mâle : palpes maxillaires à extrémité effilée	

3.3 Cycle parasitaire (Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie 2014)

Le cycle de développement du parasite se divise en deux étapes : une étape chez l'anophèle femelle et une étape chez l'homme.

Chez l'homme le parasite a deux phases de développement : un cycle hépatique et un cycle érythrocytaire.

Pour être porteur du parasite, un moustique doit avoir au préalable piqué un individu déjà porteur de parasites dans son sang.

3.3.1 Chez l'Homme

➤ Cycle exo-érythrocytaire schizogonique ou cycle hépatique

Le moustique infecte l'homme au moment de la piqûre en lui inoculant des sporozoïtes se trouvant dans ses glandes salivaires. Ces sporozoïtes restent une trentaine de minutes dans la peau, la lymphe et le sang. Ils sont pour la plupart détruits par les macrophages mais certains vont réussir à gagner le foie où ils vont se multiplier dans les hépatocytes pendant 10 à 15 jours et former des schizontes pré-érythrocytaires (formes multinucléées de 30 à 40 μm). Pour *P. vivax* et *P. ovale*, il y a formation d'hypnozoïtes qui restent quiescents et qui seront responsables des reviviscences. Après 7 à 15 jours de maturation, les schizontes vont entraîner la lyse des hépatocytes et libérer des mérozoïtes qui vont passer dans le sang et infecter les hématies. La phase hépatique du cycle est appelée cycle exo-érythrocytaire schizogonique. La schizogonie hépatique ne survient qu'une fois au cours du cycle, la cellule hépatique ne pouvant être infectée que par des sporozoïtes.

➤ Cycle endo-érythrocytaire schizogonique

Dans l'hématie, un mérozoïte va former un trophozoïte immature puis un trophozoïte mature qui aboutit à un schizonte endo-érythrocytaire. Le schizonte mature entraîne la lyse du globule rouge et libère des trophozoïtes qui vont infecter d'autres hématies, c'est le cycle endo-érythrocytaire schizogonique.

Ce cycle érythrocytaire dure 48 heures pour *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale*, c'est la lyse des

hématies concomitante de la libération des mérozoïtes à partir des schizontes murs qui est responsable de l'accès fébrile.

En l'absence de traitement, tous les parasites évoluent au même rythme, tous les schizontes arrivent à maturation au même moment et entraînent la lyse simultanée d'un grand nombre d'hématies toutes les 24 heures (pour *P. knowlesi*), 48 heures (pour *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale*) et 72 heures (pour *P. malariae*).

Au sein de l'hématie, les trophozoïtes peuvent subir une transformation d'une dizaine de jours (Association française des enseignants de parasitologie et mycologie ANOFEL) et se différencier en formes sexuées, les gamétocytes mâles ou femelles. C'est le cycle érythrocytaire gamogonique : ces gamétocytes peuvent rester dans la circulation sanguine de l'hôte intermédiaire pendant 10 à 15 jours.

3.3.2 Chez l'anophèle femelle

Pour se contaminer, l'anophèle femelle va devoir ingérer par piqûre le sang d'un individu porteur de gamétocytes. Les gamétocytes vont alors libérer des gamètes mâles et femelles, ces gamètes vont se conjuguer à l'intérieur du tube digestif du moustique, hôte définitif du *Plasmodium* et former un ookinète. Puis l'ookinète va migrer dans l'estomac et se transformer en oocyste puis en sporocyste. Enfin, le sporocyste va libérer des sporozoïtes qui vont migrer dans les glandes salivaires du moustique et qui seront injectés à un nouvel hôte intermédiaire lors du prochain repas sanguin.

La durée du développement sporogonique à l'intérieur de l'anophèle varie en fonction des conditions climatiques. Pour *P. falciparum* il est de 9 jours à des températures proches de 30°C et 20 jours à 20°C, c'est un peu plus rapide pour *P. vivax* et plus long pour *P. malariae*.

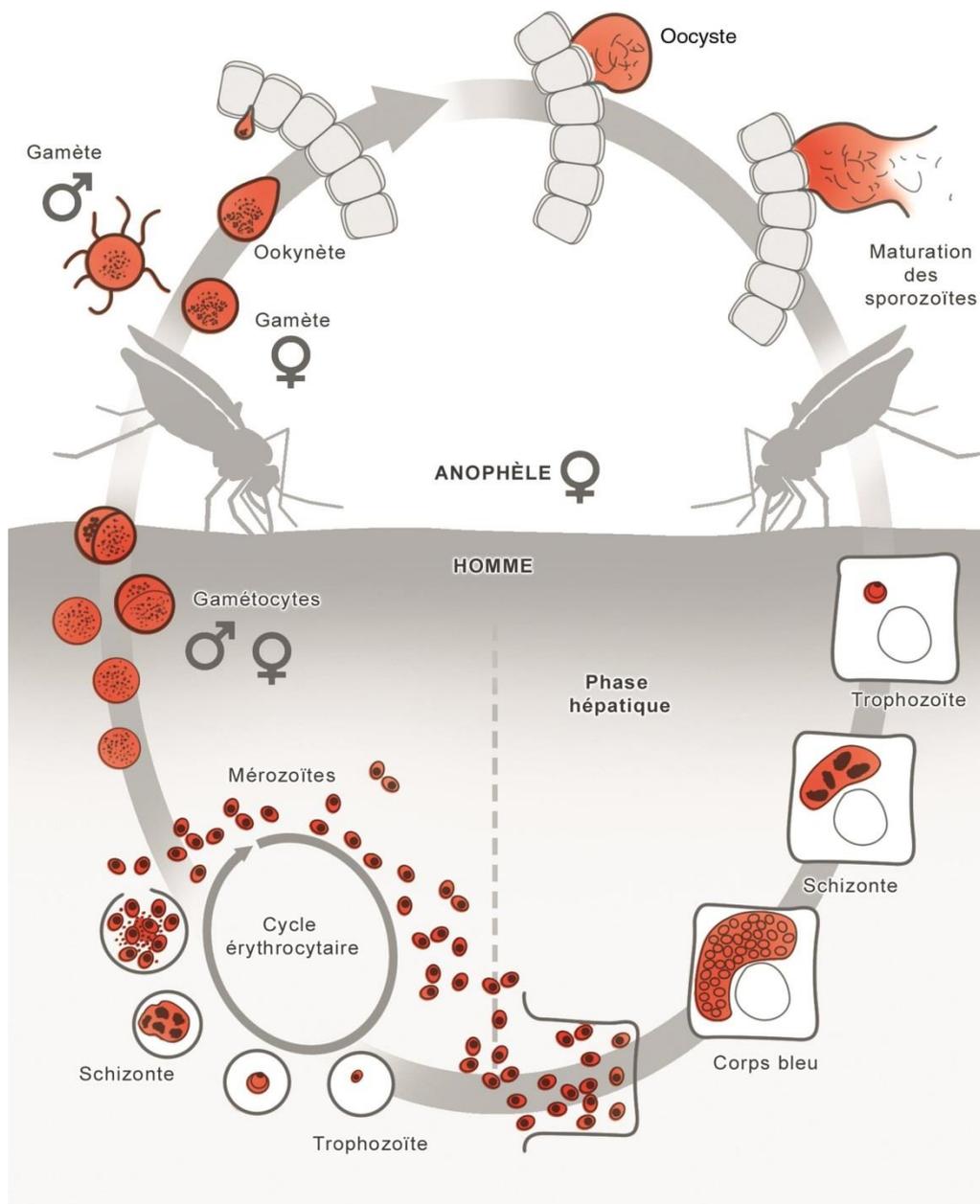


Figure 8 : Cycle évolutif du paludisme - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL)

3.4 Epidémiologie (BEH 2018)

3.4.1 Epidémiologie mondiale du paludisme

En 2016, le paludisme était considéré comme endémique dans 91 pays et territoires, contre 108 en 2000, et près de la moitié de la population mondiale était exposée au risque de paludisme.

Depuis 2010, on estime que le taux d'incidence du paludisme a baissé de 18 %. En effet, il est passé de 76 cas de paludisme pour 1000 habitants exposés au risque de paludisme en 2010 à 63 cas pour 1000 en 2016. Cette progression peut s'expliquer par le déploiement à grande échelle des mesures antipaludiques. Cependant, entre 2014 et 2016, l'incidence du paludisme a augmenté significativement dans la région Amériques de l'OMS et de manière plus marginale dans les régions Afrique, Asie du Sud-Est et Pacifique Occidental de l'OMS. En effet, en 2016 le nombre de cas de paludisme a été estimé à 216 millions (intervalle de confiance [IC] de 95 %: [196-263 millions]) contre 211 millions en 2015 [192-257 millions] alors qu'on dénombrait 237 millions de cas en 2010 [218-278 millions].

L'Afrique est le continent le plus touché avec à elle seule 90 % des cas mondiaux. L'Asie du Sud-Est représente 7 % des cas de paludisme et la Méditerranée orientale 2%. Au niveau mondial 80% des cas de paludisme sont concentrés dans 15 pays et sont tous, sauf l'Inde, situés en Afrique Subsaharienne.

Le parasite le plus prévalent en Afrique est *P. falciparum*, il est estimé à l'origine de 99% des cas de paludisme en 2016. Dans la région Amériques *P. vivax* prédomine avec 64% des cas et il représente plus de 30% des cas en Méditerranée Orientale et plus de 40% en Asie du Sud-Est.

Au niveau mondial, le nombre de décès dus au paludisme a été estimé à 445 000 en 2016, contre 446 000 en 2015.

Une grande majorité de ces décès (91%) sont survenus en Afrique, loin devant l'Asie du Sud-Est (6%). Quatre-vingt pour cent de ces décès sont survenus dans 15 pays qui sont tous, sauf l'Inde, situés en Afrique Subsaharienne. Depuis 2010, la mortalité liée au paludisme diminue dans toutes les régions de l'OMS sauf en Méditerranée Orientale où elle demeure inchangée. Les baisses les plus importantes ont été observées en Asie du Sud-Est (44%), Afrique (37%) et Amériques (27%). Cependant, entre 2015 et 2016 cette diminution de la mortalité a connu un coup d'arrêt entre 2015 et 2016 dans les régions d'Asie du Sud-Est, Pacifique Oriental et Afrique et la mortalité a augmenté

dans les régions Amériques et Méditerranée Orientale.

3.4.2 Epidémiologie du paludisme en France

En France, en 2017, 2749 cas de paludisme ont été déclarés au Centre National de Référence (CNR) du Paludisme. Deux cas concernaient des cas présumés autochtones (aéroportuaires ou cryptiques). Le nombre de cas de paludisme d'importation est estimé à 5300 cas pour l'ensemble de la France métropolitaine soit une augmentation de 11,9% par rapport à 2016. Les pays dans lesquels ont été infectées les personnes sont majoritairement situés en Afrique subsaharienne (97,5 %). Les sujets sont principalement d'origine africaine (84 %), résidant en France ou arrivant d'Afrique, en légère augmentation par rapport à 2016 (82%). La majorité des cas est due à l'espèce *P. falciparum* (88,2%) en légère augmentation par rapport à 2016 (87,5%) ; aucun accès à *P. knowlesi* n'a été diagnostiqué depuis 2014. Il y a eu, en 2017, 9 cas de paludisme importés des Comores contre six cas rapportés en 2016 (4, 1 et 58 respectivement en 2015, 2014 et 2013). On note une tendance à la baisse des cas en provenance du Mali (n=143, -25,9%), de la République Centrafricaine (RCA) (n=113, -13,1%), du Congo (n=97, -51,0%), du Gabon (n=69, -15,9%), du Burkina-Faso (n=55, -21,4%) et de la République Démocratique du Congo (n=26, -52,7%) par rapport à 2016. Les cas en provenance de Côte-d'Ivoire, de Guinée, du Sénégal, du Togo, du Bénin, du Nigeria, du Niger, du Ghana et de Madagascar sont en augmentation de plus de 17% par rapport à 2016.

Le nombre et la proportion des formes graves (14,4%) sont en augmentation marquée par rapport à 2015 (12,6%). Un total de 12 décès a été déclaré en 2017 soit une létalité de 0,45% sur l'ensemble des cas et de 3,3 % sur les formes graves : chiffres en augmentation par rapport à 2016.

3.4.3 Données au CHU de Rouen (CNR paludisme)

En 2017, au CHU de Rouen ont été diagnostiqués 41 cas de paludisme, dont 35 cas dus à *P. falciparum* (soit 85,4 % des cas), 3 cas à *P. ovale* (7,3 %), 2 cas à *P. malariae* (4,9 %) et 1 cas à *P. vivax* (2,4 %). Tous les cas sont des cas d'importation : dans 31,7 % des cas le pays où a été contracté l'infection est le Cameroun, 17,1 % des cas proviennent de Guinée, 14,6 % des cas de Côte d'Ivoire, 7,3% des cas du Nigeria, 4,9 % des cas de RCA.

Dans 39 % des cas, la contamination avait eu lieu lors d'un voyage dans le pays d'où le patient était originaire pour rendre visite à sa famille ; dans 17,1 % des cas, il s'agissait de militaires de retour d'opérations en zone d'endémie et dans 12,2 % des cas, il s'agissait d'expatriés résidant en zone d'endémie plus de 6 mois par an.

Sur les 41 cas de paludisme diagnostiqués au CHU de Rouen, pour 10 l'expression clinique était celle d'un tableau d'accès palustre simple avec vomissements, pour 25 celle d'un accès simple sans vomissement et pour 5 cas l'expression clinique et/ou biologique recueillait les critères d'un accès palustre grave. A noter qu'un cas était asymptomatique et a été découvert fortuitement.

3.5 Clinique et physiopathologie

3.5.1 Symptômes (Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie 2014)

En cas de primo-invasion l'accès palustre se manifeste par un syndrome fébrile se caractérisant par une fièvre $> 39^{\circ}\text{C}$, des céphalées, des myalgies plus ou moins diffuses et peut s'accompagner de frissons, sueurs, d'une altération de l'état général, de diarrhée, de nausées, vomissements et épigastalgies. A ce stade, l'examen clinique est souvent normal. Le tableau clinique est donc totalement non spécifique et il est possible de méconnaître le diagnostic. Au moment de l'accès palustre de primo-invasion, aucun argument épidémiologique, clinique ou biologique, ne permet de faire un pronostic et de savoir si un patient évoluera ou non vers un tableau grave. C'est pourquoi le diagnostic de paludisme est considéré comme une urgence médicale.

Les rechutes ou reviviscences se manifestent par une triade de symptômes rythmés toutes les 48 ou 72 heures selon le cycle parasitaire. Cette forme clinique n'est observée en pratique que dans les infestations à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*, dont l'accès de primo-invasion n'a pas été traité et elle peut survenir longtemps après le premier épisode.

Ces épisodes se manifestent dans un premier temps, par un stade de frissons violents accompagnés d'une température à 39°C . Cette phase dure environ une heure, la rate augmente de volume et la tension artérielle diminue.

La deuxième étape est un stade de chaleur, la température peut monter à plus de 40°C , la peau est sèche et brûlante. Cette phase dure 3 à 4 heures et s'accompagne de céphalées et de douleurs abdominales.

Enfin, la dernière étape est une phase de sueurs profuses. La température s'effondre

brusquement avec parfois une phase d'hypothermie. Les urines sont foncées (révélant l'hémoglobinurie secondaire à l'hémolyse), la tension artérielle remonte et le malade a une sensation de bien-être et d'euphorie. Cette phase dure entre 2 et 4 heures

Les reviviscences s'observent le plus souvent chez des patients vivant en zone d'endémie et régulièrement impaludés.

3.5.2 Signes de paludisme grave (LA PRISE EN CHARGE DU PALUDISME GRAVE - guide pratique OMS)

- Paludisme grave à *P. falciparum* : Le paludisme peut entraîner la défaillance d'un ou de plusieurs organes vitaux. Presque tous les décès dus au paludisme grave sont imputables à *P. falciparum*. L'OMS a défini plusieurs critères, cliniques ou biologiques, de gravité d'un accès palustre (voir tableau 3) et la présence d'un seul d'entre eux fait porter le diagnostic d'accès palustre grave. Compte tenu de l'évolution pouvant être foudroyante chez l'enfant, tout paludisme infantile est considéré comme grave et doit être référé en urgence à l'hôpital. L'accès palustre est considéré comme grave chez les femmes enceintes aux deuxième et troisième trimestres, chez les patients infectés par le VIH et chez les patients splénectomisés.
- Paludisme grave à *P. vivax* : Le risque d'évolution vers un paludisme grave est beaucoup moins important que pour *P. falciparum*. Toutefois l'accès palustre à *P. vivax* peut provoquer certains symptômes graves que l'on retrouve avec *P. falciparum*, voire être fatal. Il peut apparaître une anémie sévère et une détresse respiratoire.
- Paludisme grave à *P. knowlesi* : Le parasite se répliquant toutes les 24 heures, cela peut provoquer une augmentation rapide de la densité parasitaire, une forme grave de la maladie et la mort chez certains sujets. Il peut provoquer les mêmes manifestations graves que *P. falciparum* à l'exception du neuropaludisme.

Tableau 3 : Signes cliniques et biologiques de paludisme grave à *Plasmodium falciparum* d'après l'OMS : La prise en charge du Paludisme grave, guide pratique

Troubles de la conscience	Score de Glasgow modifié <9 chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans
Prostration	Extrême faiblesse, incapacité de s'asseoir, de se tenir debout ou de marcher sans assistance
Convulsions répétées	> 2 épisodes par 24 h
Détresse respiratoire	Définition clinique
Oedème pulmonaire aigu	Observé à la radiographie
Collapsus circulatoire ou choc	Tension artérielle systolique < 80 mmHg chez l'adulte et < 50 mmHg chez l'enfant
Insuffisance rénale aiguë	Créatininémie > 265 µmol/l
Ictère	Clinique ou biologique (bilirubine > 50 µmol/l)
Hémorragies	Définition clinique
Anémie normocytaire grave	Chez l'enfant : Hémoglobine < 5g/dl et hématoците < 15% Chez l'adulte : Hémoglobine < 7g/dl et hématoците < 20%
Hypoglycémie	Glycémie < 2,2 mmol/l ou < 40 mg/dl
Acidose métabolique	Bicarbonate plasmatique < 15mmol/l
Hyperlactatémie	Lactate > 5 mmol/l
Hyperparasitémie	Le pronostic varie en fonction de l'intensité de la transmission palustre, en zone de faible transmission la mortalité commence à augmenter à partir d'une parasitémie > 2,5% alors qu'en zone de forte transmission une parasitémie beaucoup plus élevée peut être bien tolérée. Quel que soit le contexte une parasitémie > 20% est toujours associée à un risque élevé.

3.5.3 Physiopathologie

La phase de schizogonie érythrocytaire entraîne une hémolyse qui va être responsable d'une anémie d'installation progressive, grave chez les jeunes enfants et les femmes enceintes. L'hémoglobine ainsi libérée va être partiellement transformée en bilirubine (conjuguée) dans le foie, l'excès est éliminé (sous forme de bilirubine libre) dans les urines ce qui peut provoquer une surcharge et une défaillance rénale. Par ailleurs, l'utilisation de l'hémoglobine par le parasite amène la précipitation dans son cytoplasme de granules d'hémozoïne. L'hémozoïne est accumulée dans le cytoplasme du schizonte et relarguée dans le plasma lors de la libération des mérozoïtes et est en partie responsable de la fièvre. Elle est ensuite phagocytée par les monocytes et les polynucléaires neutrophiles qui prennent l'aspect dit mélanifère en microscopie optique. (Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie)

On observe également une thrombopénie lors de l'accès palustre, due à une séquestration des plaquettes par des mécanismes encore mal expliqués mais probablement immunologiques.

Lors de l'accès palustre, la rate est hypertrophique, molle, congestive et de couleur rouge foncée à brune. Dans le foie, la schizogonie exo-érythrocytaire n'entraîne aucune lésion, la destruction des hépatocytes par les schizontes passe inaperçue.

Le neuropaludisme est une des complications majeures de l'infection à *P. falciparum*. La physiopathologie du neuropaludisme est encore mal expliquée. Il serait dû à la séquestration dans les organes profonds (cerveau) des globules rouges contenant des formes âgées de *P. falciparum* (trophozoïtes âgés, schizontes) par des phénomènes de cytoadhérence aux cellules endothéliales des capillaires. Cela se fait grâce à des interactions entre des récepteurs moléculaires présents à la surface des globules rouges parasités. *P. falciparum* erythrocyte membrane protein 1 (PfEMP1) semble jouer un rôle clé dans le phénomène de cytoadhérence parasitaire. Cette protéine exprimée à la surface des globules rouges parasités interagit avec des récepteurs des cellules de l'hôte lors de la séquestration parasitaire (Argy, et al. 2014). Une douzaine de récepteurs a été identifié comme intervenant dans la séquestration parasitaire (Rasti, et al. 2004). Cette séquestration peut être aggravée par l'accumulation dans les capillaires d'hématies parasitées dont la déformabilité est moindre et entraînant la formation d'agrégats d'hématies parasitées et d'hématies saines.

3.6 Diagnostic

3.6.1 Signes d'orientation

➤ Orientation clinique :

En pratique il faut retenir les règles suivantes :

- 1) Toute fièvre au retour d'une zone d'endémie est un paludisme jusqu'à preuve du contraire.
- 2) Face à une suspicion d'accès palustre il convient de rechercher immédiatement des signes cliniques de gravité, notamment neurologiques. La présence d'un signe neurologique, quel qu'il soit, impose l'hospitalisation en urgence du malade.

➤ Orientation biologique :

La thrombopénie est un bon signe d'orientation car elle est très fréquente et précoce au cours du paludisme. Elle se définit par un taux de plaquettes sanguines inférieur à 150 000 /mm³, elle est d'intensité variable mais peut être parfois sévère (< 50 000 /mm³).

L'anémie hémolytique est un bon signe d'orientation mais elle peut être absente surtout au début d'un accès de primo-invasion. Elle sera le plus souvent présente lors d'un accès de reviviscence.

3.6.2 Diagnostic biologique direct

➤ Goutte épaisse : C'est la méthode de référence qui consiste à observer 10 microlitres de sang hémolysé après coloration au Giemsa. C'est une bonne méthode de mise en évidence du parasite mais qui ne permet pas le diagnostic d'espèce. Le nombre de parasites pour 200 leucocytes peut être compté.

