



HAL
open science

Paludisme et conseils aux voyageurs

Claire Quimerc'H

► **To cite this version:**

Claire Quimerc'H. Paludisme et conseils aux voyageurs. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02892693

HAL Id: dumas-02892693

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02892693>

Submitted on 7 May 2021

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.



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Claire QUIMERC'H

**Paludisme et conseils
aux voyageurs**

**Thèse soutenue à Rennes
le 27 septembre 2019**

devant le jury composé de :

Anne GOUGEON

Docteur en pharmacie, PU-PH, Université de
Rennes 1 / *Présidente du jury*

Sarah DION

MCU, Université de Rennes 1 / *Directrice de thèse*

Jean Pierre GANGNEUX

Docteur en médecine, PU-PH, Université de
Rennes 1 / *Membre du jury*

Kilian LE COZ

Docteur en pharmacie / *Membre du jury*

LISTE DES ENSEIGNANTS CHERCHEURS DE LA FACULTE

ANNEE 2018-2019

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

PROFESSEURS

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BOUSTIE Joël	X	HDR	
2	DONNIO Pierre Yves	X	HDR	X
3	FAILI Ahmad		HDR	
4	FARDEL Olivier	X	HDR	X
5	FELDEN Brice	X	HDR	
6	GAMBAROTA Giulio		HDR	
7	GOUGEON Anne	X	HDR	
8	LAGENTE Vincent	X	HDR	
9	LE CORRE Pascal	X	HDR	X
10	LORANT (BOICHOT) Elisabeth		HDR	
11	MOREL Isabelle	X	HDR	X
12	SERGENT Odile	X	HDR	
13	SPARFEL-BERLIVET Lydie	X	HDR	
14	TOMASI Sophie	X	HDR	
15	URIAC Philippe	X	HDR	
16	VAN DE WEGHE Pierre		HDR	
17	VERNHET Laurent	X	HDR	

PROFESSEURS ASSOCIES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BUREAU Loïc	X		
2	DAVOUST Noëlle	X		

PROFESSEURS EMERITES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	CILLARD Josiane	X	HDR	
2	GUILLOUZO André		HDR	

MAITRES DE CONFERENCES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	
1	ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence			
2	ANINAT	Caroline	X	HDR	
3	AUGAGNEUR	Yoann			
4	BEGRICHE	Karima			
5	BOUSARGHIN	Latifa		HDR	
6	BRANDHONNEUR	Nolwenn			
7	BRUYERE	Arnaud	X		
8	BUNETEL	Laurence	X		
9	CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X		
10	COLLIN	Xavier	X		
11	CORBEL	Jean-Charles	X	HDR	
12	DELALANDE	Olivier			
13	DELMAIL	David		HDR	
14	DION	Sarah	X		
15	DOLLO	Gilles	X	HDR	X
16	GICQUEL	Thomas	X		X
17	GILOT	David		HDR	
18	GOUAULT	Nicolas		HDR	
19	HITTI	Eric			
20	JEAN	Mickaël	X		
21	JOANNES	Audrey			
22	LEUREUR	Valérie		HDR	
23	LE FERREC	Eric	X		
24	LE GALL-DAVID	Sandrine			
25	LE PABIC	Hélène			
26	LEGOVIN-GARGADENNEC	Béatrice			
27	LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X		
28	MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR	
29	NOURY	Fanny			
30	PINEL-MARIE	Marie-Laure			
31	PODECHARD	Normand			
32	POTIN	Sophie	X		X
33	RENAULT	Jacques	X	HDR	
34	ROUILLON	Astrid			

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BACLE	Astrid	X	X
2	BOUVRY	Christelle	X	X

ATER

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	CHEDIK	Lisa	X	

LRU

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	AFONSO	Damien		
2	VICTONI	Tatiana	X	

REMERCIEMENTS

A Madame Sarah Dion, je tiens tout d'abord à vous remercier d'avoir accepté de diriger cette thèse. Votre disponibilité, vos encouragements et votre rigueur dans la correction de ma thèse m'ont été d'une aide précieuse.

A Madame Anne Gougeon, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse malgré votre emploi du temps très chargé.

A Monsieur Jean-Pierre Gangneux, je souhaite également vous remercier d'avoir accepté de faire partie de mon jury, malgré votre emploi du temps chargé. Mais aussi, merci pour votre aide dans la rédaction de mon étude et dans son lancement, et de m'avoir permis d'assister à une consultation aux voyageurs afin de découvrir le déroulement et les informations données aux voyageurs avant leur départ.

A Kilian, tout d'abord pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse malgré cette période bien chargée pour toi. Mais surtout, merci pour toutes ces années de pharmacie, ces repas crêpes du mardi soir et ces nombreux appels téléphoniques. Tu es une de mes plus belles rencontres et un ami hors pair.

Au centre de de vaccination international et de conseil aux voyageurs du CHU de Pontchaillou de Rennes d'avoir accepté de diffuser mon étude lors des consultations.

A mes parents et mon Pitou, merci pour votre amour, pour l'intendance au quotidien et les bons petits plats. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenu pendant toutes ces années.

A Gram, la plus rigolote et géniale des grands mères. Un grand merci pour ton énergie et tes recettes, toujours excellentes, avec une petite préférence pour ton riz au lait et ton Farz Buhen.