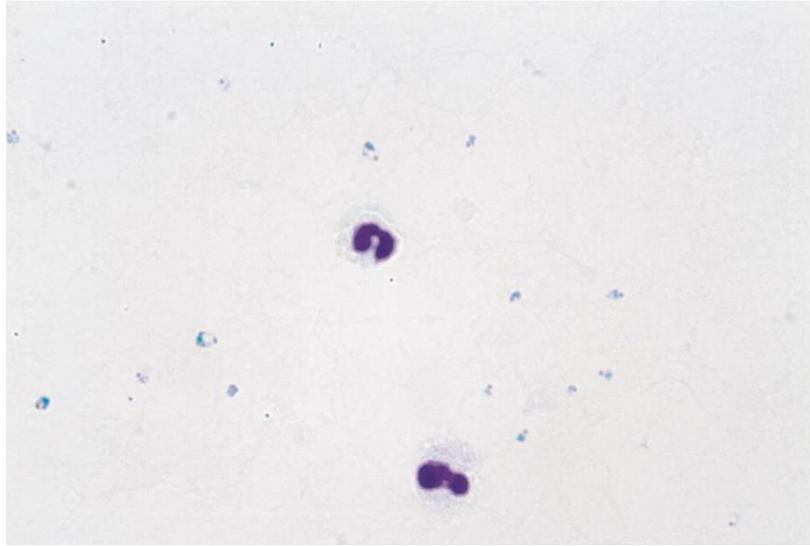


Figure 9 : Goutte épaisse colorée au Giemsa : trophozoïtes de *Plasmodium falciparum* et deux noyaux de globules blancs - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL)

➤ Frottis mince : La lame est colorée par le May-Grünwald-Giemsa. Le noyau des parasites apparaît alors coloré en rouge et leur cytoplasme en bleu. Les hématies ne sont pas lysées avec cette technique qui permet, contrairement à la goutte épaisse, le diagnostic d'espèce. En revanche, la quantité de sang examinée est plus faible que pour la goutte épaisse, et le parasite peut ne pas être mis en évidence en cas de faible parasitémie. L'observation du frottis mince permet le calcul de la parasitémie qui est exprimée en pourcentage d'hématies parasitées.

Paludisme humain

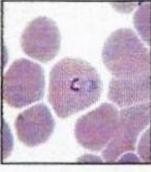
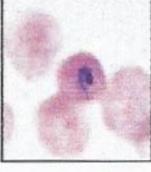
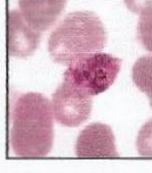
	Rings	Trophozoites	Schizonts	
<i>P falciparum</i>				<ul style="list-style-type: none"> • Globules rouges parasités non élargis • Globules rouges parasités contenant les trophozoites matures sont séquestrés dans les vaisseaux profonds • Biomasse parasitaire totale = parasites circulant + parasites séquestrés
<i>P vivax</i>				<ul style="list-style-type: none"> • Parasites préférant les jeunes globules rouges • Globules rouges parasités élargis • Trophozoites sont de forme amoeboïde • Tous les stades sont présents dans le sang périphérique
<i>P malariae</i>				<ul style="list-style-type: none"> • Parasites préférant les vieux globules rouges • Globules rouges parasités non élargis • Trophozoites tendent à avoir une forme en bande • Tous les stades sont présents dans le sang périphérique
<i>P ovale</i>				<ul style="list-style-type: none"> • Globules rouges parasités légèrement élargis et de forme ovale • Tous les stades sont présents dans le sang périphérique
<i>P knowlesi</i>				<ul style="list-style-type: none"> • Globules rouges parasités non élargis • Trophozoites, pigment se propageant à l'intérieur du cytoplasme ; comme <i>P. malariae</i>, des formes en bande peuvent être observées • Invasion multiple et haute parasitémie, comme <i>P. falciparum</i> • Tous les stades sont présents dans le sang périphérique

Figure 10 : Frottis sanguins montrant l'aspect microscopique des *Plasmodium* humains – d'après Ashley E.A., *et al.*, Malaria, *The Lancet*, 2018

➤ Tests de diagnostic rapide immunochromatographiques : Le principe de ces tests repose sur la détection de protéines spécifiques de *Plasmodium* (antigène HRP-2 ou enzymes LDH, aldolase) en chromatographie sur phase solide. Ces tests rapides qui sont conditionnés en emballages unitaires sont simples d'utilisation, très pratiques et ont une bonne sensibilité surtout pour *P. falciparum* mais ils ne quantifient pas la parasitémie. En France ils doivent être considérés comme des aides au diagnostic et les techniques microscopiques classiques (gouttes épaisse et frottis sanguin) restent les techniques de référence pour le diagnostic. Ils présentent un intérêt dans les zones d'endémie dépourvues de laboratoires équipés mais leur prix élevé reste un obstacle.

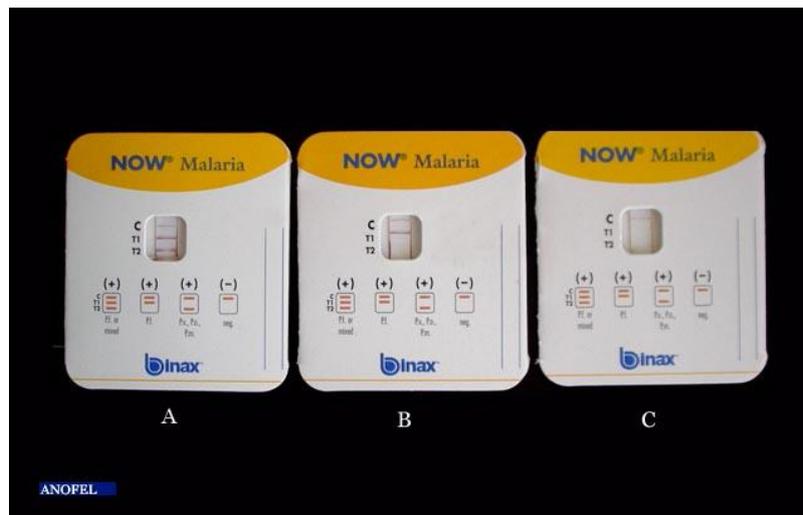


Figure 11 : Tests de diagnostic rapide immunochromatographiques - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL)

➤ Le QBC Malaria test ou quantitative buffy coat : Le principe de ce test repose sur l'utilisation d'un fluorochrome (l'acridine orange) capable de se fixer sur le noyau du parasite, suivi par une observation au microscope à fluorescence. La sensibilité de cette technique est comparable à celle de la goutte épaisse pour les parasitémies supérieures à 100 parasites/ μ L mais lorsque que celles-ci descendent en dessous de cette valeur la sensibilité diminue. La spécificité pour *P. falciparum* est élevée (93-98%) mais est d'environ 50% pour les autres espèces. Le QBC malaria test est un test facile d'utilisation et de réalisation rapide mais il nécessite un matériel et des réactifs coûteux. De plus, il ne permet pas le diagnostic d'espèce ni le calcul de la parasitémie.

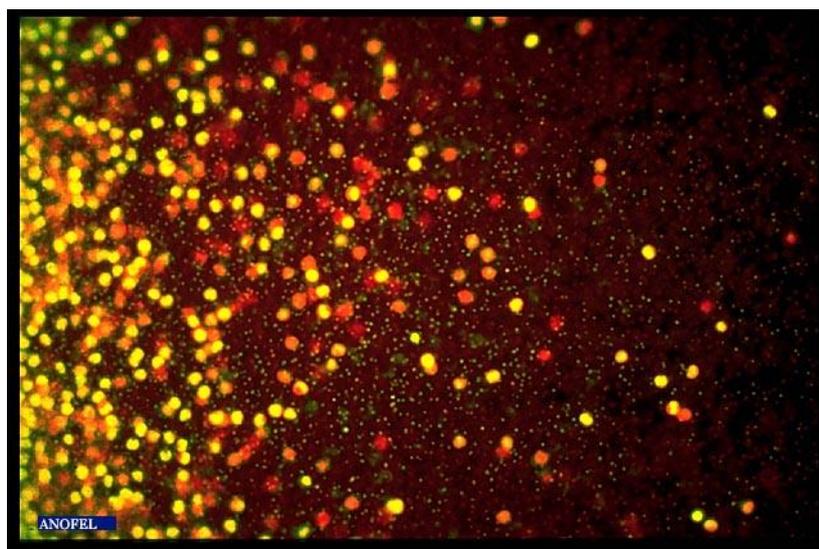


Figure 12 : Recherche de *Plasmodium* sp. par la technique QBC Malariae - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL)

➤ Détection des acides nucléiques par amplification génique : La PCR (Polymerase Chain Reaction) est la technique d'amplification génique la plus utilisée, elle est très sensible et permet de détecter des parasitémies de l'ordre de 0,3 parasite/ μ L de sang avec une possibilité de quantification de l'ADN plasmodial par PCR quantitative. La PCR a une excellente valeur prédictive négative et une spécificité de 100 % si elle est réalisée dans de bonnes conditions.

En dépit de leurs avantages les méthodes de biologie moléculaire ne sont pas utilisées en pratique courante en raison du temps de réalisation relativement long ce qui n'est pas compatible avec l'urgence du diagnostic. La PCR sera utilisée pour la détection de très faibles parasitémies en cas de forte suspicion et de difficulté de confirmation microscopique, notamment chez les voyageurs sous chimioprophylaxie. Son coût et le matériel nécessaire font que seuls des laboratoires spécialisés peuvent l'utiliser.

➤ Détection des anticorps anti-*Plasmodium* : La sérologie n'a pas sa place dans le diagnostic du paludisme en raison de l'apparition tardive des anticorps par rapport à l'apparition des parasites dans le sang. De plus, les anticorps peuvent être détectés 2 à 3 ans après l'infection ce qui pose des difficultés d'interprétation des résultats, la présence d'anticorps anti-*Plasmodium* pouvant témoigner d'un paludisme évolutif ou d'une infection antérieure.

Le diagnostic de certitude du paludisme reste parasitologique, le rôle du biologiste est très important dans la lecture et l'interprétation des résultats car un résultat faussement négatif peut faire courir un risque vital au patient. La nécessité d'un diagnostic rapide et fiable du paludisme est impérative pour les laboratoires de biologie médicale. Le diagnostic d'espèce est également important du point de vue thérapeutique et pronostique en particulier pour *P. falciparum* en raison des complications qu'il peut entraîner. Les examens microscopiques du frottis sanguin et de la goutte épaisse restent les techniques de référence à pratiquer en première intention. Ces examens permettent d'obtenir un diagnostic de certitude dans des délais rapides et ne nécessitent pas de matériels très spécialisés.

En 2016, une technique de biologie moléculaire rapide nommée Illumigene[®] Malaria a été développée par Méridian. Le principe de ce test repose sur une technique d'amplification isotherme (LAMP) de l'ADN mitochondrial des 5 espèces de Plasmodium, Une étude publiée en 2016 comparant le test illumigene[®] Malaria, à la microscopie et au TDR BinaxNOW[®] malaria a révélé d'excellentes performances dans le contexte d'un diagnostic initial de paludisme permettant d'exclure un accès palustre pour la totalité des prélèvements négatifs inclus et de confirmer le

diagnostic d'accès palustre quelle que soit l'espèce responsable de l'accès, et pour des parasitémiées inframicroscopiques ou élevées ($\approx 10\%$). Ces performances sont supérieures à celles du TDR mis en œuvre en routine au laboratoire (Lucchi N.W., et al., 2016). Cette technique présente également l'avantage de ne pas nécessiter de compétence particulière pour sa mise en œuvre, ou pour l'utilisation du matériel dédié et le résultat peut être obtenu en 40 minutes environ. L'absence de production d'amplicon (fragment d'ADN amplifié par PCR), et la réalisation de la totalité de la réaction en tube fermé évitent les risques de contamination.

3.7 Traitement

3.7.1 Prise en charge d'une forme non compliquée

Un accès palustre non compliqué est par définition un accès palustre sans signe de gravité. On distinguera le traitement de l'accès à *P. falciparum* et le traitement de l'accès palustre pour les autres espèces de *Plasmodium*. En cas de doute sur le diagnostic d'espèce, il faut considérer le patient comme étant a priori infecté par *P. falciparum*.

Le choix du protocole de soins dépendra aussi de l'efficacité théorique du traitement et de sa faible toxicité.

Les différentes molécules ou associations de molécules pouvant être utilisées sont :

- L'association atovaquone-proguanil (Malarone[®]) : Chez l'adulte et l'enfant de plus de 40 kg (environ 12 ans), 4 comprimés dosés à 250 mg / 100 mg en 1 prise avec un repas riche en lipides, pendant 3 jours consécutifs. Des vomissements peuvent survenir en début de traitement.
- L'association artéméther-luméfántrine (Riamet[®], Coartem[®]) : Chez l'adulte et l'enfant de plus de 35 kg, 6 prises de 4 comprimés dosés à 20 mg / 120 mg à H0, H8, H24, H36, H48 et H60 avec des aliments riches en lipides pendant 3 jours.
- L'association artemimol-pipéraqúine (Eurartesim[®]) : Chez l'adulte et l'enfant de plus de 35 kg, 1 prise de 3 comprimés dosés à 320 mg / 40 mg par jour pendant 3 jours. Cette

spécialité peut causer un allongement de l'espace QT, c'est pourquoi elle est contre-indiquée en cas d'allongement congénital de l'espace QTc et d'antécédents de cardiopathies.

- La quinine (Quinimax[®], Quinine Lafran[®], Surquina[®]) : Per os, 24 mg/kg de quinine base en 3 prises par jour pendant 7 jours. En cas de vomissements, on débute le traitement par voie intraveineuse à 24 mg/kg en 3 perfusions lentes (sur 4 heures toutes les 8 heures) ou en perfusion continue sur 24 heures. Un relais per os est ensuite possible. La quinine ne présente aucun risque de complications mortelles sauf en cas de surdosage par voie intraveineuse. Elle provoque régulièrement des effets indésirables auditifs transitoires (acouphènes).

En pratique pour le traitement de l'accès palustre non compliqué à *P. falciparum*, chez l'adulte il faut privilégier en première ligne l'artéméther-luméfantrine per os ou l'artémimol-piperaquine per os, en deuxième ligne l'atovaquone-proguanil et en troisième intention la quinine.

Chez la femme enceinte, l'hospitalisation doit être systématique (Groupe recommandations de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)). Le paludisme non compliqué à *P. falciparum* se traite par de la quinine ou de l'atovaquone-proguanil au cours du premier trimestre de grossesse. Dès le deuxième trimestre il faut privilégier l'artéméther-luméfantrine.

Chez l'enfant, on utilisera en première intention les dérivés de l'artémisinine : artéméther-luméfantrine ou artémimol-piperaquine. En deuxième intention l'atovaquone-proguanil et la méfloquine sont utilisables.

Le traitement ambulatoire de l'accès palustre non compliqué est possible chez l'adulte en respectant certaines précautions : surveiller l'absence de vomissements dans les 2 heures suivant la première prise de médicaments, s'assurer de la présence d'une personne de confiance au domicile du patient, programmer un contrôle clinique et parasitologique à J3, J7 et J28. En revanche il est recommandé d'hospitaliser systématiquement les enfants et les femmes enceintes en cas d'accès palustre.

Le traitement des accès palustres non compliqués à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi* repose sur la chloroquine (Nivaquine[®]) ou un dérivé de l'artémisinine.

Chez l'adulte la posologie de la chloroquine est de 5 comprimés à 100 mg de chloroquine par jour pendant 5 jours, ou 6 comprimés le premier et le deuxième jour puis 3 comprimés le troisième jour. Chez l'enfant, on préférera la forme sirop (25 mg par cuillère-mesure), à la posologie de 10 mg/kg par jour pendant 2 jours et 5 mg/kg le troisième jour.

Le dérivé de l'artémisinine doit être préféré en cas d'infection mixte ou d'infection à *P. vivax* lorsque le patient revient d'une zone de résistance à la chloroquine.

Pour prévenir les reviviscences à *P. vivax* et *P. ovale*, il est possible d'utiliser une molécule, la primaquine, qui n'est pas commercialisée en France mais qui peut être prescrite après obtention d'une ATU nominative auprès de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) à partir de l'âge de 6 mois. Cette molécule qui est donc active sur les hypnozoïtes, doit être prescrite dès le premier accès.

3.7.2 Prise en charge du paludisme grave

Tout paludisme grave doit être pris en charge en urgence dans une unité de soins intensifs ou de réanimation. La molécule à utiliser en première intention est l'artésunate en intraveineux (Malacef®), disponible en ATU de cohorte auprès des pharmacies hospitalières, à la dose de 2,4 mg/kg à H0, H12 et H24, puis toutes les 24 heures pendant 3 jours, puis relais par un traitement oral de première ligne de préférence par l'une des deux associations comprenant un dérivé de l'artémisinine.

Si l'artésunate n'est pas immédiatement disponible, la quinine peut être utilisée à la seringue électrique ou en perfusion d'une durée de 4h dans du sérum glucosé à 5 ou 10 % : dose de charge de 16 mg/kg chez l'adulte sur 4 h puis, 4 heures après la fin de la dose de charge, 8 mg/kg toutes les 8 h ; un relais par artésunate IV est souhaitable le plus tôt possible, dans les 24 heures. Puis, est mis en place une surveillance électrocardioscopique et glycémique jusqu'à disparition des signes de gravité et de la parasitémie (quininémie optimale : 10 à 12 mg/l). Enfin la prise en charge se poursuit par un relais per os dès que l'état clinique du malade et la surveillance de l'électrocardiogramme le permettent, par l'un des 3 antipaludiques de première ligne (traitement complet de 3 jours) ou par la quinine per os pour une durée de 7 jours.

En cas de paludisme avec forte suspicion de multirésistance (zones frontalières Thaïlande-Myanmar-Laos-Cambodge ou Amazonie) la quinine peut être associée à la doxycycline à 200 mg/j pendant 7 jours. Le traitement anti-parasitaire doit toujours s'accompagner d'un traitement symptomatique et de mesures de réanimation en cas de défaillance viscérale.

Le principe de la prise en charge est le même chez la femme enceinte et chez l'enfant mais les doses de charge sont contre-indiquées chez les enfants.

3.8 Immunité et Vaccin

3.8.1 Immunité acquise

L'immunité acquise vis à vis du paludisme ne s'acquiert que progressivement à l'issue d'expositions prolongées et répétées au parasite. Ainsi avec l'âge, l'immunité s'établit progressivement, protégeant dans un premier temps contre le paludisme grave et la mortalité qui lui est associée puis contre les accès simples pour aboutir à une absence de symptômes même s'il persiste une parasitémie, la réponse immunitaire abaissant cette parasitémie sous le seuil de pathogénicité et sous le seuil de détection par les méthodes microscopiques. Ainsi dans les zones de très forte transmission, les taux de mortalité due au paludisme commencent à diminuer à partir de l'âge de 2 ans, l'incidence des accès palustres diminue plus tard au cours de l'enfance ou de l'adolescence du fait de l'acquisition progressive d'une immunité partielle (OMS Note de synthèse : position de l'OMS à propos du vaccin antipaludique – janvier 2016).

Les mécanismes impliqués dans l'acquisition de cette immunité impliqueraient la formation d'anticorps anti PfEMP1. Ces anticorps agissent sur les stades sanguins du parasite pour inhiber sa réplication, la fixation du complément pourrait également jouer un rôle. La présentation de l'antigène a lieu à différentes étapes du cycle de vie du parasite et les lymphocytes T régulent les stades d'infection tant dans le foie que le sang (Ashley et al., 2018).

L'immunité acquise naturellement diminue en 12 à 24 mois lorsqu'une personne quitte une région d'endémie palustre et n'est plus régulièrement exposée au parasite (Médecine tropicale, paludisme actualités 2017).

3.8.2 Vaccin (OMS Note de synthèse : position de l'OMS à propos du vaccin antipaludique – Janvier 2016)

Plus de 30 vaccins candidats contre l'infection à *P. falciparum* sont en phase d'évaluation clinique ou préclinique avancée. Ces vaccins candidats utilisent des antigènes protéiques recombinants ciblant différentes phases du cycle de vie parasitaire.

Seul le vaccin RTS,S/AS01 ou Mosquirix[®] a été évalué en essais cliniques de phase 3 et a

obtenu un avis réglementaire favorable de l'agence européenne du médicament (EMA) à son utilisation.

L'étude clinique a été conduite dans 7 pays africains (Burkina Faso, Gabon, Ghana, Kenya, Malawi, Mozambique et Tanzanie). Les données de cette étude ont montré que Mosquirix[®] confère une protection modeste contre le paludisme à *P. falciparum* chez les enfants dans les 12 mois suivant la vaccination. Le vaccin était efficace pour prévenir un premier accès palustre chez 56 % des enfants âgés de 5 à 17 mois et chez 31 % des enfants âgés de 6 à 12 semaines. L'efficacité du vaccin a diminué après un an. Son profil de sécurité a été considéré comme acceptable. L'EMA a émis un avis favorable à l'utilisation du Mosquirix[®] chez les enfants âgés de 6 semaines à 17 mois qui vivent en zone d'endémie et, malgré son efficacité limitée, les avantages de Mosquirix[®] l'emportent sur les risques dans les deux groupes d'âge étudiés. Mosquirix[®] contient 2 antigènes : une protéine de surface du sporozoïte de *P. falciparum* qui est fusionnée avec l'antigène de surface de l'hépatite B, ce qui permettrait d'offrir également une protection efficace contre l'hépatite B.

Partie 2 : La prévention du paludisme

1. Prophylaxie médicamenteuse du paludisme

1.1 Évaluation du risque de paludisme et pertinence de la chimioprophylaxie antipaludique

La pertinence de la mise en place d'une chimioprophylaxie antipaludique repose sur une analyse détaillée des caractéristiques du voyage (zones visitées, conditions d'habitat, type d'activités, durée du séjour...) ainsi que sur une analyse du profil du voyageur (âge, grossesse, comorbidités, allergies, interactions médicamenteuses...). Il incombe alors au prescripteur d'évaluer la balance bénéfice-risque de la mise place d'une chimioprophylaxie. Il doit évaluer à partir des caractéristiques du voyage, un niveau de risque de paludisme et le confronter au profil du voyageur, aux risques d'effets indésirables graves et au choix du patient lui-même. En cas de risque élevé d'impaludation (voyage en Afrique Subsaharienne, Papouasie...), la chimioprophylaxie antipaludique est toujours nécessaire. Le praticien peut déconseiller certains voyages pour les sujets particulièrement fragiles comme les femmes enceintes, jeunes enfants, lorsque le niveau de paludisme est très élevé et en cas de contre-indication des molécules antipaludiques. Dans certaines régions du monde, notamment la plupart des régions d'Asie et d'Amérique Du Sud, le risque d'impaludation est moins important que le risque d'effets secondaires graves. Dans le cadre de séjours conventionnels, il n'est plus légitime de prescrire une chimioprophylaxie antipaludique.

1.2 Les principaux antipaludéens (Vidal 2018)

1.2.1 La chloroquine (Nivaquine[®])

La chloroquine agit en traversant la membrane du globule rouge parasité et se concentre fortement dans la vacuole digestive du parasite. La chloroquine entraîne ainsi une accumulation toxique de molécules d'hématine, produit de dégradation de l'hème de l'hémoglobine, ce qui entraîne la lyse du parasite. La posologie est de 100 mg par jour pour les personnes pesant plus de 50 kg et de 1,5 mg/kg/jour pour les personnes pesant moins de 50 kg. On conseillera de prendre la chloroquine pendant les repas car son absorption orale est facilitée par la prise concomitante d'aliments. La chimioprophylaxie doit être débutée le premier jour du séjour puis chaque jour pendant le séjour et pendant 4 semaines après le retour. La chloroquine a très peu d'effets indésirables en cas de traitement prophylactique. En cas de traitement prolongé la chloroquine peut provoquer une toxicité rétinienne c'est pourquoi elle sera donc contre-indiquée chez les patients souffrant de rétinopathie. De plus, un contrôle ophtalmologique annuel devra être réalisé en cas de prophylaxie prolongée. Elle peut être utilisée pendant la grossesse et l'allaitement.

1.2.2 La méfloquine (Lariam[®])

Le mécanisme d'action de la méfloquine est commun avec la chloroquine, elle a une activité schizonticide sur toutes les espèces de *Plasmodium* y compris sur la majorité des souches résistantes aux autres produits. Sa demi-vie est longue ce qui permet une seule prise hebdomadaire en prophylaxie. La posologie chez l'adulte et l'enfant de plus de 45 kg est de 1 comprimé de 250 mg par semaine. Pour les enfants entre 31 et 45 kg la posologie est de 3/4 de comprimé par semaine, pour les enfants entre 20 et 30 kg 1/2 comprimé par semaine, pour les enfants entre 15 et 19 kg 1/4 de comprimé par semaine. La chimioprophylaxie doit commencer au moins 10 jours avant le départ afin de pouvoir apprécier la tolérance psychique après la deuxième prise soit 3 jours avant le départ et elle doit être poursuivie pendant 3 semaines après le retour. Elle possède des effets indésirables fréquents du type céphalées et vertiges, nausées et vomissements, diarrhées. Elle doit être utilisée avec précaution en cas d'antécédents psychiatriques comme la dépression. L'utilisation pendant la grossesse est possible mais est à éviter pendant l'allaitement.

1.2.3 L'association atovaquone - proguanil (Malarone®)

Le proguanil est un antipaludéen antifolinique, il est métabolisé par le foie en cycloguanil actif. Le cycloguanil inhibe la dihydrofolate réductase et donc la synthèse de l'acide folique par les protozoaires sans inhiber cette enzyme dans les cellules des mammifères d'où une toxicité quasiment nulle. L'atovaquone est une hydroxynaphthoquinone lipophile qui inhibe spécifiquement le transport d'électrons de la chaîne respiratoire mitochondriale de certains protozoaires dont *Plasmodium falciparum*.

L'atovaquone a une biodisponibilité orale faible mais elle est multipliée par deux ou trois en cas de prise concomitante d'aliments riches en graisse. Les comprimés pour l'adulte sont dosés à 250 mg d'atovaquone et 100 mg de proguanil et les comprimés pour l'enfant à 62,5 mg d'atovaquone et 25 mg de proguanil.

Sujets > 40 kg ou > 12 ans : 1 comprimé adulte par jour.

Enfants > 31 kg : 3 comprimés enfant par jour en 1 prise

Enfants > 21 kg : 2 comprimés enfant par jour en 1 prise

Enfants > 11 kg : 1 comprimé enfant par jour

La chimioprophylaxie est à débiter la veille du départ et doit être poursuivie tout le séjour et pendant 7 jours après le retour. En cas de risque de fausse route (enfant < 6 ans) les comprimés peuvent être écrasés et mélangés avec des aliments ou une boisson lactée.

On conseillera de prendre la Malarone® au cours d'un repas riche en graisse. Les effets indésirables les plus fréquents sont l'apparition d'éruptions cutanées, nausées, douleurs abdominales, intolérance gastrique. La Malarone® peut être prescrite chez la femme enceinte mais les données sont insuffisantes pour exclure tout risque d'effet indésirable.

1.2.4 La doxycycline

La doxycycline agit en se fixant à la sous-unité 30 S du ribosome et inhibe la synthèse protéique provoquant un effet parasitostatique d'action lente. Elle est utilisée seule dans la chimioprophylaxie du paludisme en zone de chloroquino-résistance élevée et multirésistance. La posologie pour la chimioprophylaxie du paludisme est de 100 mg par prise et par jour chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 8 ans et plus de 40 kg. Chez l'enfant de plus de 8 ans et de moins de 40 kg la posologie est de 50 mg par prise et par jour. La chimioprophylaxie est à débiter la veille du départ puis tous les jours à heure fixe pendant le séjour et à poursuivre 4 semaines après le retour. On conseillera la prise de doxycycline avec un grand verre d'eau pour éviter le risque d'ulcération oesophagienne. La doxycycline est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans, chez la femme enceinte et la femme allaitante en raison du risque de dyschromies ou hypoplasie dentaires. Elle entraîne une photosensibilisation, il faudra donc proscrire une exposition prolongée au soleil ou aux UV.

1.3 Résistance aux antipaludéens et aux insecticides

1.3.1 Physiopathologie des résistances

A ce jour la résistance du parasite a été observée chez 3 des 5 espèces de Plasmodium : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*. Tout comme les virus, les parasites possèdent une grande variabilité génétique qui leur permet de développer rapidement une chimiorésistance par un mécanisme d'échappement immunitaire. Cette variabilité génétique est issue d'erreurs de réplication de l'ADN qui sont d'autant plus fréquentes que la reproduction asexuée est rapide et que les mécanismes de réparation enzymatiques de l'ADN sont imparfaits et commettent des erreurs. Chez *P. falciparum* l'ADN se réplique cinq fois en 48 heures au cours du cycle érythrocytaire avec une probabilité de mutation par nucléotide de 10^{-8} par réplication. Ces mutations vont modifier l'accumulation des médicaments ou modifier leurs cibles ce qui entraîne une baisse de l'efficacité des médicaments. Mais ces mutations sont également délétères pour le parasite qui voit son potentiel reproducteur diminuer.

1.3.2 La résistance à la chloroquine

La chloroquine a la capacité de s'accumuler dans la vacuole digestive du trophozoite érythrocytaire depuis le milieu extracellulaire pour atteindre des concentrations d'ordre micromolaire. Dans cette vacuole digestive, elle se fixe à l'hématine afin d'empêcher sa détoxification sous forme d'hémozoïne. Les sujets résistants présentent une anomalie de l'accumulation de la chloroquine dans la vacuole digestive.

L'accumulation des médicaments nécessite une spécificité structurale impliquant un transporteur perméase spécifique ou une molécule associée à l'hématine dans la vacuole digestive (Bray PG. et al. 1998). Cette spécificité de transporteur limite les résistances croisées, ainsi la résistance à la chloroquine chez *P. falciparum* ne s'étend pas aux autres amino-quinoléines de structure proche. C'est le gène "pfcrt" qui code pour le transporteur responsable de l'accumulation de la chloroquine dans la vacuole digestive (Wellems T, Plowe CV. 2001). Des mutations de ce gène sont retrouvées chez les parasites de phénotype chloroquinorésistant. Le remplacement de ce gène par manipulation génétique du parasite de l'haplotype sauvage "pfcrt" par cet haplotype mutant confère la résistance à la chloroquine. Quatre haplotypes mutants ont été retrouvés : un en Papouasie Nouvelle-Guinée, un en Asie et deux en Amérique du sud. Tous ces haplotypes ont en commun la mutation PFCRT K76T (Wellems T, Plowe CV. 2001).

En Afrique la résistance à la chloroquine résulte de la conquête par un mutant originaire d'Indochine de 90% de l'aire de distribution de *P. falciparum*. Néanmoins l'haplotype sauvage y est toujours présent et représente encore la moitié des souches en circulation.

Pourtant le remplacement de la chloroquine sera difficile surtout dans les pays pauvres compte tenu de ses qualités : antipyrétique, peu coûteux et néanmoins efficace dans un cas sur deux contre *P. falciparum* et dans 99% des cas contre *P. vivax*.

1.3.3 La résistance à la Malarone®

Les *Plasmodium* humains ne pouvant utiliser les pyrimidines de leur hôte pour synthétiser leurs acides nucléiques ils utilisent alors la voie des folates. Ce sont des mutations du gène codant pour la dihydrofolate réductase (pfdhfr) qui sont la base des mécanismes de résistance de *P. falciparum* à la

pyriméthamine et au cycloguanil, le métabolite actif du proguanil (Basco L.K. *et al.* 1995).

La mutation primaire associée à la résistance à la pyriméthamine et au cycloguanil est la substitution S108N de pfDHFR, les mutations N511 et C59R lui sont associées dans 90 % des cas (Nzila-Mouda *et al.* 1998). Ces mutations multiples diminuent l'efficacité de l'enzyme sur le dihydrofolate et sont donc défavorables aux parasites en l'absence de pression médicamenteuse (Sirawaraporn W. *et al.* 1997). Le cytochrome b qui est la cible de l'atovaquone est le produit du gène mitochondrial pfcytb. Plus encore que les antifolates, l'utilisation de l'atovaquone seule contre *P. falciparum* sélectionne rapidement les mutants résistants (Looareesuwan S. *et al.* 1996). Une mutation ponctuelle sur le codon 268 du gène pfcytb confère une très forte résistance à l'atovaquone (multiplication de CI50 > 1000 fois la valeur moyenne des souches sensibles (Musset L. *et al.* 2006), empêchant toute synergie d'action avec le proguanil sur le potentiel de membrane mitochondrial (Srivastava J.K. *Et al.* 1997).

1.3.4 La résistance aux insecticides

A l'heure actuelle on sait que toutes les principales espèces de vecteurs du paludisme ont développé des résistances aux 4 classes d'insecticides recommandées (organochlorés, organophosphorés, carbamates, pyréthrinoïdes).

La résistance aux insecticides chez les insectes et les acariens est un phénomène qui se développe de façon inquiétante. Sur les 73 pays endémiques ayant fourni des données de suivi à l'OMS à partir de 2010, 60 pays ont rapporté une résistance des moustiques à au moins une classe d'insecticides utilisée dans la pulvérisation intra-domiciliaire et les moustiquaires imprégnées d'insecticide; 50 ont rapporté une résistance à au moins 2 classes d'insecticides (OMS – Global report on insecticide resistance in malaria vectors : 2010 - 2016).

Chez les anophèles, ces résistances se manifestent par des modifications comportementales : l'individu résistant reconnaît (par la modification de ses récepteurs sensoriels) le toxique et l'évite. On a observé également des résistances physiologiques : réduction de la pénétration de l'insecticide, augmentation du stockage ou de l'excrétion de l'insecticide, augmentation de la détoxification et métabolisation de l'insecticide, modification de la cible devenant insensible. (Carnevale P. et Robert V., 2009) (Haubruge E. et Amichot M., 1998)

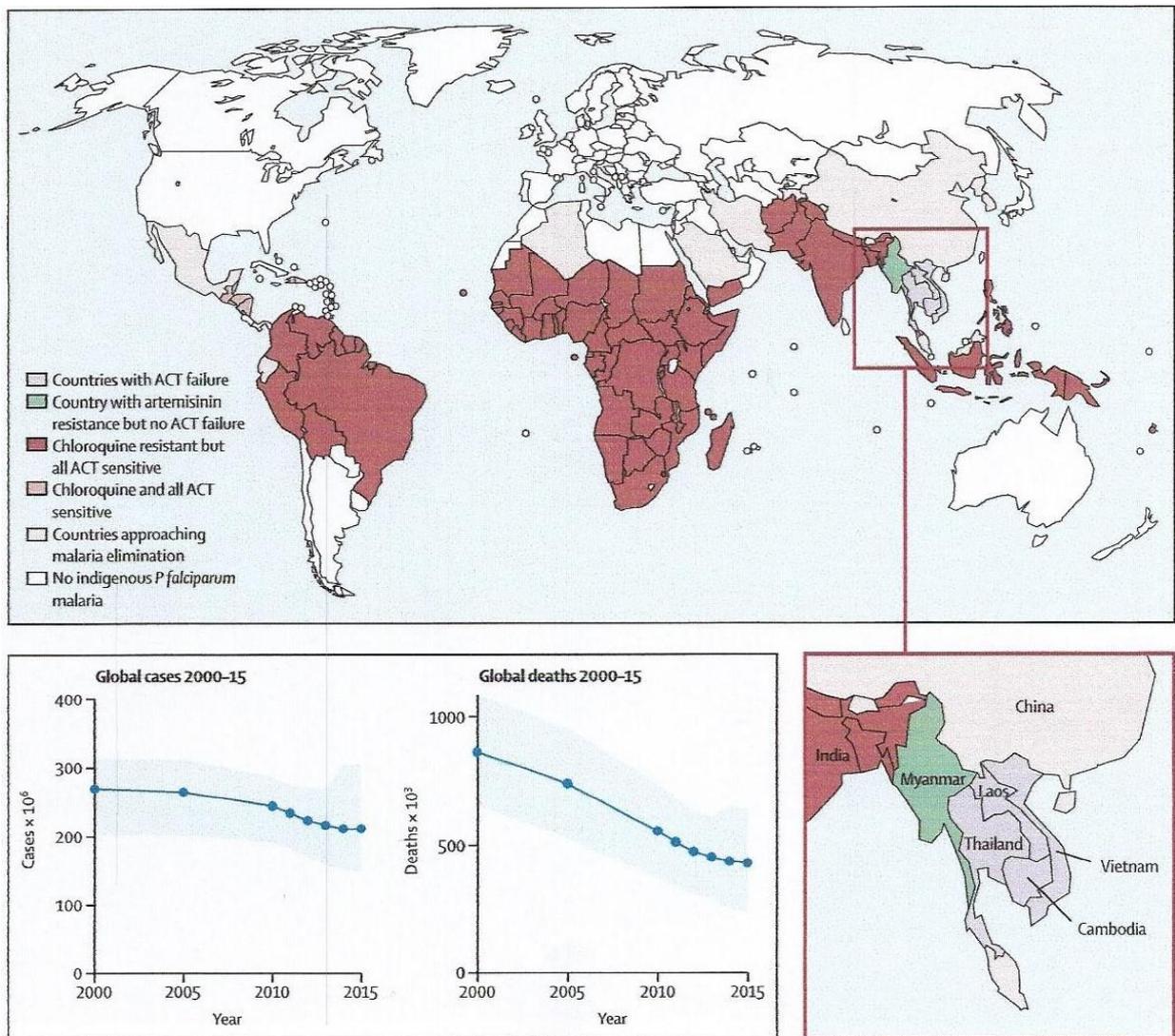


Figure 13 : Distribution globale des chimiorésistances pour *P. falciparum* – D’après Ashley E.A., et al., Malaria, *The lancet*, 2018

2. Les mesures de prévention non médicamenteuses

2.1 La protection personnelle antivectorielle

La protection personnelle antivectorielle, consiste comme son nom l’indique à se protéger du vecteur transmettant le paludisme, donc à se protéger des piqûres des anophèles femelles, en les repoussant ou en les tuant ou bien en limitant leur prolifération. Ces méthodes peuvent être

physiques, chimiques ou biologiques.

2.1.1 Les moustiquaires

Les moustiquaires sont les mesures de protection contre les piqûres de moustiques les plus efficaces à condition qu'elles soient bien mises en place et ne comportent pas de trous ou de déchirures dans leur maillage.

Les anophèles femelles piquant préférentiellement le soir entre 23h et 6h, il est donc recommandé de dormir sous une moustiquaire, on conseillera de rabattre les bords sous le lit ou bien de la laisser pendre uniformément jusqu'au sol.

Il est possible, pour les enfants avant l'âge de la marche, de placer la moustiquaire sur les berceaux ou les poussettes.

La moustiquaire grâce à son maillage très fin va empêcher les moustiques de s'approcher, il est toutefois possible, si le corps est en contact avec le maillage de la moustiquaire, que l'anophèle puisse piquer aux travers des mailles de celle-ci. Les moustiquaires simples ne protègent donc pas de manière totale contre les piqûres de moustiques et elles n'empêchent pas non plus les anophèles d'entrer dans les maisons.

L'efficacité des moustiquaires peut être grandement améliorée (Lengeler C., 2004) si celles-ci sont imprégnées avec des insecticides pyréthrinoïdes. Ces moustiquaires, en plus de bloquer les anophèles, vont les tuer dès le premier contact avec la moustiquaire imprégnée. En plus d'être une barrière physique, les moustiquaires vont réduire grandement les populations d'anophèles au sein des habitations.

Tableau 4 : Liste des moustiquaires pré-imprégnées d'insecticides selon l'inventaire de déclaration des produits biocides du Ministère en charge de l'écologie

Substance active	Nom commercial
Perméthrine	Moskitul [®]
	Moustiquaire Hamaca [®]
	Moustiquaire Bangla [®] imprégnée
	Moustifluid [®] moustiquaire
	Cabin [®] Moustiquaire
	Treck [®] Moustiquaire
	Travel [®] moustiquaire
	Totem [®] moustiquaire
	Christiansen [®] moustiquaire imprégnée
Cyperméthrine	Interceptor [®]

Il est à noter qu'aucun fabricant n'ayant déposé de demande d'AMM pour les moustiquaires imprégnées de deltaméthrine, celles-ci ne sont plus disponibles ni utilisables depuis le 01/04/2014.

Il est possible d'imprégner soi-même une simple moustiquaire à l'aide de produits à base d'insecticides pyréthrinoïdes servant pour l'imprégnation des vêtements ou des tissus. Les moustiquaires imprégnées doivent ainsi être retraitées après trois lavages ou au moins une fois par an. Dans les régions où les moustiques sont présents toute l'année, les moustiquaires peuvent être réimprégnées deux fois par an. Toutes les moustiquaires doivent être traitées par trempage dans des cuvettes ou des sacs en plastique contenant l'insecticide mélangé avec de l'eau. Il est recommandé de porter des gants lors de cette opération, il faut que la moustiquaire soit bien propre et il est préférable de traiter la moustiquaire à l'extérieur et à l'ombre mais si ce n'est pas possible et que la moustiquaire est traitée à l'intérieur, on recommandera d'ouvrir les fenêtres. Le volume d'eau nécessaire pour diluer le produit insecticide dépend du matériau avec lequel la moustiquaire a été faite. Si la moustiquaire est en matériau synthétique (polyester, nylon) il faudra ajouter 1/2 litre d'eau, si elle est en coton il faudra ajouter 2 litres d'eau. Une fois que la solution est prête, il faudra déplier la moustiquaire et la plonger dans la cuvette ou le sac plastique puis bien la brasser avec la solution pour l'imprégner en totalité. Il faudra ensuite sortir la moustiquaire et l'essorer doucement sans la tordre et enfin on laissera sécher la moustiquaire imprégnée à plat et de préférence à l'ombre car le soleil peut dégrader l'insecticide.

On précisera que le contact direct de la peau avec la moustiquaire encore humide peut provoquer des irritations passagères qui sont sans danger même pour les très jeunes enfants, il faudra alors rincer la peau avec de l'eau.

On préviendra qu'après le traitement, il est possible que la moustiquaire puisse sentir l'insecticide mais que l'odeur s'en ira naturellement au bout de quelques jours, cela est sans danger pour les personnes dormant sous la moustiquaire.

2.1.2 Les répulsifs cutanés

Il est possible d'utiliser des répulsifs à appliquer sur la peau afin d'éloigner les moustiques sans les tuer. En entomologie (étude des insectes), la définition communément admise d'un répulsif est la suivante : « un répulsif est une substance qui induit chez l'arthropode un mouvement de retrait ». Ces produits se présentent sous forme de spray, lotion ou crème.

Les dix caractéristiques idéales d'un répulsif sont : une efficacité prolongée sur un large spectre d'arthropodes, l'absence d'effets irritants sur la peau, l'absence d'absorption cutanée et de toxicité, l'absence d'altération des fibres textiles lors de l'application vestimentaire, l'absence de résidus gras sur la peau, une résistance au lavage et au frottement, l'absence d'effet sur les plastiques usuels, une stabilité chimique, un coût raisonnable pour un usage large, l'absence d'odeur ou une odeur agréable. (RBP Protection personnelle antivectorielle - Société de Médecine et Voyages et Société Française de Parasitologie)

La durée de protection varie entre 4 et 8 heures selon la nature de la substance active et sa concentration, ainsi que les conditions d'utilisation (humidité, sudation, température ambiante...). Ils sont à appliquer sur toutes les parties du corps exposées, il est inutile de les appliquer sur une partie du corps couverte par un vêtement. Pour éviter les piqûres des anophèles on recommandera de les appliquer le soir à la tombée de la nuit. L'application doit être répétée après une baignade ou une douche car le répulsif est éliminé par l'eau. En cas d'utilisation de crème solaire, celle-ci doit toujours être appliquée avant le répulsif et il est préférable d'attendre un délai d'au moins 20 minutes avant d'appliquer le répulsif pour ne pas diminuer l'efficacité de la crème solaire.

Ces produits ne doivent pas être ingérés, ni appliqués sur les muqueuses ou dans les yeux, ou sur des lésions cutanées étendues. Il ne faut pas les pulvériser directement sur le visage, mais sur la main puis on appliquera sur le visage en évitant les zones proches de la bouche et des yeux.

Pour les enfants et les femmes enceintes il faut respecter un mode d'emploi précis (voir tableau 2).

Chez les femmes allaitantes, l'utilisation de répulsifs est possible en respectant les mêmes précautions que pour les autres adultes, en veillant à ne pas appliquer de produit au niveau du sein ainsi qu'au lavage des mains avant la tétée.

Tableau 5 : Répulsifs recommandés pour la protection contre les piqûres d'arthropodes (hors araignées, scorpions, scolopendres et hyménoptères) : composition, nom commercial, présentation et mode d'utilisation. (Tableau établi à partir des données de déclaration des produits biocides du Ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie, et des recommandations de bonne pratique clinique sur la « protection personnelle antivectorielle » établies par la Société de médecine des voyages et la Société française de parasitologie, label HAS)

Substances actives et concentration	Nom commercial et présentation	Nombre Maximal d'application(s) quotidienne(s)				
		A partir de 6 mois et tant que l'enfant ne marche pas	Dès que l'enfant marche et jusqu'à 24 mois	> 24 mois à 12 ans	> 12 ans	Femmes enceintes
DEET (N,N-diéthyl-m-toluamide)	20% Derm'Alpes King [®] gel insectifuge	1	2	2	3	3
	30% Moustifluid [®] zones à hauts risques (spray), 30% (en instruction) Répulsif Anti-moustiques corporel Spring [®] , 30% ; dispose d'une AMM Verotex [®] Antimoustique, 30% ; dispose d'une AMM	X	X			
	34% Ultrathon [®] répulsif insectes 34% (crème ou spray) (en instruction) Derm'Alpes King [®] Lotion -ou Spray- insectifuge 34% ; (en instruction)	X	X			
	40% Care Plus [®] anti-insect DEET Spray 40% ; (en instruction)	X	X			
	50% Biovectrol [®] Tropic 2 ; 50% (en instruction) Care Plus [®] anti-insect DEET, spray 50% ; (en instruction) Insect Ecran [®] zones infestées adultes (spray 50%) dispose d'une AMM	X	X			

Posologie à adapter en fonction des préconisations du fabricant

IR35/35 (N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle)	20%	Apaisyl® répulsif moustique Aptonia® spray antimoustique						
		Biovectrol® Famille						
		Cinq sur Cinq® famille						
		Flash frais anti moustique Quies®						
		Kapo® répulsif corporel (spray) Labell® Spray répulsif anti-moustiques						
		Marie Rose® spray Anti-moustique 2en1						
		Marie Rose® spray répulsif antimoustique 8h						
		Medicels® Spray répulsif anti-moustiques						
		Moustifluid® lotion zone tempérée	1	2	2	3	3	
		Moustifluid® jeunes enfants Moustifluid® lingettes						
		Moustikill® spray antimoustique Moustikologue® haute tolérance (lotion)						
		Moustirol® antimoustiques Parazeet® Zones Tropicales Peaux Sensibles						
		PicSol® anti-moustiques						
		PicSun Antimoustiques Prebutix® lait corporel répulsif Pyrel® lotion anti-moustiques SagaCaraïbes®						
		Tropic lotion repulsive insectes piqueurs						
		Vapo Les Botaniques® insectes (spray)						
		Vendome® adultes (spray) Vulcano® spray anti moustiques						
Akipik® lotion anti insectes								
25%	Cinq sur Cinq® zones tempérées (lotion)	X	X	2	3	X		
	Cinq sur Cinq Tropic enfants (lotion)							
	Manouka® lotion (ou roll-on) zone tropicale							
	Moustifluid® lotion haute protection zones tropicales et à risques							
	Prébutix® gel roll'on répulsif extrême zones tropicales							
	Prébutix® lotion répulsive zone Europe (spray, roll-on)							
Steripan® Anti-moustiques								
30%	Bouclier Insect'® spray Medicels® Spray répulsif anti-moustiques tropique Moustifluid® zone tropicale et à risque	X	X	2	3	X		
	lotion haute protection Moustifluid® kit de protection extrême							
	Stopiq® bouclier extrême							

	35%	Cinq sur Cinq [®] Tropic (lotion)	X	X	2	3	X
KBR3023 (Carboxylate de Sec-butyl-2-(2-hydroxyéthyl) pipéridine-1 /Icaridine)	20%	Apaisyl [®] répulsif moustiques haute protection Autan [®] Protection Plus lotion, Autan [®] active spray Centaura [®] (spray) Doctan [®] classique Insect écran [®] familles Insect Free [®] Moskito guard [®] (spray, lingettes) Répuls' Total [®] (émulsion) Skin2P Body [®]	X	X	2	3	3
	25%	Doctan [®] ultra Insect Ecran [®] spécial tropiques (spray) Mousticologne [®] special zones infestées (lotion) Moustidose [®] lait répulsif famille (lait) Moustikologne [®] protection extrême (lotion) Prebutix [®] , lotion répulsive spécial voyageurs	X	X	2	3	X
PMDRBO (mélange de cis-et trans-p-menthane-3,8 diol)	19 à 20 %	Anti-pique Puresentiel [®] (spray) Biovectrol [®] naturel (spray) Mousticare [®] spray peau, spray famille, lingettes répulsives Orphea [®] antimoustique (lotion et spray) Phytosun aroms [®] répulsif moustiques (spray)	1	2	2	3	X
	25 %	Mosi-guard [®] naturel (spray et stick) Mousticare [®] zones infestées (spray) Spray peau Penn'ty [®] Bio (dosé à 50 %)	1	2	2	3	X

En cas d'exposition aux anophèles femelles et pour la prévention du paludisme la concentration minimale efficace de DEET est de 30 %. Le DEET a fait l'objet d'une expertise au niveau européen dans le cadre de la Directive biocides 98/8/CE, une restriction d'usage est émise chez l'enfant de moins de 2 ans. Cependant, en cas de risque élevé de transmission d'une maladie vectorielle, il est utilisable sur une période courte en respectant scrupuleusement le nombre d'applications maximum admis et les conditions pratiques d'usage chez l'enfant. Certains répulsifs à base de DEET sont en cours d'instruction pour obtenir une AMM délivrée par le Ministère chargé de l'environnement. Les recommandations définitives concernant le nombre d'applications sont ou seront précisées par l'AMM.

Il est déconseillé d'utiliser les appareils sonores à ultrason dont l'efficacité n'est pas prouvée. Les huiles essentielles sont des répulsifs naturels efficaces, notamment l'huile essentielle de citronnelle qui est connue depuis très longtemps. Néanmoins en raison de la forte volatilité de ces huiles, leur durée d'action n'est que d'une vingtaine de minutes ce qui nécessite alors de fréquentes applications. De plus ces huiles sont des mélanges complexes de dérivés terpéniques et aromatiques dont la composition varie beaucoup en fonction de l'origine géographique de la plante qui a servi à les extraire, du fabricant, voire d'un lot de fabrication à l'autre. Elles ne sont pas non plus dépourvues d'effets secondaires, par exemple irritation cutanée pour le citral ou carcinogène pour l'eugénol, elles peuvent être photosensibilisantes et allergisantes. Pour toutes ces raisons on déconseillera l'usage des huiles essentielles comme répulsifs dans le cadre de la prévention du paludisme.

2.1.3 L'imprégnation des vêtements

Il est fortement recommandé de porter à la nuit tombée des vêtements de préférence longs et amples dans un tissu blanc ou pâle plutôt que noir ou foncé et dont les fibres sont serrées. Les manches et les jambes du pantalon doivent être serrées aux extrémités et les chaussures doivent être fermées pour prévenir toute intrusion de moustiques.

Tout comme les moustiquaires il est possible d'imprégner les vêtements et autres tissus avec un insecticide à la perméthrine sous forme de spray ou de solution de trempage. Le moustique sera tué au moindre contact avec le tissu imprégné d'insecticide. La concentration nécessaire pour une protection efficace est de 1,25 mg de m.a/m² (matière active par mètre carré) de tissus. Le vêtement traité peut alors résister à plusieurs lavages à l'eau froide (selon les préconisations des différentes marques) et est efficace jusqu'à 2 mois après l'imprégnation, en revanche le lavage à l'eau chaude détruit l'imprégnation de même que le repassage au fer à repasser très chaud. On conseillera de traiter les vêtements 24h avant usage et de les laisser sécher à plat. De nombreuses surfaces peuvent être imprégnées avec de la perméthrine : rideaux, grillages, tentes, duvets, hamacs, couvertures, bâches...

Il est prouvé que l'association entre le port de vêtements imprégnés de perméthrine et l'application de répulsifs sur la peau permet une excellente protection et doit être recommandée en zone de forte activité des anophèles.

Tableau 6 : Liste de produits biocides insecticides pour l'imprégnation des vêtements, tissus ou moustiquaires.

Substance active	Nom commercial	Présentation	Indications
Perméthrine	Biovectrol®, Tissus	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Cinq sur Cinq Tropic®, spray Vêtements	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Insect Ecran®, Vêtements spray	Vaporisateur	Vêtements
	Insect Ecran® concentré insecticide, Trempage tissus	Solution à diluer	Vêtements, tissus, moustiquaires
	King® Barrière insectifuge ; 100cc	Vaporisateur	Vêtements, tissus
	Manouka® : spray, vêtements/tissus, spray Défense Extrême	Vaporisateur	Vêtements, tissus
	Moskito Guard® textiles	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Mousti 6 semaines, Tracy®	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Mousticologne® spray tissus	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Moustifluid®, lotion tissus & vêtements Zones Tropicales et à Risques	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Nep Anti-insectes vêtements	Vaporisateur	Vêtements, tissus
	Parazeet® Spécial Tissus	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Prebutix® lotion vêtements tissus voilages	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Repel Insect, Vaporisateur vêtements	Vaporisateur	Vêtements
	Repel Insect®, Spécial trempage vêtements et voilages	Solution à diluer	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Skito stop® spray, Anti-insectes pour tissus	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
Steripan® Lotion insecticide anti-insectes, vêtements-tissus	Vaporisateur	Vêtements, tissus	
W2000® Barrage aux insectes	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires	

Deltaméthrine + trans- tétraméthrine	Insecticide pour imprégnation de moustiquaires (King®) SICO	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
--	---	--------------	----------------------------------

Il existe également des produits d'imprégnation pour moustiquaire ou pour vêtement autorisés qui ne contiennent pas d'insecticide (pyréthrianoïde) mais une substance uniquement répulsive : il s'agit de Manouka[®] Spray moustiquaire Baby, Vaporisateur pour moustiquaire (à base de PMDRBO) et Univers[®] Lotion tissus vêtement (à base d'IR3535).

2.1.4 Autres moyens de protection

Il existe d'autres mesures de protection contre les piqûres de moustiques qui peuvent être utilisées comme mesures d'appoint de l'utilisation des moustiquaires, des répulsifs cutanés et l'imprégnation des vêtements.

Une mesure physique de protection contre les piqûres d'anophèles est de placer des grillages aux portes et aux fenêtres des maisons afin d'empêcher les moustiques d'entrer. Comme pour les moustiquaires le maillage doit être en bon état et ne comporter aucun trou ni déchirure. Les mailles de ces grillages ne doivent pas dépasser 1,45 mm de diamètre et doivent dans l'idéal couvrir toutes les ouvertures (portes et fenêtres) mais aussi les bouches d'aération et de ventilation ce qui est difficilement réalisable. Ces grillages et rideaux peuvent être imprégnés de perméthrine pour empêcher efficacement les moustiques d'entrer dans les maisons (Habluetzel et al., 1999).

On peut utiliser des bombes insecticides pour pulvérisation intra-domiciliaire, leur utilisation doit cependant être ponctuelle et ciblée.

Il est possible de diffuser des insecticides de manière continue sous formes de plaquettes chauffantes (prises électriques) ou sous forme liquide (diffuseurs électriques) à l'intérieur des maisons, ces diffuseurs doivent pouvoir relarguer l'insecticide à un taux constant pendant 8 à 10 heures, ils peuvent être placés dans les chambres à coucher à la tombée de la nuit. Les plaquettes contiennent généralement un insecticide de la famille des alléthrine. Au Cameroun, les plaquettes insecticides contenant de l'alléthrine et de l'esbiothrine, placées dans les maisons ont permis de réduire de 90 % le nombre de piqûres d'*Anopheles gambiae* et *Anopheles moucheti* (Manga L. et al. 1995).

Pour l'extérieur, des serpentins fumigènes aux pyréthrinoïdes peuvent être utilisés pour un usage de courte durée et plutôt le soir. Ces serpentins sont en général composés d'une matière végétale à combustion lente et d'un insecticide généralement de la famille des pyréthrinoïdes. La combustion lente du serpentins va entraîner la libération de l'insecticide à un taux constant pendant 6 à 8 heures, toutefois le vent peut accélérer la combustion et réduire la durée d'efficacité du serpentins. Ces serpentins peuvent avoir un effet dissuasif ou répulsif ou assommer les moustiques et même les tuer si la concentration en insecticide atteint un niveau suffisant. Il y a néanmoins peu de

données concernant leur efficacité dans le cadre de la prévention du paludisme.

La climatisation et la ventilation des maisons peuvent réduire l'agressivité des moustiques en abaissant la température ambiante, on conseillera donc de garder les portes et les fenêtres fermées la nuit.

2.1.5 Efficacité des différentes mesures de protection personnelle antivectorielle

Tableau 7 : Efficacité relative des différents moyens de protection individuelle contre les piqûres d'anophèles selon l'OMS

Moyens de protection	Efficacité relative contre les piqûres d'anophèles
Moustiquaire imprégnée ou non, de berceau, de poussette... Pour un enfant avant l'âge de la marche	++++
Moustiquaire imprégnée d'insecticide	++++
Moustiquaire grillagée aux portes et aux fenêtres	+++
Répulsifs cutanés	+++
Vêtements imprégnés d'insecticide	++
Diffuseur électrique d'insecticide pour l'intérieur	++
Raquettes électriques	+
Pulvérisation intra-domiciliaire de bombes insecticides	+
Climatisation	+
Ventilation	+
Serpentin fumigène pour l'extérieur	+

2.2 Limitation de la densité des moustiques

Dans les zones impaludées, la lutte contre le paludisme est quotidienne, elle consiste en plus des mesures de protection individuelle, à éradiquer les gîtes larvaires aux alentours des habitations. Cette lutte peut se faire à petite ou grande échelle. A petite échelle il s'agit de supprimer autant que possible, toute collection d'eau stagnante pouvant servir de gîtes de ponte pour les anophèles : vieux pneus, flaques d'eau, pots de fleurs... Les collections d'eau qui ne peuvent pas être supprimées pour des raisons techniques peuvent être traitées avec un larvicide. Il faut recouvrir tous les réservoirs, vases ou puits contenant de l'eau afin de réduire les lieux de reproduction d'insectes ou sinon il faut changer l'eau toutes les 24 heures.

A grande échelle la lutte mécanique contre les larves d'anophèles consiste en une modification de l'environnement de sorte que celui-ci ne soit plus propice au développement des larves. Il peut s'agir de modification permanente de l'environnement par des modifications du sol : drainage, remplissage, remise à niveau du sol pour éradiquer toute collection d'eau. L'urbanisme doit également s'adapter, en construisant les maisons à distance des gîtes larvaires ou par un ensemble de mesures d'hygiène et de gestion des déchets.

Il est possible d'utiliser des larvicides biologiques et chimiques dans les foyers de reproduction des anophèles.

Les larvicides biologiques, malgré de nombreuses études et essais n'ont pas démontré d'efficacité suffisante pour faire partie des armes pouvant être utilisées dans les programmes nationaux de lutte antipaludiques. Seuls les poissons larvivores ont été réellement utilisés dès que le rôle des moustiques dans la transmission du paludisme a été mis en évidence et ont pu se révéler d'une certaine efficacité dans certaines situations écologiques et épidémiologiques très précises.

Les larvicides doivent être considérés comme une mesure complémentaire de l'aménagement du territoire.

Ainsi selon l'OMS, en 2014, 48 pays d'endémie palustre dans le monde menaient des opérations larvicides dans certains foyers de transmission de la maladie. Trente-deux pays ont déclaré modifier ou manipuler l'habitat des vecteurs et 45 pays ont déclaré recourir à la lutte biologique ou utiliser des traitements chimiques.

Les gîtes larvaires varient beaucoup selon les espèces d'anophèles. Les mesures de lutte contre les larves sont donc très spécifiques du lieu et de l'écologie. Les traitements larvicides ne sont donc recommandés que dans les zones où les gîtes larvaires de moustiques vecteurs du paludisme sont

peu nombreux, fixes et identifiables, et où les sites sont faciles à localiser, à cartographier et à traiter. La gestion des gîtes larvaires peut être particulièrement utile dans les zones urbaines et périurbaines d'Afrique subsaharienne ou dans les zones rurales d'Asie ou des Amériques, mais elle risque de manquer d'efficacité dans les zones rurales d'Afrique, où les gîtes larvaires sont nombreux, changeants et très dispersés.

Partie 3 : Niveau de connaissance et conseils donnés sur la prévention du paludisme par les pharmaciens d'officine : Etude descriptive réalisée auprès des pharmaciens d'officine de Seine-Maritime.

1. Matériels et méthodes

Une étude descriptive sur le thème du paludisme et des conseils donnés aux patients sur sa prévention a été réalisée auprès des pharmaciens d'officine de Seine-Maritime sous la forme d'un questionnaire informatique. Les réponses ont été recueillies de février 2018 à avril 2018.

1.1 Objectifs

L'objectif principal est de tester le niveau des connaissances des pharmaciens vis à vis du paludisme en général et de sa prévention et d'analyser les conseils donnés par les pharmaciens sur l'utilisation des différents dispositifs de prévention disponibles en libre accès dans toutes les pharmacies.

Tout cela a pour but de déterminer si les pharmaciens sont de bons relais des informations et recommandations établies par les autorités de santé.

1.2 Le questionnaire

1.2.1 Elaboration du questionnaire

Le questionnaire se divise en 3 parties :

- la première partie permet de dresser un bref portrait des pharmaciens ayant répondu au questionnaire et de leur mode d'exercice.
- la deuxième partie comporte des questions générales sur la maladie ainsi que des questions permettant de définir le profil des patients interrogeant les pharmaciens sur la prévention du paludisme.
- la troisième partie a pour but d'analyser les conseils donnés par les pharmaciens aux personnes se rendant en zone impaludée ou en revenant et d'évaluer les connaissances des pharmaciens sur les produits disponibles à la vente en pharmacie.

La principale difficulté a été de poser des questions permettant d'obtenir les informations les plus pertinentes tout en limitant au maximum leur nombre pour que le questionnaire soit effectué en quelques minutes. Pour simplifier le questionnaire, la majorité des questions sont fermées : le pharmacien doit choisir entre une ou plusieurs réponses parmi une liste de propositions. Néanmoins, pour certaines questions le pharmacien peut écrire librement sa propre réponse lorsque celles qui lui sont proposées ne lui conviennent pas. Le questionnaire comporte par ailleurs 3 questions ouvertes à réponse courte pour ne pas influencer la personne interrogée. (cf. Annexes)

1.2.2 Logiciel de réalisation du questionnaire et traitement des données

Le questionnaire a été réalisé numériquement sur l'outil Google Forms. Il a été transmis par e-mail aux pharmaciens sous forme de lien hypertexte renvoyant directement au questionnaire numérique. Le questionnaire a été mis à disposition de toutes les officines de Seine-Maritime du 7 février 2018 au 9 avril 2018. Les réponses ont été collectées sur Google Forms en temps réel. Les diagrammes ont été réalisés grâce à Microsoft Excel.

1.2.3 Informations recueillies

La première partie du questionnaire permet de recueillir des informations sur les pharmaciens répondant au questionnaire :

- la taille de la ville d'exercice
- la situation de l'officine
- la fréquence hebdomadaire à laquelle ils sont amenés à donner des conseils sur la prévention du paludisme

La deuxième partie du questionnaire évalue les connaissances des pharmaciens sur le paludisme et notamment :

- le vecteur
- la période de transmission
- les symptômes de la maladie

On y recueille également des informations sur les patients et les caractéristiques de leur voyage:

- motifs de leur voyage
- destination du voyage

Les 2 dernières questions portent sur la chimioprophylaxie :

- suffit-elle pour protéger du paludisme ?
- le ou les facteurs qui selon eux peuvent freiner les patients à la prise d'une chimioprophylaxie

La troisième partie du questionnaire porte sur la prévention du paludisme et la réaction des pharmaciens face à certaines questions posées par les patients :

- Que préconisez-vous à une personne revenant de voyage d'une zone impaludée avec de la fièvre ?
- Quel(s) moyen(s) de protection personnelle antivectorielle conseillez-vous en premier pour un adulte se rendant en zone impaludée ?
- Pour quelles raisons conseillez-vous ce genre de produits ?
- Quel(s) moyen(s) de prévention non médicamenteuse vous semble le(s) plus adapté(s) pour un enfant de moins de deux ans ?
- Quelle molécule répulsive ne doit pas être utilisée chez l'enfant de moins de

2 ans quelle que soit sa concentration ?

- Quelle molécule répulsive ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte quelle que soit sa concentration ?

- Quelle est la durée d'action moyenne d'un répulsif cutané ?

- Quel est le nombre maximum d'applications d'un répulsif cutané par jour chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans ?

- Comment mettre simultanément des répulsifs cutanés et de la crème solaire ?

- Au bout de combien de temps ou lavages une moustiquaire doit-elle être ré-imprégnée ?

- Si le coût de tous ces produits semble dissuader le client de tous les acheter, que lui conseillez-vous de prendre en priorité ?

2. Résultats

2.1 Questions générales d'introduction de l'étude

38 pharmaciens ont répondu au questionnaire entre le 7 février et le 9 avril 2018.

2.1.1 Taille de la ville d'exercice

Sur les 38 pharmaciens interrogés, 63,14% exerçaient dans une ville de taille comprise entre 5 000 et 50 000 habitants, 21,08% dans une ville de moins de 5 000 habitants et 15,78% dans une ville de plus de 50 000 habitants.

Taille de la ville d'exercice

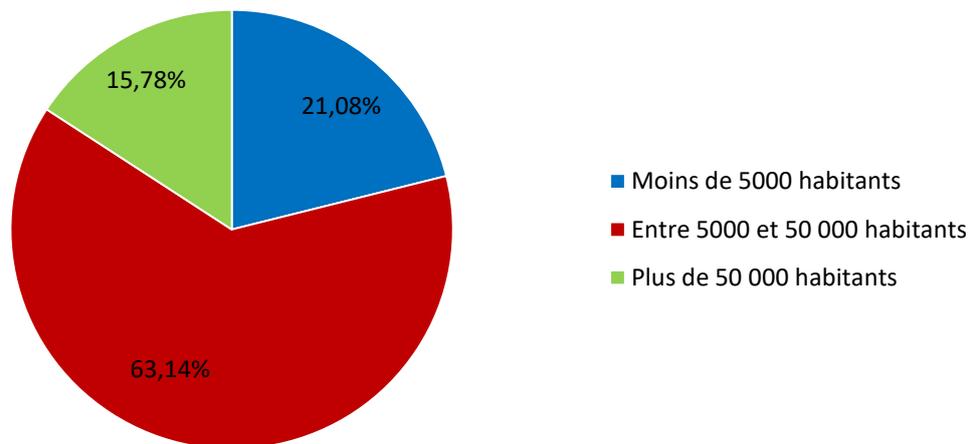


Figure 14 : Taille de la ville d'exercice des pharmaciens interrogés

2.1.2 Situation de l'officine

68,40% des pharmaciens interrogés ont répondu travailler dans une pharmacie de quartier, 15,80% dans une pharmacie de village, 13,20% dans une pharmacie de centre-ville et 2,60% dans une pharmacie de centre commercial.

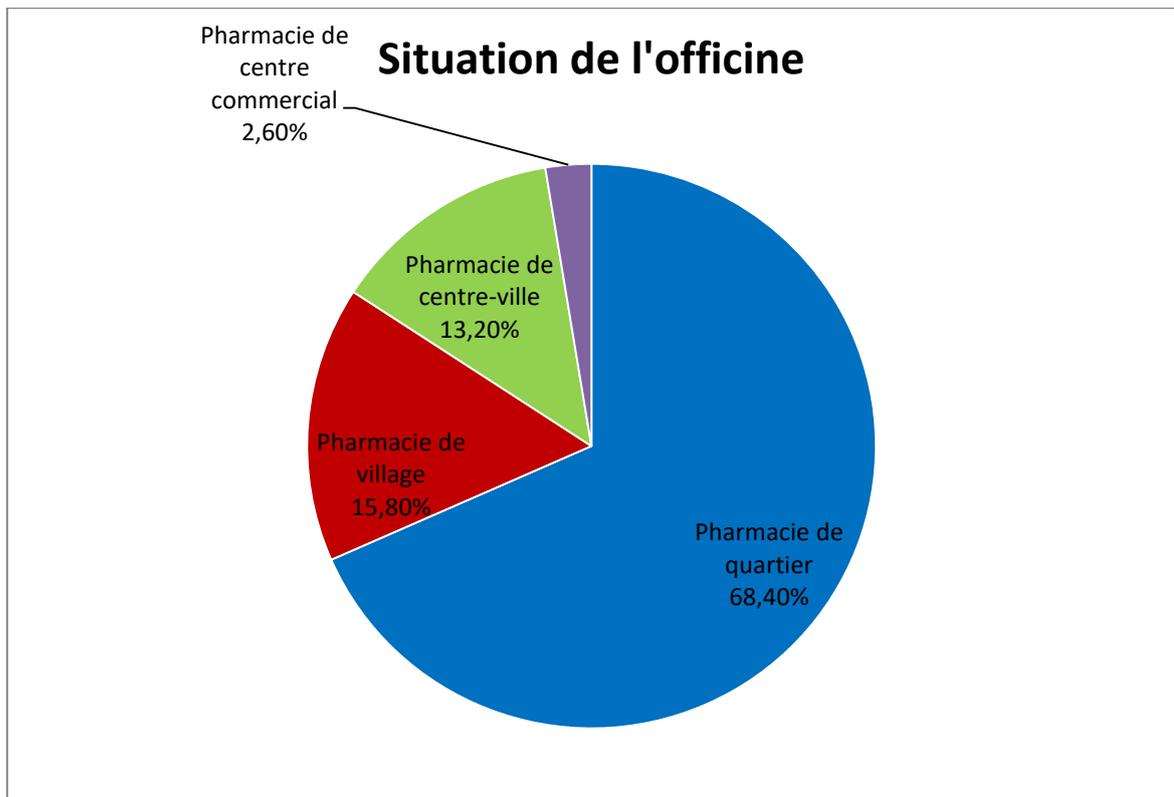


Figure 15 : Situation de l'officine des pharmaciens interrogés

2.1.3 Nombre de sollicitations sur le paludisme par semaine

Parmi tous les pharmaciens interrogés, 86,80% sont amenés à donner des conseils sur la prévention du paludisme moins d'une fois par semaine en moyenne tandis que 13,20% d'entre eux sont sollicités sur ce sujet entre 1 et 5 fois par semaine. Aucun pharmacien n'est interrogé plus de 5 fois par semaine sur la prévention du paludisme.

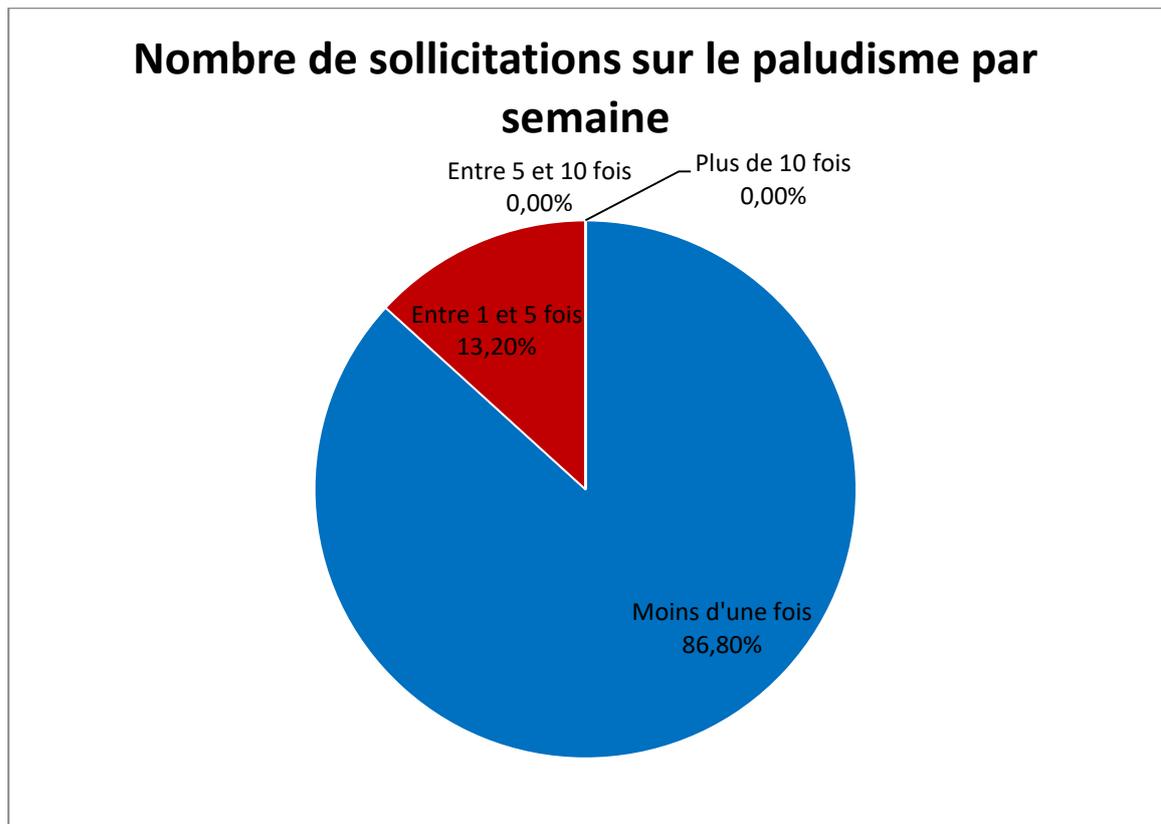


Figure 16 : Nombre de sollicitations sur le paludisme par semaine

2.2 Questions générales sur le paludisme

2.2.1 Insecte vecteur

A la question ouverte “Citez l’insecte vecteur du paludisme”, 28 pharmaciens ont donné la réponse exacte qui était l’anophèle ou anophèle femelle. 7 pharmaciens ont répondu “le moustique”, cette réponse est imprécise et inexacte car il existe de nombreuses espèces de moustiques et toutes ne sont pas vectrices de *Plasmodium*.

L’*Aedes* a été cité 2 fois. Le *Plasmodium* a été cité une fois.

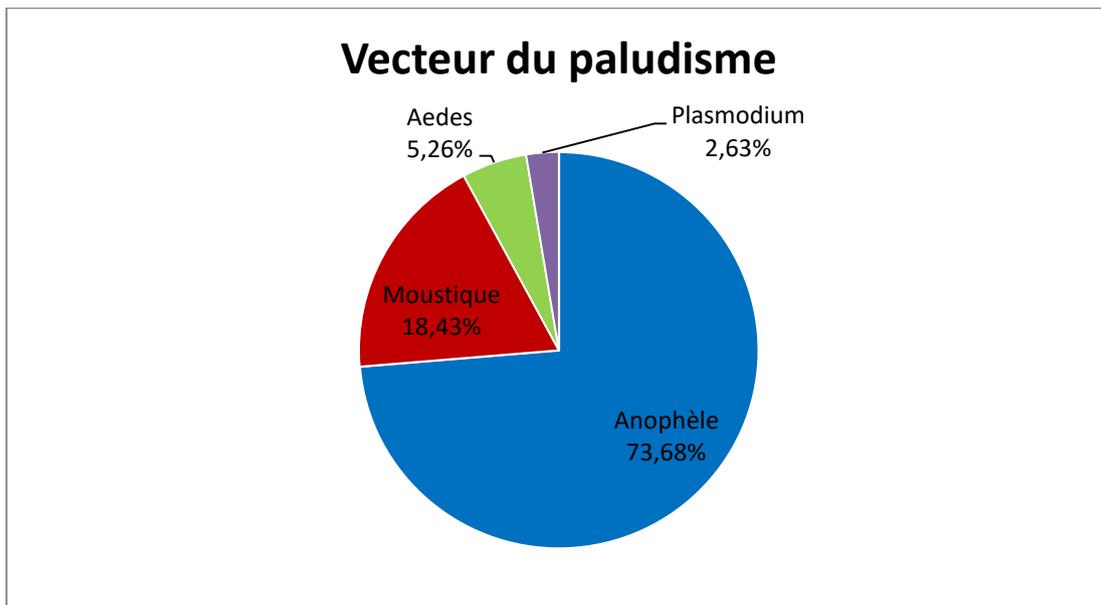


Figure 17 : Insecte vecteur du paludisme

2.2.2 Période de transmission dans la journée

Pour la période où l’anophèle est susceptible de transmettre le paludisme 35 pharmaciens ont donné une bonne réponse à savoir : au coucher du soleil et la nuit.

Seules 3 personnes ont répondu que l’anophèle pouvait piquer toute la journée.

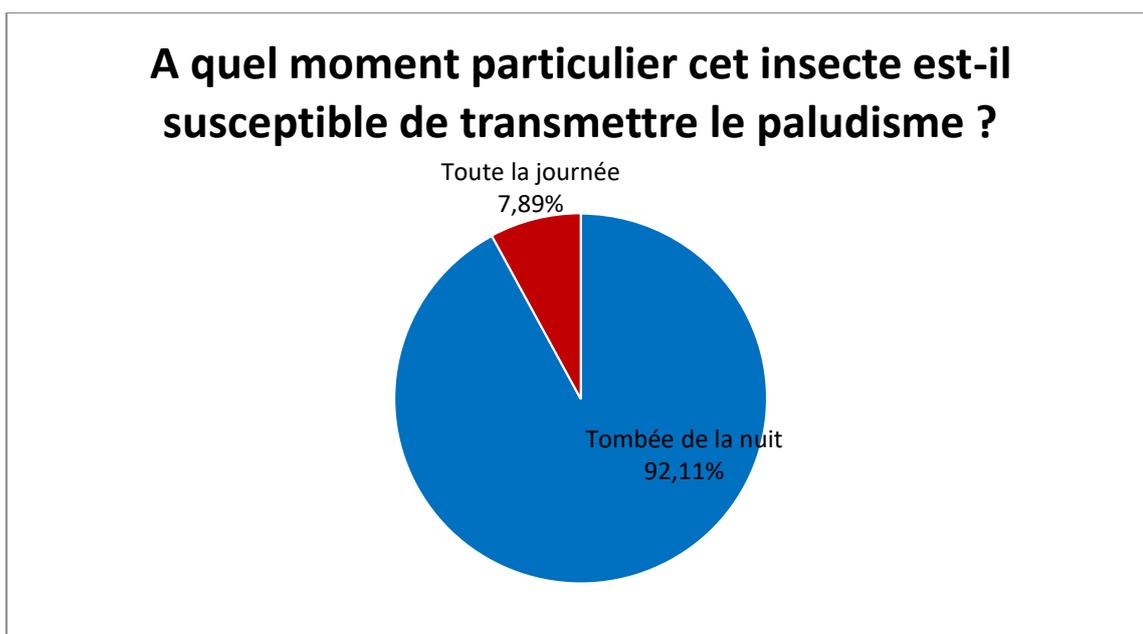


Figure 18 : Période de transmission du paludisme

2.2.3 Symptômes du paludisme

Les symptômes du paludisme cités par les pharmaciens sont résumés dans le diagramme ci-dessous. La fièvre est citée par quasiment tous les pharmaciens (97,4%).

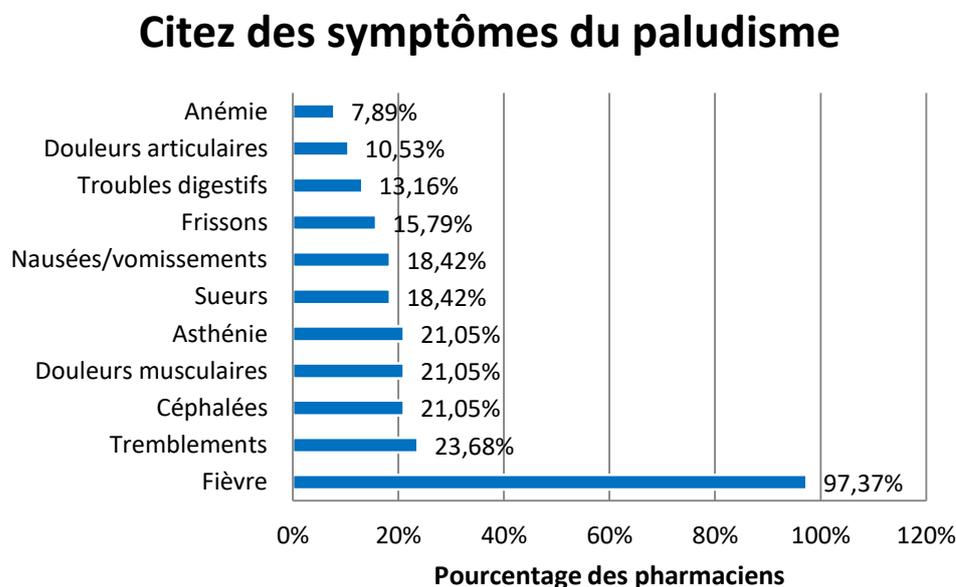


Figure 19 : Symptômes du paludisme cités par les pharmaciens

2.2.4 Motifs de voyage

Pour les motifs des voyages des personnes venant demander conseil sur la prévention du paludisme, les pharmaciens pouvaient citer plusieurs réponses.

Le tourisme a été cité dans 83,80% des cas ; vient ensuite la visite de la famille ou des amis citée dans 56,80% des cas ; puis la raison professionnelle dans 29,70% des cas. Arrivent enfin les études et les causes humanitaires citées dans 2,70 % des cas chacune.

Motifs des voyages

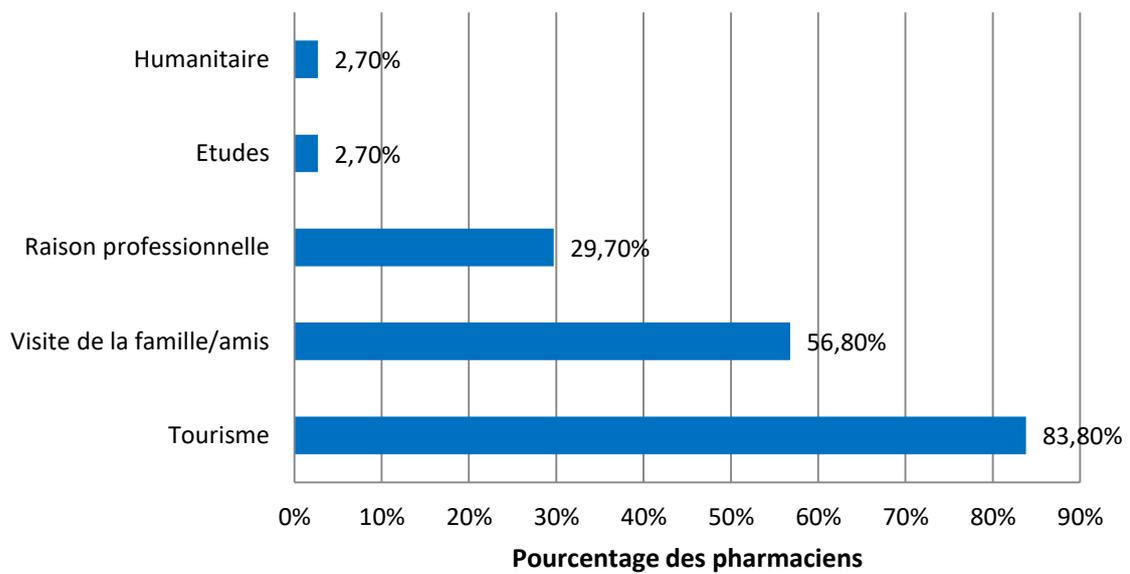


Figure 20 : Motifs des voyages en zones impaludées

2.2.5 Régions de destination

Pour les régions visitées par leurs patients, les pharmaciens ont cité l’Afrique en premier dans 97,30% des cas, puis l’Asie citée par 62,20% des pharmaciens ; vient ensuite l’Amérique du Sud et l’Amérique Centrale citée dans 21,60% des cas ; l’Océanie a été citée par 2,70% des pharmaciens.

Régions de destination

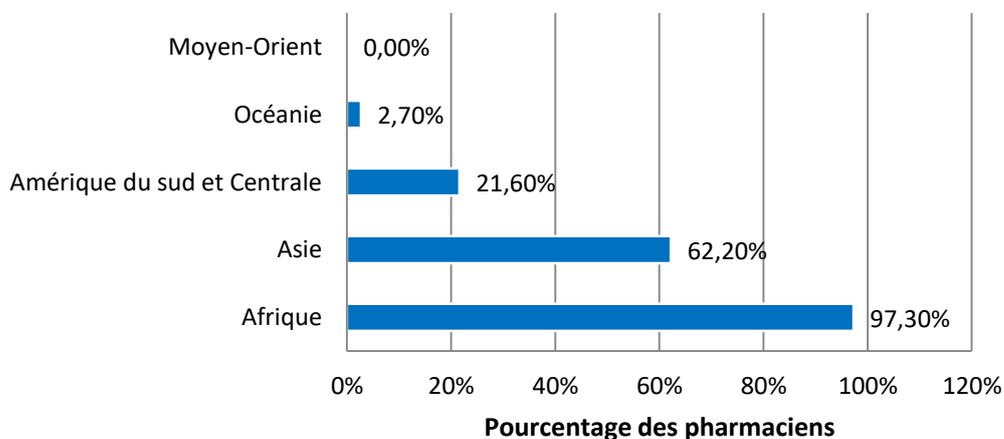


Figure 21 : Régions de destination des voyageurs

2.2.6 Freins à la prise d'antipaludiques

Pour les pharmaciens interrogés, le prix est le principal frein à la prise de la chimioprophylaxie antipaludique, cité par 81,58% des pharmaciens ; arrive ensuite le sentiment de non gravité de la maladie (42,11%), puis les effets indésirables des médicaments (18,42%) et le nombre important de prises (18,42%) ; 5,26% des pharmaciens n'ont jamais été confrontés à un refus ou à une réticence de la part des patients.

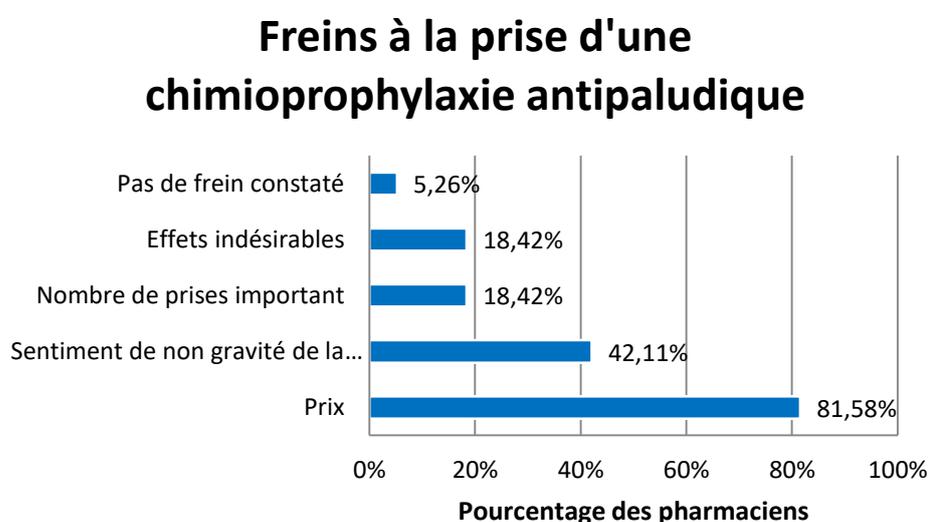


Figure 22 : Raisons de refus de prise d'antipaludiques

2.2.7 Efficacité de la chimioprophylaxie antipaludique

89,50% des pharmaciens interrogés savent qu'une chimioprophylaxie antipaludique ne doit pas être utilisée seule pour protéger du paludisme mais qu'elle doit être associée à d'autres mesures de protection non médicamenteuses contre les piqûres d'anophèles.

2.3 Questions relatives aux conseils sur la prévention du paludisme

2.3.1 Retour de voyage d'une zone impaludée avec de la fièvre

En cas de retour de voyage d'une zone impaludée avec de la fièvre, les pharmaciens conseillent pour 57,89% d'entre eux une consultation aux urgences hospitalières ; 55,26% conseillent une consultation d'urgence du médecin traitant ; 21,05% des pharmaciens interrogés conseillent une prise d'antipyrétiques associée à une consultation médicale d'urgence pour la plupart d'entre eux (7 pharmaciens sur 8) ; 7,89% recommandent la consultation du médecin traitant dans la semaine, tandis que 5,26% d'entre eux conseillent de consulter dans un service d'infectiologie.

Conduite à tenir en cas de retour de voyage en zone impaludée avec de la fièvre

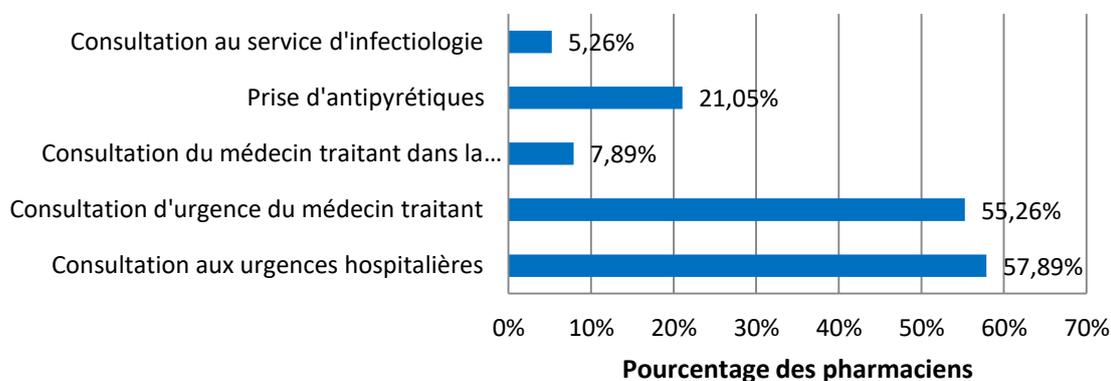


Figure 23 : Conseils des pharmaciens en cas de retour d'une zone impaludée avec de la fièvre

2.3.2 Moyens de protection conseillés pour un adulte et raison qui motive le choix

Les premiers moyens de protection personnelle antivectorielle conseillés par les pharmaciens pour des personnes se rendant en zone impaludée sont les répulsifs cutanés et l'imprégnation des vêtements et tissus par un insecticide, cités tous les deux respectivement par 97,37% et 94,74% des pharmaciens interrogés. La moustiquaire imprégnée est citée par 81,58% des pharmaciens. Arrivent ensuite les diffuseurs à insecticides et les sprays et bombes à insecticides cités respectivement par 15,79% et 10,53% des pharmaciens ; les bracelets anti-moustiques et les moustiquaires non imprégnées sont conseillés par 7,89% des pharmaciens. Enfin les huiles essentielles et le port de vêtements longs couvrant les bras et les jambes sont conseillés tous les deux dans 2,63% des cas.

Le conseil des pharmaciens est motivé, pour 92,11% des pharmaciens interrogés par la recherche d'efficacité. Viennent ensuite la simplicité d'utilisation pour 42,11% d'entre eux, puis la disponibilité immédiate du produit (en stock dans la pharmacie). Pour 21,05% des pharmaciens arrivent ensuite le prix pour 15,79% et l'innocuité pour 2,63% d'entre eux.

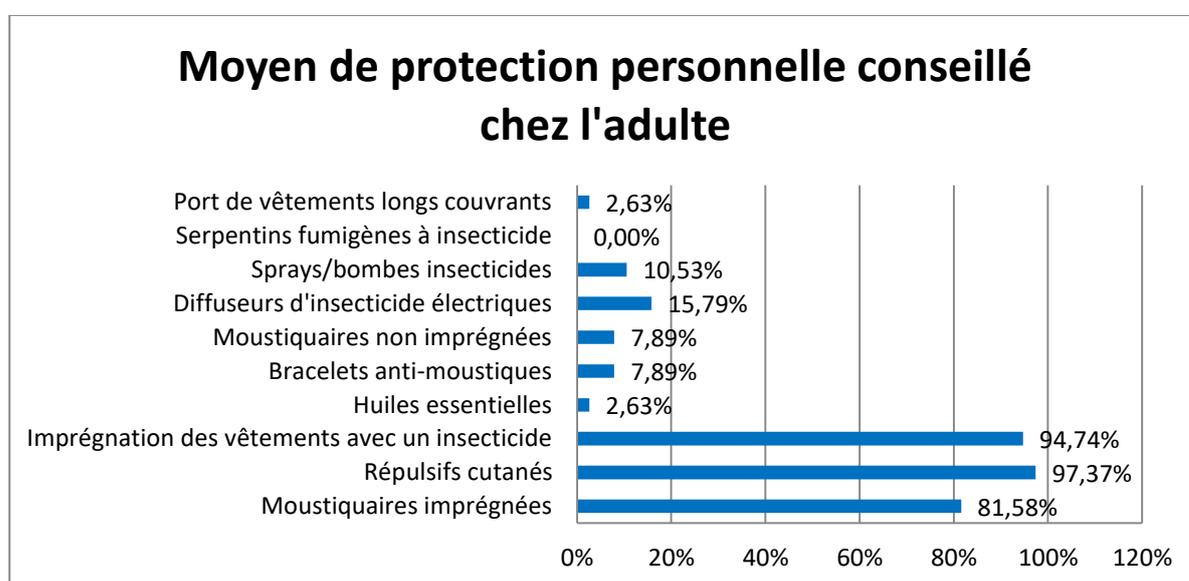


Figure 24 : Moyens de protection personnelle antivectorielle conseillés par les pharmaciens pour un adulte

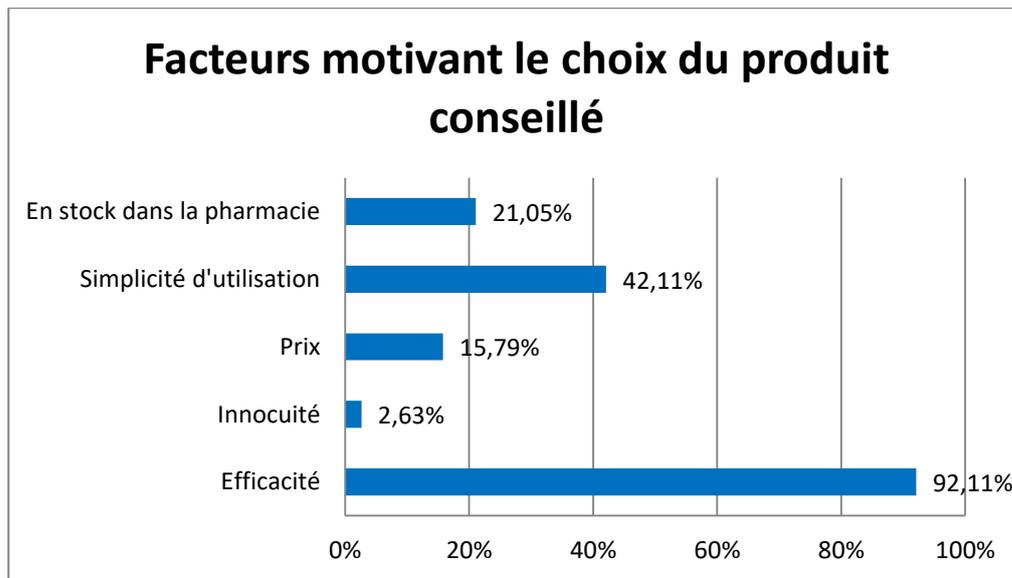


Figure 25 : Critères qui motivent le conseil

2.3.3 Moyens de prévention conseillés pour un enfant de moins de deux ans

Chez les enfants de moins de 2 ans, 84,21% des pharmaciens conseillent en premier une moustiquaire de berceau ou de poussette. Les répulsifs cutanés sont conseillés par 76,32% des pharmaciens. Arrivent ensuite les bracelets anti-moustiques pour 10,53% d'entre eux.

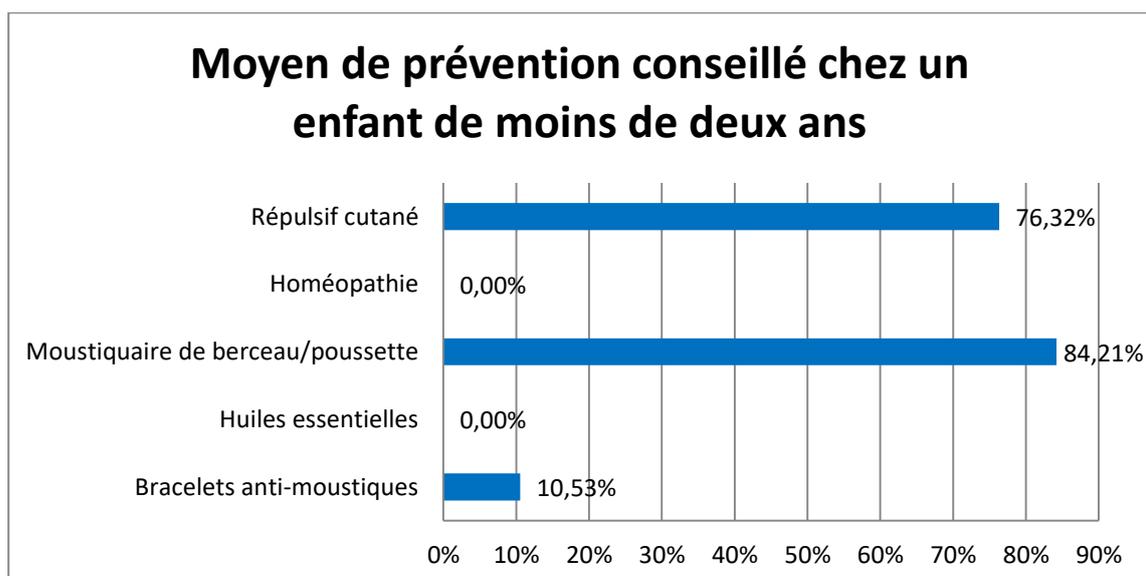


Figure 26 : Moyens de protection personnelle antivectorielle conseillés pour un enfant de moins de deux ans

2.3.4 Molécule répulsive contre-indiquée chez l'enfant de moins de deux ans

Les pharmaciens ont répondu pour 39,47% d'entre eux que la molécule répulsive contre-indiquée chez les enfants de moins de deux ans est le DEET ; 13,16 % pensent qu'il s'agit du citriodiol ; 13,16% ont répondu l'icaridine et 5,26% l'IR 35/35. 28,95% des pharmaciens ont répondu qu'ils ne savaient pas.

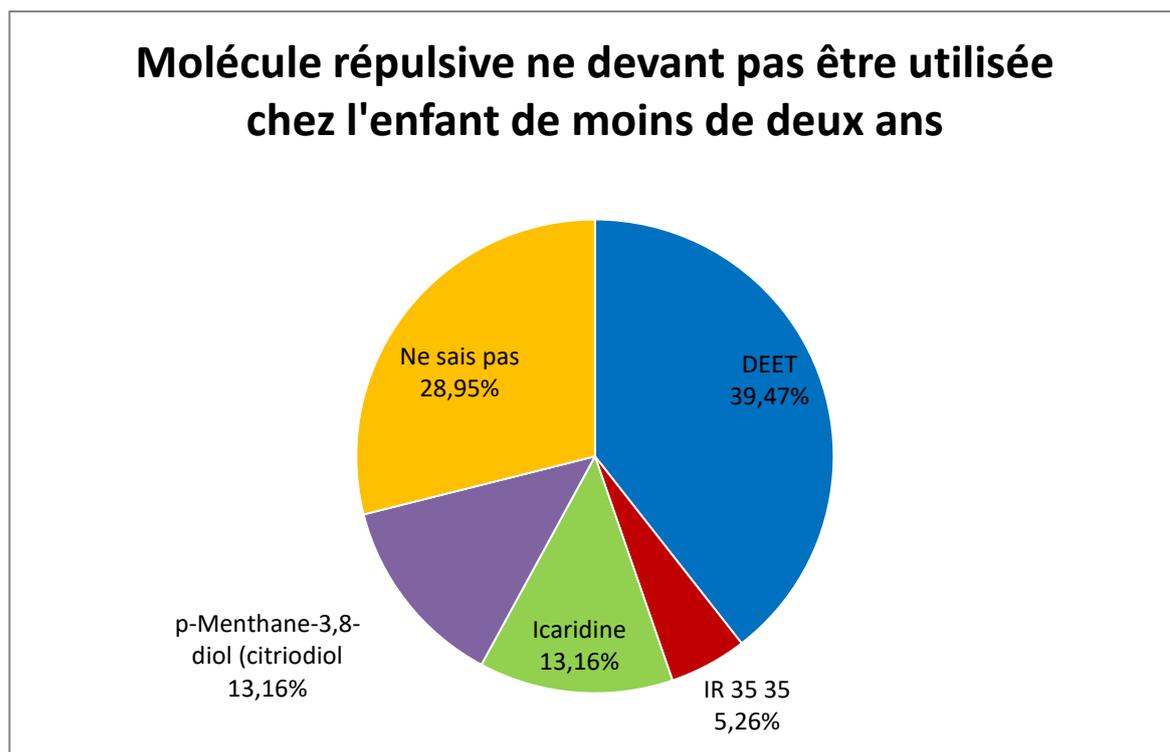


Figure 27 : Molécule répulsive contre-indiquée chez l'enfant de moins de deux ans

2.3.5 Molécule répulsive à éviter chez la femme enceinte

Encore une fois les pharmaciens ont répondu à 36,84% que la molécule répulsive qui doit être évitée chez la femme enceinte est le DEET ; 26,32% ont répondu le citriodiol ; 5,26% ont opté pour l'IR 35 35 et 2,63% pour l'icaridine.

Molécule répulsive ne devant pas être utilisée chez la femme enceinte

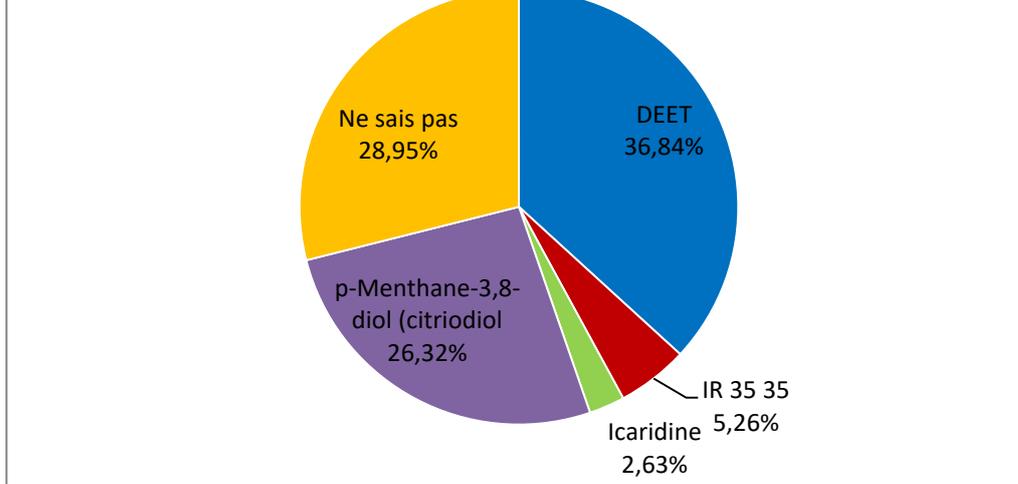


Figure 28 : Molécule répulsive devant être évitée chez la femme enceinte

2.3.6 Durée d'action moyenne des répulsifs cutanés

Pour la durée d'action moyenne des répulsifs cutanés les pharmaciens ont répondu à 55,25% entre 4 et 8 heures ; 21,05% ont répondu entre 2 et 4 heures ; 15,80% d'entre eux pensent que leur durée d'action est comprise entre 8 et 12 heures et 7,90% des pharmaciens ont répondu qu'ils ne savaient pas.

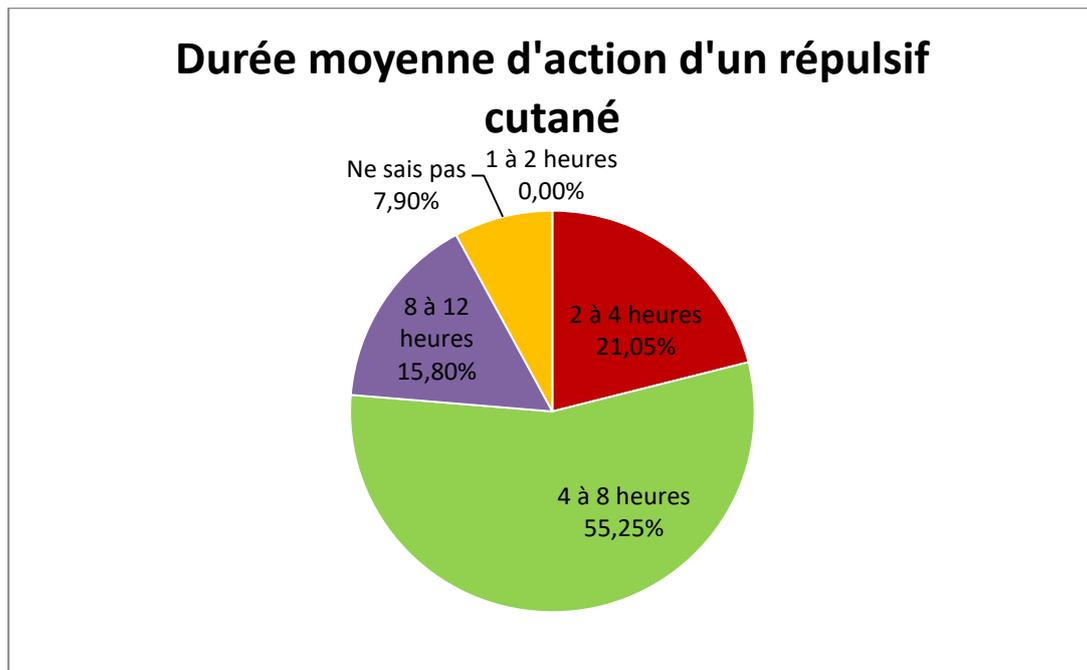


Figure 29 : Durée d'action moyenne d'un répulsif cutané

2.3.7 Nombre maximum d'applications par jour des répulsifs cutanés chez l'adulte et l'enfant de plus de douze ans

Les pharmaciens ont répondu pour 44,74% d'entre eux que les répulsifs pouvaient s'appliquer 2 fois au maximum dans une journée. 42,11% pensent qu'ils peuvent s'appliquer 3 fois, 5,26% d'entre eux recommandent 5 applications par jour et 7,89% ont répondu "ne sais pas".

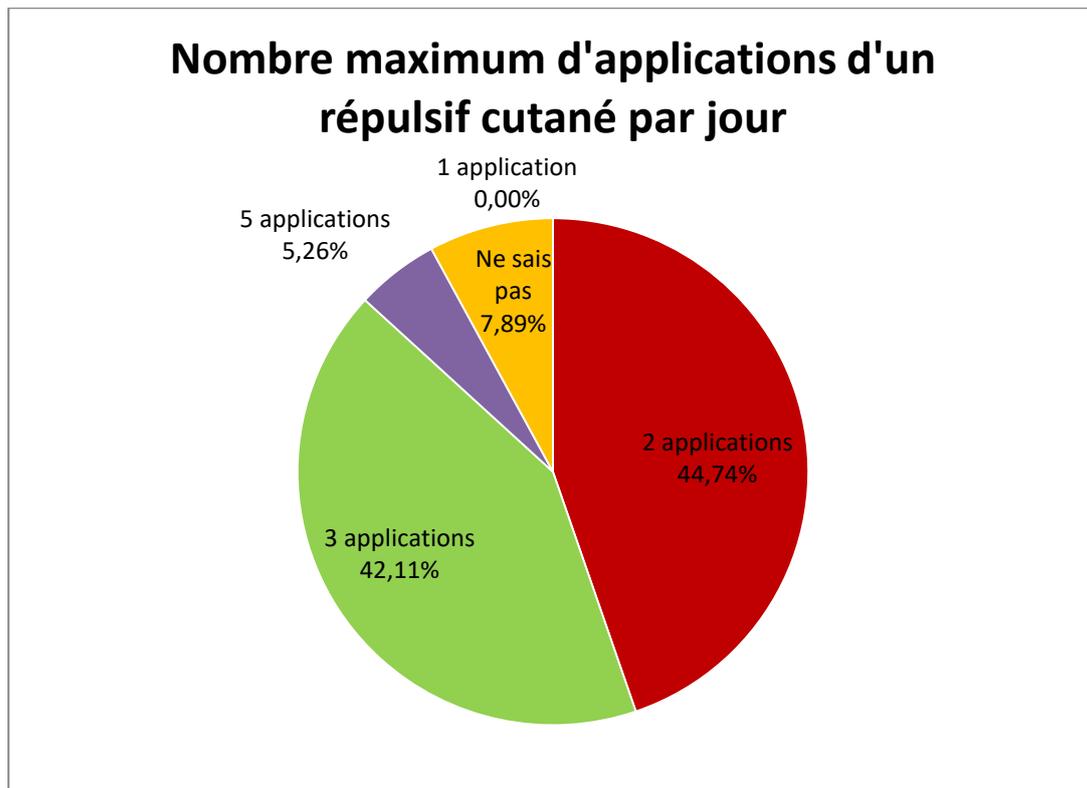


Figure 30 : Nombre maximum d'applications par jour des répulsifs cutanés chez l'adulte et l'enfant de plus de douze ans

2.3.8 Application de répulsifs cutanés et de crème solaire

Pour l'utilisation concomitante de crème solaire et de répulsif cutané les pharmaciens ont répondu à 55,26% que la crème devait être appliquée en premier et 10,53% recommandent d'appliquer d'abord le répulsif.

Pour ce qui est du délai entre les deux applications, 31,58% des pharmaciens recommandent un temps de latence de 20 minutes entre l'application de la crème et celle du répulsif, pour 10,53% le temps de latence entre les deux est de 5 minutes et 10,53% recommandent 1 heure d'attente.

A noter que 21,05% ont répondu "ne sais pas" à cette question.

Application concomitante de crème solaire et d'un répulsif cutané

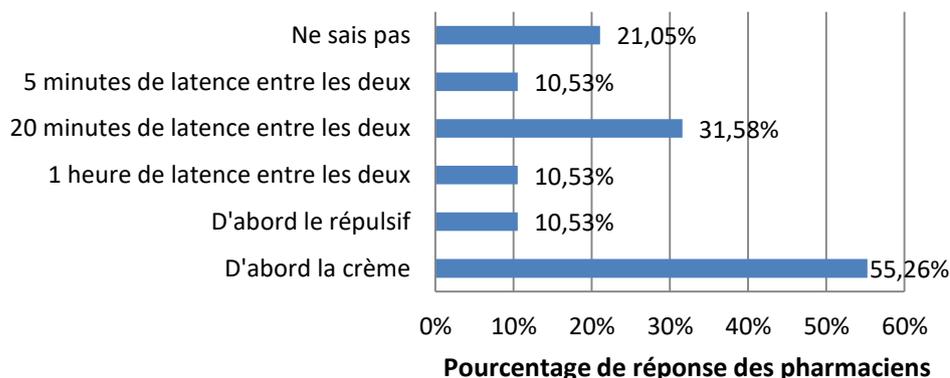


Figure 31 : Application concomitante de répulsifs cutanés et de crème solaire

2.3.9 Fréquence de ré-imprégnation des moustiquaires

Les pharmaciens préconisent pour 39,47% d'entre eux de réimprégner les moustiquaires tous les 6 mois et 7,89% d'entre eux conseillent de la réimprégner tous les ans. En ce qui concerne le nombre de lavages après lequel il est nécessaire de réimprégner les moustiquaires, les pharmaciens recommandent à 34,21% d'attendre trois lavages et 15,79% conseillent de les retraiter après chaque lavage. 18,42% des pharmaciens ont répondu qu'ils ne savaient pas répondre à cette question.

Fréquence de ré-imprégnation des moustiquaires

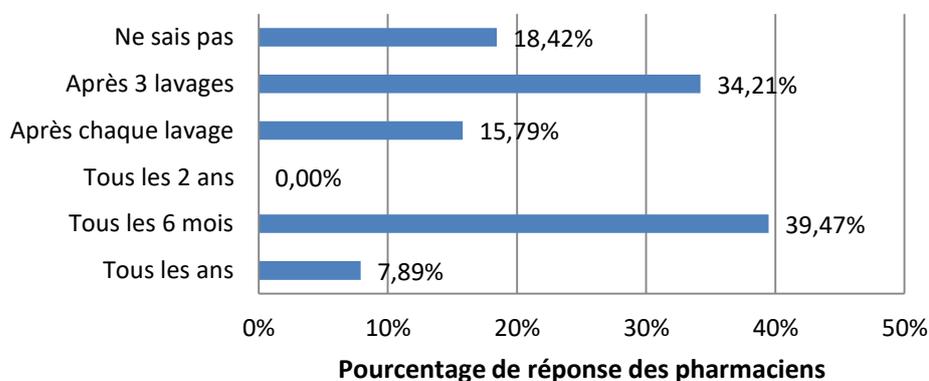


Figure 32 : Fréquence de ré-imprégnation des moustiquaires

2.3.10 Produit conseillé en cas de budget limité

En cas de budget limité du patient et si le pharmacien ne devait conseiller qu'un seul produit, les pharmaciens interrogés ont répondu à 64,86% le traitement chimioprophylactique ; 18,92% conseilleraient un répulsif cutané et 16,22% une moustiquaire imprégnée ; aucun pharmacien ne recommanderait le kit d'imprégnation de vêtements et tissus.

S'il ne fallait choisir qu'une mesure de prévention, les pharmaciens auraient donc plus confiance en une mesure médicamenteuse pour une majorité d'entre eux plutôt qu'en une mesure non médicamenteuse.

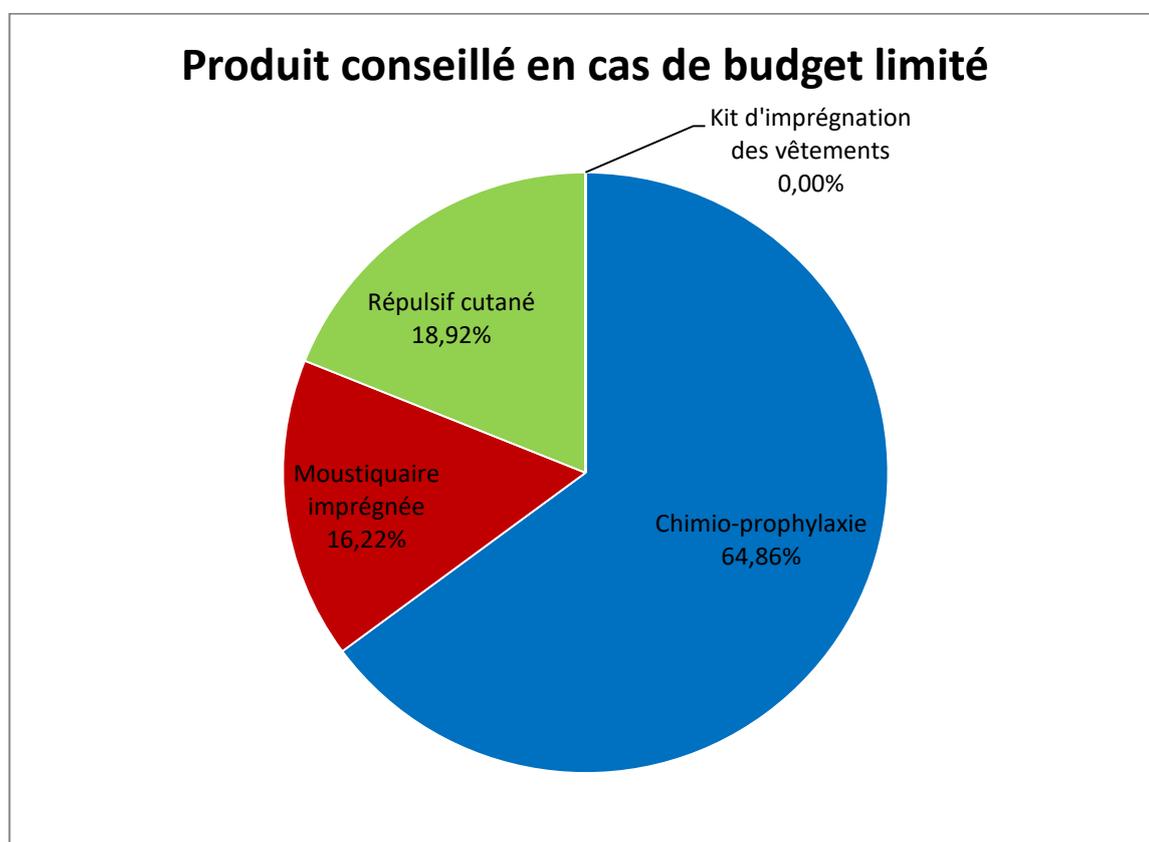


Figure 33 : Produit conseillé par les pharmaciens en cas de budget limité

3. Discussion

3.1 Limites de l'étude

Plusieurs limites peuvent être reconnues à ce questionnaire :

- La première limite est la représentativité de l'échantillon : le faible nombre de pharmaciens ayant répondu au questionnaire (38 réponses sur la Seine-Maritime) ne peut représenter tous les pharmaciens du département et l'étendue de leurs connaissances sur le paludisme et sa prévention. Mais cet échantillon peut néanmoins donner certaines tendances.
- La deuxième limite est due au choix des questions posées figurant dans ce questionnaire. Elles ont fait l'objet d'une sélection afin de se limiter aux plus pertinentes mais elles ne peuvent recouvrir avec exhaustivité l'ensemble des connaissances à posséder sur le paludisme et ne peuvent représenter que partiellement les interrogations des patients.

3.2 Discussion des résultats

3.2.1 Les participants et leurs connaissances sur le paludisme

La majorité des pharmaciens ayant participé à l'étude exercent dans une ville de taille moyenne entre 5 000 et 50 000 habitants (63,9%) et dans une pharmacie de quartier (69,4%). Pour la grande majorité d'entre eux (86,1%), ils sont interrogés par les patients ou sont amenés à donner des conseils sur la prévention du paludisme moins d'une fois par semaine mais pour 13,9% des pharmaciens c'est entre une à cinq fois par semaine, ce qui représente un pourcentage non négligeable si l'on rapporte ces chiffres sur une année.

Les trois quarts des pharmaciens ayant participé sont capables de citer le nom de l'insecte vecteur du paludisme (anophèle) et, plus généralement sans considérer l'espèce. 97% des

pharmaciens savent que le paludisme est transmis par la piqûre d'un moustique, ce qui d'ores et déjà orientera leurs conseils dans la bonne voie. En effet, encore de nombreux patients ignorent que le paludisme est transmis par la piqûre d'un moustique : une étude menée au CHU de Rouen (Le paludisme et sa prévention : niveau de connaissance et prophylaxie mise en place par les voyageurs à destination intertropicale Elie Marion, 2015) a mis en évidence qu'un voyageur sur cinq ne savait pas que le paludisme est transmis par la piqûre d'un moustique. Dans une autre enquête menée au Centre de vaccinations internationales de l'Institut Pasteur à Paris (Pelicot et al., 2007), seulement 83% des patients se présentant pour être vaccinés connaissaient le mode de transmission du paludisme.

Une grande majorité des pharmaciens interrogés connaissent la bonne période à laquelle le voyageur est le plus susceptible de se faire piquer par l'anophèle et peuvent donc conseiller les patients sur les moments de la journée les plus propices pour utiliser les moyens de protection. L'étude menée au CHU de Rouen (Elie Marion, 2015) avait mis en évidence qu'une personne sur trois n'utilisait pas les répulsifs cutanés au moment optimal de la journée pour se protéger des piqûres d'anophèles.

Au vu des résultats obtenus, il semble que les pharmaciens connaissent bien les principaux symptômes du paludisme et il est important qu'ils les connaissent, afin de réagir rapidement si un de ces symptômes apparaît chez leur patient. La phase symptomatique du paludisme pouvant se déclencher plusieurs mois après le retour du voyage, il faut que le patient et le pharmacien puissent faire le lien entre le voyage et les symptômes.

Les pharmaciens connaissent bien la gravité de la maladie. Lorsqu'un patient se présente à l'officine avec de la fièvre et qu'il revient de voyage d'une zone endémique, la grande majorité d'entre eux recommandent une consultation médicale d'urgence alors que seulement 8% n'estiment pas nécessaire le recours à un avis médical rapide. Les pharmaciens interrogés ont donc en grande majorité une bonne réaction. En effet, l'apparition d'une fièvre au décours d'un retour de voyage doit être considérée comme un signe de paludisme jusqu'à preuve du contraire. En 2017, 12 cas de paludisme se sont avérés mortels en France (soit 0,45% de létalité) (BEH 2018) : le paludisme reste donc une maladie mortelle et sa prise en charge médicale est une urgence.

Seuls 20% des pharmaciens recommandent la prise immédiate d'antipyrétiques. La prise de paracétamol est possible pour améliorer le confort du patient mais ne doit en aucun cas retarder le diagnostic et le traitement du paludisme.

En ce qui concerne les destinations des voyages, les pharmaciens ont observé que les voyages se font très majoritairement vers l'Afrique ou vers l'Asie. L'Amérique du Sud et l'Amérique Centrale arrivent loin derrière. Ces résultats sont en accord avec ceux recueillis par le Centre National de Référence (CNR) du paludisme qui a observé que 97,5% des pays de contamination sont situés en Afrique subsaharienne (BEH 2018).

Ces voyages ont pour objet le tourisme selon 83,3% des pharmaciens interrogés et/ou la visite à la famille (55,6%).

Une grande majorité (89,5%) des pharmaciens interrogés estiment la chimioprophylaxie antipaludique insuffisante pour protéger complètement du paludisme alors que 11,5% estiment qu'elle est suffisante. En effet, la chimioprophylaxie seule n'est pas suffisante pour protéger totalement du paludisme : une mauvaise observance du traitement, un oubli d'une ou plusieurs prises peut diminuer grandement l'efficacité de cette prophylaxie. Au CHU de Rouen en 2017, sur 41 cas de paludisme diagnostiqués, 14,6% des personnes ont déclaré avoir pris une chimioprophylaxie.

C'est pourquoi il est fortement recommandé de compléter la chimioprophylaxie par des mesures de protection contre les piqûres d'anophèles.

Les pharmaciens ont constaté dans leur pratique quotidienne de nombreux freins à la prise de la chimioprophylaxie avec en premier lieu le prix (non remboursement par la sécurité sociale), puis le sentiment de non gravité de la maladie, les effets secondaires des médicaments et enfin leur caractère contraignant. Il est du rôle du pharmacien d'expliquer l'importance de la chimioprophylaxie associée aux autres mesures non médicamenteuses, de rappeler les risques encourus en cas de non protection et d'inciter les voyageurs à se protéger malgré le coût de toutes ces mesures de protection.

3.2.2. Les connaissances des pharmaciens sur les moyens de prévention non médicamenteuse du paludisme

En ce qui concerne les méthodes de protection individuelle anti-vectorielle recommandées chez les adultes, les pharmaciens sont bien au fait des recommandations du Ministère de la santé et de l'OMS.

Sont cités en premier les moyens de prévention connus les plus efficaces selon l'OMS comme les moustiquaires imprégnées et non imprégnées qui sont à elles deux conseillées au total par près de 86% des pharmaciens.

Bien qu'elle soit considérée comme le moyen de protection personnelle le plus efficace pour prévenir le paludisme, la moustiquaire imprégnée n'est pas encore conseillée par tous les pharmaciens. Comparativement, en 2004, une étude menée auprès des pharmaciens d'officine de Haute-Normandie, révélait que seulement 39% d'entre eux proposaient à leurs patients une moustiquaire imprégnée d'insecticide (Le pharmacien et la santé des voyageurs : enquête auprès des pharmaciens d'officine de Haute-Normandie : conseils du pharmacien à l'officine face aux principaux sujets d'interrogation des voyageurs, Claeysens Camille, 2004), la tendance aujourd'hui est donc en nette amélioration (81,6%).

Dans cette même étude de 2004 (Claeysens Camille, 2004), 86% des pharmaciens conseillaient aux voyageurs un insecticide pour imprégner les vêtements ; là encore la tendance est en hausse (94,7%).

Les bracelets anti-moustiques sont cités par 9,4% des pharmaciens. Ces produits sont en général imprégnés d'huiles essentielles aux propriétés répulsives pour les moustiques. Ils ne font pas partie des recommandations officielles et sont même considérés comme à éviter pour la prévention du paludisme.

De même les huiles essentielles sont citées par 2,7% des pharmaciens. Nous rappelons que malgré leur efficacité elles ne sont pas recommandées pour la prévention du paludisme en raison de leur durée d'action trop courte du fait de leur forte volatilité.

Pour le cas particulier des enfants de moins de 2 ans, les choix sont limités mais les pharmaciens appliquent les recommandations officielles en privilégiant nettement les moustiquaires et les répulsifs cutanés aux doses adaptées pour les jeunes enfants ; ce sont en effet les moyens de protection les plus efficaces. Plus de 10% des pharmaciens recommandent l'usage de bracelets anti-moustiques (on rappelle qu'ils sont à proscrire pour la prévention du paludisme chez les adultes et chez les enfants). Aucun pharmacien ne cite l'homéopathie : à ce jour, aucune étude n'a démontré d'action répulsive pour la souche homéopathique *Ledum palustre*.

En ce qui concerne la molécule répulsive ne pouvant être utilisée chez les enfants de moins de 2 ans, alors que plus de trois quarts d'entre eux conseillent des répulsifs cutanés, seulement un pharmacien sur dix a donné la réponse exacte à savoir l'icaridine dont l'usage n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 2 ans.

39,5 % des pharmaciens ont répondu le DEET ; cette molécule peut être utilisée chez

l'enfant de moins de 2 ans à la concentration de 20 % mais il existe peu de produits disponibles à la vente à cette concentration et on rappelle que pour la prévention du paludisme la concentration minimale efficace de DEET est de 30 %.

Le citriodiol peut être utilisé chez l'enfant de moins de 2 ans à des concentrations de 19 à 25% et pour un maximum d'une application par jour. Le citriodiol étant une substance semi-synthétique dérivée de l'eucalyptus *Corymbia citriodora*, il est un métabolite du menthol et contient 0,35% de dérivés terpéniques limitant son utilisation aux enfants sans antécédents de convulsions (BEH 2018).

Quant à l'IR 35/35 il peut être appliqué chez l'enfant de moins de 2 ans une fois par jour à la concentration de 20% maximum. Il existe des données suffisantes pour conclure à l'absence de toxicité chez l'enfant et le nourrisson (EPA, 1999).

Pour la molécule répulsive devant être évitée chez la femme enceinte, seulement un pharmacien sur quatre donne la réponse exacte, le citriodiol. Selon le CRAT (centre de référence sur les agents tératogènes), le citriodiol ne fait pas partie des molécules répulsives pouvant être utilisées chez les femmes enceintes.

De même, un document d'information publié en 2009 par l'OMS destiné aux voyageurs, International Travel and Health (ITH, 2009), propose pour les femmes enceintes le DEET, l'IR 35/35 et l'icaridine.

Le DEET peut être utilisé chez les femmes enceintes à toutes les concentrations. En effet, une étude menée en aveugle contre placebo avec surveillance des nouveau-nés (McGready et al., 2001) réalisée en Thaïlande sur 897 femmes entre le 2^e et 3^e trimestre de grossesse n'a mis en évidence aucune différence significative concernant le devenir de la grossesse chez les femmes traitées par DEET à 20%.

L'icaridine ne peut être utilisée qu'à la concentration de 20 % pour trois applications par jour, de même que l'IR 35/35 utilisable chez les femmes enceintes à 20% pour 3 applications par jour. Les études sur l'animal (Astroff et al., 2000) n'ont pas permis à ce jour d'observer de toxicité chez la femelle gestante et les fœtus.

Ces mauvais résultats au questionnaire doivent être relativisés, les emballages et notices des produits contiennent toutes les recommandations pour le bon usage des répulsifs cutanés notamment pour les populations cibles et celles ne devant pas utiliser le produit. Il est fortement probable que les pharmaciens conseillent les répulsifs cutanés en tenant compte des recommandations notées par les fabricants sur les emballages sans connaître les substances actives et leur concentration dans chaque produit.

Concernant la durée d'action moyenne des répulsifs cutanés, un peu plus de la moitié des pharmaciens a donné la durée d'action communément admise à savoir entre 4 et 8 heures.

Les publications sur la durée d'action du DEET à une concentration de 50% rapportent une durée de protection totale comprise entre 3 et 5 heures sur *Anopheles* spp. et plus longue vis à vis d'*Aedes* spp. et *Culex* spp., pour le citriodiol. Une étude menée en Tanzanie en zone rurale (Trigg J. K., 1996) montrait une durée de protection totale estimée à 6,5 heures contre les espèces *An. junestus* et *An. gambiae*.

Une étude sur l'efficacité de plusieurs formules d'icaridine à des concentrations allant de 9,2% à 19,2% (Frances et al., 2002) a rapporté une protection totale pendant environ 4 heures vis à vis de plusieurs espèces de moustiques notamment *An. farauti* ss.

En Thaïlande (Thavara et al., 2002), une étude menée sur le terrain visant à démontrer l'efficacité de l'IR 35/35 et du DEET à seulement 20% en solution alcoolique a montré une réduction du nombre de piqûres d'anophèles de 97,8% pendant 3 à 5 heures.

Il est important pour les voyageurs de savoir pendant combien de temps le répulsif cutané est actif afin de pouvoir répéter les applications de manière à être protégé continuellement, tout en respectant le nombre maximal d'applications recommandées.

A cette question près de 40% des pharmaciens recommandent le bon nombre d'applications par jour (3 applications maximum par jour chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans), 45% des pharmaciens conseillent 2 applications maximum de répulsif par jour ce qui peut s'avérer insuffisant. 5% des pharmaciens vont jusqu'à 5 applications par jour ce qui est bien au-delà du nombre préconisé. Un surdosage en DEET risque d'entraîner une toxicité cutanée directe et neurologique. L'atteinte cutanée s'exprime par une dermatite d'irritation, un érythème, une sécheresse de la peau. Une étude menée entre 1999 et 2004 sur les données de 5 centres antipoison en France (Angers, Marseille, Paris, Toulouse, Nancy) (Saviuc P. et al. 2008) n'a mis en évidence que 5 cas de gravité minime sur 396 cas d'exposition aiguë ou accidentelle à des répulsifs cutanés.

Néanmoins, il est important que le pharmacien rappelle le bon usage des répulsifs cutanés notamment sur les risques liés à l'application de ces produits sur les muqueuses et les yeux ou à leur ingestion.

Pour l'application concomitante de crème solaire et de répulsifs cutanés, plus de 50% des pharmaciens recommandent l'application de la crème solaire en premier et près de 10% le répulsif initialement. Environ 1 pharmacien sur 3 préconise d'attendre 20 minutes entre les deux

applications et environ 10% préconisent 5 minutes ou 1 heure d'attente.

On note que plus d'1 pharmacien sur 5 n'a pas répondu à la question. Parmi les réponses obtenues, on remarque tout de même que la majorité a donné les bons conseils. Le paludisme sévissant dans des régions chaudes tropicales ou intertropicales, l'application de crème solaire à indice élevé (50+) lors de l'exposition au soleil est très fortement recommandée, il est donc légitime que le voyageur sache comment utiliser les deux produits de manière concomitante, l'anophèle pouvant continuer à piquer au lever du jour.

Au sujet de la réimprégnation des moustiquaires une majorité de pharmaciens recommande de les réimprégnier tous les 6 mois et seulement 5 % tous les ans, à noter que plus de 50% des pharmaciens n'ont pas répondu concernant la durée entre chaque réimprégnation.

En cas de séjour prolongé en zone d'endémie ou si les voyages dans ces zones sont récurrents, les moustiquaires doivent être réimprégnées tous les ans, il n'est pas nécessaire de les réimprégnier tous les 6 mois sauf en cas de résidence dans une zone d'endémie où la transmission du paludisme a lieu tout au long de l'année.

A propos du nombre de lavages devant conduire à réimprégnier la moustiquaire, près d'un pharmacien sur trois recommande de le faire au bout de 3 lavages et 16% après chaque lavage.

Il n'est pas nécessaire de réimprégnier la moustiquaire à chaque lavage mais il est recommandé de le faire après 3 lavages.

Au sujet de l'entretien des moustiquaires, la majorité des pharmaciens interrogés ne connaît donc pas les recommandations. Toutefois, on peut remarquer qu'ils se montrent prudents en donnant des délais de réimprégnation plus courts que les recommandations.

Lorsqu'un voyageur dispose de toutes les informations nécessaires concernant l'efficacité et le bon usage des mesures de protection contre les piqûres d'anophèles et dispose d'une ordonnance de prophylaxie antipaludique mais que son budget est limité, les pharmaciens recommandent en premier et en grande majorité de prendre le traitement chimioprophylactique. Arrive ensuite le répulsif cutané et enfin la moustiquaire imprégnée mais aucun pharmacien ne recommande d'insecticide pour l'imprégnation des vêtements.

Depuis 2018 la prise de chimioprophylaxie antipaludique n'est plus recommandée pour les voyages à destination de zones tropicales d'Asie et des Amériques sauf en cas de voyage non conventionnel dans des zones à fort risque de transmission (BEH 2018). C'est au prescripteur d'évaluer à partir des caractéristiques du voyage (zone visitée, durée du séjour, saison, altitude...), un niveau de risque de paludisme et de le confronter au profil du voyageur, au risque d'effets indésirables graves des médicaments et au choix du patient lui-même, afin de déterminer si la

situation exige la prise d'une chimioprophylaxie. Lorsque celle-ci est prescrite par un médecin, il est du rôle du pharmacien de rappeler la nécessité de celle-ci et les risques si elle n'est pas prise ou mal prise.

En cas de voyage conventionnel en zone à faible risque la tendance est donc aux mesures de protection non médicamenteuses.

4. Conclusion

Les pharmaciens de Haute-Normandie connaissent bien les notions de base sur le paludisme, son mode de transmission et ses symptômes. Ils semblent qu'ils connaissent bien les recommandations officielles concernant les mesures de protection non médicamenteuse contre le paludisme même s'ils sont encore assez nombreux à conseiller l'usage des bracelets anti-moustiques.

En revanche, on constate une méconnaissance importante des molécules répulsives autorisées et de leurs précautions d'utilisation ainsi que de l'entretien des moustiquaires imprégnées.

De nombreuses études tendent à prouver que les connaissances et l'information des voyageurs sur le paludisme sont en constante amélioration au fil des années. Il est néanmoins du rôle des pharmaciens de perpétuer l'éducation des voyageurs et de les conseiller, que ce soit pour l'observance de la chimioprophylaxie ou pour la mise en place de moyens de protection contre les anophèles, notamment chez les personnes d'origine africaine se rendant régulièrement en Afrique.

Le rôle du pharmacien d'officine est donc capital car il est le professionnel de santé le plus facilement accessible par les patients, et ses conseils doivent être les plus compétents possibles sur les méthodes de protection contre les piqûres d'anophèles et le paludisme qu'elles transmettent.

Bibliographie

Argy N., Houzé S., (2014). Paludisme grave : de la physiopathologie aux nouveautés thérapeutiques, *Mal Inf Trop*, 16, 13-17

Ashley E.A., Phyto A.P., Woodrow C.J., (2018). Malaria, *The Lancet*, 391, 1608-1621

Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Université Médicale Virtuelle Francophone 2014.

<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf> Consulté le 5 Octobre 2017.

Astroff A. B., Young A. D., Holzum S., Sangha G. K., Thyssen J. H., (2000). Conduct and interpretation of a dermal developmental toxicity study with KBR 3023 in the Sprague-Dawley rat and Himalayan rabbit. *Teratology*, 61, 222-230.

Basco L. K., Eldin de Pécoulas P., Wilson C., Le Bras J., Mazabraud A. (1995). Point mutation in the dihydrofolate reductase gene as the molecular basis for pyrimethamine and cycloguanil resistance in *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol*, 47, 1811-1814.

Basco L.K., Tahar R., Ringwald P. (1998). Molecular basis of in vivo resistance to sulfadoxine-pyrimethamine in African adult patient infected with *Plasmodium falciparum* Malaria parasites. *Antimicrob Agents Chemother*, 42, 1811-1814.

Berry A., Iriart X., Magnaval J.F. (2009). Nouvelles méthodes de diagnostic du paludisme. *Rev Francoph lab*, 2009, 65-70.

Bertani S., Houel E., Stien D., Chevolut L., Jullian V., Garavito G., et al. (2006). Simalikalactone D is responsible for the antimalarial properties of an Amazonian traditional remedy made with *Quassia amara* L. (Simaroubaceae). *J Ethnopharmacol*, 108, 155-157.

Boudin C., Baudon D., Devoucoux R. (1984). Immunologie du Paludisme Les relations hôte-parasite dans l'infection paludéenne. http://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/pleins_textes_5/b_fdi_12-13/15174.pdf, consulté le 10 Décembre 2017.

Bray P.G., Mungthin M., Ridley R.G., Ward S.A. (1998). Access to hematin: the basis of chloroquine resistance. *Mol Pharmacol*, 54, 170-179.

Carnevale P., Robert V. Les anophèles: biologie, transmission du Plasmodium et lutte antivectorielle, IRD Editions, 2009.

Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT). Répulsifs - Grossesse et allaitement. https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=444 Consulté le 8 Décembre 2017.

Centre National de Référence sur le paludisme (CNR paludisme). https://ssl.voozanoo.net/palu/scripts/authentify.php?test_cookie=1 Consulté le 10 Novembre 2018

Claeysens C. Le pharmacien et la santé des voyageurs : enquête auprès des pharmaciens d'officine de Haute-Normandie : conseils du pharmacien à l'officine face aux principaux sujets d'interrogation des voyageurs. Th D Pharm, 2004.

Dalibon P. (2016). Médicaments du paludisme. *Actual pharm*, 55, 40-45.

Darriet F. La lutte contre les moustiques nuisants et vecteurs de maladies: l'évaluation de nouveaux insecticides utilisables contre les moustiques en Afrique tropicale, Karthala, 1998.

Darriet F. Des moustiques et des hommes: chronique d'une pullulation annoncée, IRD Editions, 2014.

Djodjo M., Botti K., Ebouat K.M.E.V., Konate Z., Koffi K.E., Yapo Etté H. (2015). Le paludisme grave : une cause de mort subite. À propos de 18 cas de découverte post-mortem. *La revue de Médecine Légale*, 6, 41-46.

Duvallet G., De Gentile L. Protection personnelle antivectorielle, IRD Editions, 2012.

Edstein M. D., Kotecka B. M., Anderson K. L., Pombo D. J., Kyle D. E., Rieckmann K. H., et al (2005). Lengthy Antimalarial Activity of Atovaquone in Human Plasma following Atovaquone-Proguanil Administration. *Antimicrob Agents Chemother*, 49, 4421-4422.

Elie M. Le paludisme et sa prévention : niveau de connaissance et prophylaxie mise en place par les

voyageurs à destination intertropicale. Th D Pharm, Rouen, 2015.

EPA (US Environmental Protection Agency). Recognition and Management of Pesticide Poisonings. (5th.ed), 1999.

<http://www.epa.gov/pesticides/safety/healthcare> consulté le 16 Avril 2018.

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Joint ECDC/WHO mission related to local malaria transmission in Greece in 2011, 2011.

https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/1203_MER_Malaria-missions-Greece.pdf consulté le 10 Octobre 2018

Frances S. P., Van Dung N., Beebe N. W., Debboun M. (2002). Field evaluation of repellent against daytime and nighttime biting mosquitoes in a tropical rainforest in Northern Australia. *J Med Entomol*, 39, 541-544.

Godet C., Moal G. Le, Rodier M. H., Landron C., Roblot F., Jacquemin J. L., et al (2004) Paludisme d'importation : il faut renforcer le message de prévention. *Med mal inf*, 34, 546-549.

Groupe recommandations de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). Prise en charge et prévention du paludisme d'importation. Mise à jour 2017 des RPC 2007.

www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/2017-palu-texte-final.pdf consulté le 10 Septembre 2018

Habluetzel A., Cuzin N., Diallo D. A., Nebié I., Belem S., Cousens S. N., et al. (1999). Insecticide-treated curtains reduce the prevalence and intensity of malaria infection in Burkina Faso. *Trop Med Int Health*, 4, 557-564.

Haubruge E., Amichot M. (1998). Les mécanismes responsables de la résistance aux insecticides chez les insectes et les acariens. *Biotechnol Agron Soc Environ*, 2, 161-174.

Haut Conseil de la Santé Publique. Recommandations d'utilisation des répulsifs et biocides contre les moustiques, 2016.

https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/tableau_repulsif_recos_mars_2016.pdf consulté le 15 Novembre 2017.

Henry B., Caumes E. (2014). Fièvre au retour de voyage. *EMC - Médecine d'urgence*, 10, 1-13.

Institut de veille sanitaire. Recommandations pour les voyageurs, bulletin épidémiologique hebdomadaire, 2018.

<http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2018/BEH-hors-serie-Recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2018> consulté le 30 Mai 2018.

ITH (International Travel and Health). Environmental health risks, 2009.

<http://www.who.int/ith/ITH2009Chapter3.pdf> consulté le 10 Mai 2018.

Laurent V., Hilly J., Bedel J., Planquette B., Legriel S., Troché G., et al (2014). Paludisme grave d'importation de l'adulte. *Journal Européen des Urgences et de Réanimation*, 26, 97-104.

Le Bras J., Musset L., Clain J. (2006). Les résistances aux médicaments antipaludiques. *Med mal inf*, 36, 401-405.

Legros F., Duvallet G., Boulanger N., Chandre F., Colin de Verdier N., Consigny P. H., et al (2010). Protection personnelle antivectorielle ou protection contre les insectes piqueurs et les tiques : recommandations de bonne pratique, Société de Médecine et Voyages, Société Française de Parasitologie.

<http://www.medecine-voyages.fr/publications/ppavtextecourt.pdf>, consulté le 20 Janvier 2018.

Lengeler C. (2004). Insecticide-treated nets for malaria control : real gains. *Bull World Health Organ*, 82, 84.

Looareesuwan S., Viravan C., Webster H. K., Kyle D. E., Hutchinson D. B., Canfield C. J. (1996). Clinical studies of atovaquone, alone or in combination with other antimalarial drugs, for treatment of acute uncomplicated malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg*, 54, 62-66.

Lucchi N.W., Gaye M., Diallo M.A., Goldman I.F., Ljolje D., Deme A.B., et al. (2016). Evaluation of the Illumigene Malaria LAMP: A Robust Molecular Diagnostic Tool for Malaria Parasites. *Sci Rep*, 6, 36808.

Lundwall E., Pennetier C., Corbel V., De Gentille L., Legros F. (2005). Paludisme : se protéger des piqûres d'anophèles. *Rev Prat*, 55, 841-848.

Manga L., Robert V., Carnevale P. (1995). Efficacité des serpentins et des diffuseurs en plaquettes dans la protection contre les vecteurs du paludisme au Cameroun. *Cahiers Santé*, 5, 85-88.

McGready R., Hamilton K. A., Simpson J. A., Cho T., Luxemburg C., Edwards R., et al., (2001) Safety of the insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg*, 65, 285-289.

Médecine tropicale. Paludisme actualités 2017.

<http://medecinetropicale.free.fr/cours/paludisme.pdf> consulté le 10 Octobre 2018

Mouchet J., Carnevale P., Coosemans M., Julvez J., Manguin S., Richard-Lenoble D., et al. Biodiversité du paludisme dans le monde, J. Libbey Eurotext, 2004.

Mouchet J., Robert V., Carnevale P., Ravaonjanahary C., Coosemans M., Fontenille D., et al. (1991). Le défi de la lutte contre le paludisme en Afrique tropicale : place et limite de la lutte antivectorielle. *Cahiers Santé*, 1, 277-288.

Moulin F., Gendrel D., Paludisme d'importation : pièges diagnostiques et tests de diagnostic rapide. *Archives de Pédiatrie*, 16, 89-92.

Musset L., Pradines B., Parzy D., Durand R., Bigot P., Le Bras J. (2006). Apparent absence of atovaquone/proguanil resistance in 477 Plasmodium falciparum isolates from untreated French travellers. *J Antimicrob Chemother*, 57, 110-115.

Nzila-Mouda A., Mberu E. K., Sibley C. H., Plowe C. V., Winstanley P. A., Watkins W. M. (1998). Kenyan Plasmodium falciparum field isolates : correlation between pyrimethamine and chlorocycloguanil activity in vitro and point mutations in the dihydrofolate reductase domain. *Antimicrob Agents Chemother*, 42, 164-169.

Nzila A. M., Mberu E. K., Sulo J., Dayo H., Winstanley P. A., Sibley C. H., et al. (2000). Towards an Understanding of the Mechanism of Pyrimethamine-Sulfadoxine Resistance in Plasmodium falciparum: Genotyping of Dihydrofolate Reductase and Dihydropteroate Synthase of Kenyan

Parasites. *Antimicrob Agents Chemother*, 44, 991-996.

Okoko A. R., Angouma Oya S. M., Moyen E., Kambourou J., Ekouya-Bowassa G., Atanda H. L., et al. (2016). Paludisme grave de l'enfant au Centre Hospitalier et Universitaire de Brazzaville. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 29, 304-309.

Organisation Mondiale de la Santé. Global report on insecticide resistance in malaria vectors : 2010 – 2016.

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272533/9789241514057-eng.pdf?ua=1> Consulté le 10 Juin 2018

Organisation Mondiale de la Santé. Guide pour le traitement et l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide.

http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67574/WHO_CDS_RBM_2002.41_fre.pdf?sequence=1 Consulté le 20 Octobre 2017

Organisation Mondiale de la Santé. Guide pratique pour la prise en charge du paludisme grave - 3^{ème} édition.

http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/87012/9789242548525_fre.pdf;jsessionid=E234198D0BA27C5376408E6B09340182?sequence=1 Consulté le 12 Octobre 2018

Organisation mondiale de la santé. Position de l'OMS à propos du vaccin antipaludique. Relevé épidémiologie hebdomadaire Janvier 2016, 91, 33-52.

<http://www.who.int/wer/2016/wer9104.pdf?ua=1> Consulté le 15 Novembre 2017

Pages F., Orlandi-Pradines E., Corbel V. (2007). Vecteurs du paludisme : biologie, diversité, contrôle et protection individuelle. *Med mal inf*, 37, 153-161.

Pelicot M., Goujon C., Béchet S., Gergely A., Van Der Vliet D., Wyplisz B., et al. Que connaissent les voyageurs avant leur départ ? Enquête dans le centre de vaccinations internationales du Centre médical de l'institut Pasteur de Paris. 8e journées nationales d'infectiologie. 2007; Dijon.

Rasti N., Wahlgren M., Chen Q., (2004). Molecular aspects of malaria pathogenesis. *Immunol Med Microbiol*, 41, 9-26.

Saviuc P., Garnier R., Cochet A. (2008) Expositions par répulsifs anti-moustiques enregistrées par les Centres antipoison et de toxicovigilance, France 2000-2006. *BEH*, 23-24 : 222-223.

Servonnet A., Rapp C., Delacour H., Bigaillon C., Pilo J.E., Merens A. (2012) Plasmodium knowlesi: une espèce émergente chez l'homme ?. *Med Sante Trop*, 22, 417-42.

Sirawaraporn W., Sathikul T., Sirawaraporn R., Yuthavong Y., Santi D. (1997). Antifolate-resistant mutants of Plasmodium falciparum dihydrofolate reductase. *Proc Nat Acad Sci*, 94, 1124-1129.

Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation.

<http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/2017-palu-texte-final-flash.pdf> Consulté le 14 Février 2018

Srivastava I. K., Rottenberg H., Vaidya A. B., (1997). Atovaquone, a broad spectrum antiparasitic drug, collapses mitochondrial membrane potential in a malarial parasite. *J Biol Chem*, 272, 3961-3966.

Tarantola A., Eltges F., Ardillon V., Lernout T., Sissoko D., Kendjo E., et al. (2011). Le paludisme en France : métropole et outre-mer. *Med mal inf*, 41, 301-306.

Thavara U., Tawastin A., Chompoosri J., Suwonkerd W., Chansang U. R., Asavadachanukorn P., 2001 - Laboratory and field evaluations of the insect repellent 3535 (ethyl butylacetylaminopropionate) and DEET against mosquito vectors in Thailand. *J Am Mosq Control Assoc*, 17, 190-195.

Trigg J. K., (1996). Evaluation of a Eucalyptus-based repellent against Anopheles spp. in Tanzania. *J Am Mosqu Control Assoc*, 12, 243-246.

Valance D. Vandroux D., Antok E., Winer A., Gaüzere B. A. (2015). Caractéristiques cliniques du paludisme sévère d'importation de l'adulte à la Réunion de 2000 à 2011. *Anesthésie & réanimation*, 1, 305-312.

Vidal 2018 : le dictionnaire, Vidal, 2018.

Wang P., Read M., Sims P. F., Hyde J. E. (1997). Sulfadoxine resistance in the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* is determined by mutations in dihydropteroate synthetase and an additional factor associated with folate utilization. *Mol Microbiol*, 23, 979-986.

Wellems T. E, Plowe C. V. (2001). Chloroquine-resistant malaria. *J Infect Dis*, 184, 770-776.

Annexe

15/10/2018

La prévention du paludisme en officine

La prévention du paludisme en officine

Prise en charge et état des lieux des connaissances des pharmaciens en Haute-Normandie en 2018

*Obligatoire

Questions générales d'introduction de l'étude**1. Taille de la ville dans laquelle vous exercez ****Une seule réponse possible.*

- Moins de 5000 habitants
 Entre 5000 et 50 000 habitants
 Plus de 50 000 habitants

2. Situation de l'officine dans laquelle vous exercez **Une seule réponse possible.*

- Pharmacie de village
 Pharmacie de quartier
 Pharmacie de centre-ville
 Pharmacie de centre commercial

3. Combien de fois par semaine êtes vous amenés à donner des conseils sur la prévention du paludisme ? **Une seule réponse possible.*

- Moins d'une fois
 Entre une et cinq fois
 Entre cinq et dix fois
 Plus de dix fois

Questions générales sur le paludisme**4. Pouvez vous citer l'insecte vecteur du paludisme ?**

5. A quel moment particulier de la journée cet insecte est-il susceptible de transmettre le paludisme ?

6. Citez des symptômes du paludisme

Annexe

15/10/2018

La prévention du paludisme en officine

7. Quels sont les motifs des voyages des personnes venant à l'officine vous demander conseil sur la prévention du paludisme ou se présentant avec une ordonnance de chimio-prophylaxie antipaludique ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Raison professionnelle
- Tourisme
- Visite de la famille/amis
- Etudes
- Autre : _____

8. Vers quelles régions ces personnes se rendent elles ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Asie
- Afrique
- Amérique du sud et centrale
- Océanie
- Moyen-Orient

9. Quel est selon vous le principal frein à la prise d'une chimio-prophylaxie antipaludique pour les patients se rendant en zone impaludée ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Effets indésirables
- Prix
- Nombre de prise important
- Sentiment de non gravité de la maladie
- Autre : _____

10. Une prophylaxie médicamenteuse est-elle suffisante seule pour protéger du paludisme ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non
- Ne sais pas

Questions relatives aux conseils pour la prévention du paludisme

11. Que préconisez-vous à un patient revenant de voyage d'une zone impaludée avec de la fièvre ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Prise d'antipyrétiques
- Consultation du médecin traitant dans la semaine
- Consultation d'urgence du médecin traitant
- Consultation aux urgences hospitalières
- Autre : _____

Annexe

15/10/2018

La prévention du paludisme en officine

12. Quel(s) moyen(s) de protection personnelle antivectorielle conseillez-vous en premier pour un adulte se rendant en zone impaludée ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Huiles essentielles
- Bracelets anti-moustiques
- Moustiquaire imprégnée
- Moustiquaire non imprégnée
- Imprégnation des vêtements avec un insecticide
- Serpentins fumigènes insecticides pour l'extérieur
- Diffuseurs électriques d'insecticides à l'intérieur des maisons
- Sprays/bombes insecticides
- Un répulsif cutané du type Insect Ecran® spécial tropiques (Icaridine à 25 %) ou Moustifluid® zones à hauts risques (DEET à 30 %)
- Autre : _____

13. Pour quelle raison conseillez vous ce genre de produits ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Efficacité
- Innocuité
- Prix
- Simplicité d'utilisation
- En stock dans la pharmacie
- Autre : _____

14. Quel(s) moyen(s) de prévention non médicamenteuse vous semble le plus adapté pour un enfant de moins de deux ans ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Bracelets anti-moustiques
- Huiles essentielles
- Moustiquaire de berceau/poussette
- Homéopathie
- Un répulsif cutané du type Cinq sur Cinq® famille ou Moustifluid® jeunes enfants (IR3535 à 20 %)
- Autre : _____

15. Quelle molécule répulsive ne doit pas être utilisée chez l'enfant de moins de 2 ans quelle que soit sa concentration ? *

Une seule réponse possible.

- DEET
- IR 35 35
- Icaridine
- p-Menthane-3,8-diol (citriodiol)
- Ne sais pas

Annexe

15/10/2018

La prévention du paludisme en officine

16. Quelle molécule répulsive ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte quelle que soit sa concentration ? *

Une seule réponse possible.

- DEET
- IR 35 35
- Icaridine
- p-Menthane-3,8-diol (citriodiol)
- Ne sais pas

17. Quelle est la durée d'action moyenne d'un répulsif cutané ? *

Une seule réponse possible.

- 1 à 2 heures
- 2 à 4 heures
- 4 à 8 heures
- 8 à 12 heures
- Ne sais pas

18. Quel est le nombre maximum d'applications d'un répulsif cutané par jour chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans ? *

Une seule réponse possible.

- 1 application
- 2 applications
- 3 applications
- 5 applications
- Ne sais pas

19. Comment mettre simultanément des répulsifs cutanés et de la crème solaire ? *

Plusieurs réponses possibles.

- D'abord la crème
- D'abord le répulsif
- 1 heure de latence entre les deux
- 20 minutes de latence entre les deux
- 5 minutes de latence entre les deux
- Ne sais pas

20. Au bout de combien de temps ou lavages une moustiquaire doit-elle être ré-imprégnée ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Tous les ans
- Tous les 6 mois
- Tous les 2 ans
- Après chaque lavage
- Après trois lavages
- Ne sais pas

Annexe

15/10/2018

La prévention du paludisme en officine

21. Si le coût de tous ces produits semble dissuader le client de tous les acheter, que lui conseillez vous de prendre en priorité ? *

Une seule réponse possible.

- Le traitement chimio-prophylactique
- Une moustiquaire imprégnée
- Un kit d'imprégnation des vêtements à base d'insecticide
- Un répulsif cutané
- Autre : _____

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



SAVARY Pierre

Conseils à l'officine pour la prévention du paludisme chez les voyageurs, situation en 2018

Th. D. Pharm., Rouen, 2019, 92 p.

RESUME

Le paludisme est un problème majeur de santé publique mondiale, responsable de 445 000 décès dans le monde en 2016. Il est endémique dans 91 pays et territoires et on estime que près de la moitié de la population mondiale vit dans ces zones d'endémie. En France métropolitaine, la transmission du paludisme a été éradiquée mais il représente toujours un danger pour les voyageurs se rendant en zone impaludée. Ainsi, en 2017, on estime à 5 300 le nombre de cas de paludisme d'importation en France, soit une augmentation de près de 12% par rapport à l'année 2016.

Une étude a été mise en place auprès des pharmaciens de Haute-Normandie afin d'évaluer l'état actuel de leurs connaissances sur le paludisme et sa prévention non médicamenteuse. Cette étude a été envoyée aux pharmaciens sous la forme d'un questionnaire informatique et un total de 38 réponses a été recueilli. Bien qu'une grande majorité des pharmaciens connaît bien les notions de base sur le paludisme notamment les symptômes, le mode de transmission et les moyens de prévention les plus efficaces, on constate une certaine méconnaissance concernant les nombreuses précautions d'emploi et les notions pratiques d'utilisation et d'entretien des différents produits de protection contre le paludisme, pourtant en vente libre dans toutes les pharmacies.

Les moyens de prévention n'étant pas systématiquement ou assez utilisés par les voyageurs, que ce soit la chimioprophylaxie ou les mesures de protection antivectorielle, le rôle d'information et de conseil du pharmacien d'officine est primordial, d'autant plus que celui-ci reste le dernier professionnel de santé consulté par les voyageurs avant leur départ.

MOTS CLES : Paludisme – Prévention – Conseils – Officine – Voyageurs

JURY

Président : M. GARGALA Gilles, Maître de conférences des Universités

Membres : M. FAVENNEC Loïc, Professeur des Universités
M. BAUSIERE Philippe, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 26 Mars 2019