A Laurie, mon amie de toujours, merci pour tous les bons moments passés ensemble, les heures de rigolade, et les nombreuses chansons, chorégraphies, et heures de papotages. Tu es une personne formidable et je suis contente de t'avoir à mes côtés.

A Charlène et Mathilde, merci pour tous ces moments de rigolade, nos rendez-vous piscine/musculation de langues. Nos repas du mercredi soir me manquent beaucoup, mais malgré la distance je sais que notre troupe va continuer bien longtemps. **A Sarah Lou, Emilie, Marie Sophie, Anne Charlotte, Laurie N et tous les autres**. J'ai de la chance de vous avoir en amis et de pouvoir compter sur vous, et ce n'est pas près de s'arrêter.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

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

-D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

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

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

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	14
PARTIE 1 : Le paludisme de nos jours	15
I. Epidémiologie.....	15
1. Epidémiologie dans le monde.....	15
2. Epidémiologie en France	16
II. Généralités sur le paludisme	18
1. Agent pathogène	18
A. <i>Plasmodium falciparum</i>	18
B. <i>Plasmodium vivax</i>	20
C. <i>Plasmodium ovale</i>	21
D. <i>Plasmodium malariae</i>	22
E. <i>Plasmodium knowlesi</i>	23
2. Vecteur.....	24
3. Cycle	26
A. Chez l'Homme.....	26
a. Contamination	26
b. Cycle intra hépatique	27
c. Cycle intra érythrocytaire	28
B. Chez l'Anophèle	29
III. Physiopathologie	30
1. Lors d'un accès simple	31
A. Au niveau sanguin.....	31
B. Au niveau de la rate	31
C. Au niveau du foie.....	31
2. Lors d'un accès grave.....	32
IV. Clinique	34
1. Accès palustre de primo-invasion	34
2. Accès palustre simple à fièvre périodique	35
3. Accès grave.....	37
4. Formes cliniques particulières.....	38

V. Diagnostic	39
1. Interrogatoire, signes d'orientation clinique et biologique :	39
2. Diagnostic biologique direct	40
A. Prélèvement	40
B. Techniques de référence	40
a. Frottis sanguin mince	40
b. Goutte épaisse	41
C. Autres techniques	41
VI. Prévention	43
1. Chimio prophylaxie antipaludique (CPAP)	44
A. Doxycycline	47
B. Atovaquone-Proguanil	48
C. Méfloquine	49
D. Chloroquine	52
E. Chloroquine-Proguanil	53
2. Protection personnelle anti-vectorielle (PPAV)	54
A. Les répulsifs cutanés	55
a. Le DEET	58
b. Icaridine	60
c. IR 3535	61
d. PMD	61
B. Les moustiquaires imprégnées d'insecticides	62
C. Vêtements et tissus imprégnés d'insecticides	64
D. Autres mesures de la PPAV	64
VII. Vaccination	68
VIII. Résistances	68
PARTIE 2 : Etat des lieux des connaissances sur le paludisme et sa prophylaxie auprès des voyageurs	71
I. Etude	71
1. Objectifs	71
2. Le questionnaire	71
3. Diffusion de l'étude	72
A. Lieu	72
B. Population concernée	73

C.	Déroulement de l'étude.....	73
4.	Analyse des réponses.....	74
A.	Profil du voyageur	74
B.	Concernant le paludisme.....	75
a.	Qu'est-ce que le paludisme ?.....	75
b.	Mode de transmission du paludisme	76
c.	Existence de mesures de prévention contre le paludisme	78
d.	Estimation des mesures de prévention les plus efficaces contre le paludisme	79
e.	Moment préférentiel pour la piqûre de l'anophèle ?	81
f.	Gravité du paludisme et temps de latence entre piqûre et symptômes	82
g.	Schéma de prise de la chimioprophylaxie	84
h.	Existence d'une vaccination contre le paludisme ?	85
i.	Concernant la prévention contre le paludisme	86
j.	Concernant les modalités d'application des répulsifs cutanés.....	88
k.	Délai entre applications de crème solaire et de répulsifs.....	92
l.	Un répulsif unique pour toutes les personnes de la famille ?	93
m.	Connaissances sur les répulsifs	94
n.	Comparaison de l'action répulsive d'une huile essentielle à action répulsive et d'un répulsif cutané.....	96
o.	Durée d'efficacité des huiles essentielles utilisées comme répulsif	97
p.	Durée moyenne d'efficacité d'un répulsif	98
5.	Conclusion de l'étude	99
II.	Idées reçues.....	100
1.	Huiles essentielles	100
2.	Homéopathie	101
3.	Vitaminothérapie.....	102
4.	Appareils sonores type Ultrasons	102
5.	Bracelet anti-moustiques à la citronnelle.....	102
6.	Artémisinine	103
7.	Raquettes électriques	105
8.	Papiers et autocollants gluants	105
III.	Consultation aux voyageurs :	106
	CONCLUSION	108

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Fiches informatives distribuées au centre de vaccination du CHU de Pontchaillou à Rennes lors d'une consultation aux voyageurs.....	115
Annexe 2 : Questionnaire distribué aux voyageurs au CHU de Pontchaillou à Rennes	117

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Posologie de la Malarone® chez les enfants et les adultes en fonction du poids.	48
Tableau II : Posologie du Lariam® chez les enfants et les adultes en fonction du poids.	49
Tableau III : Tableau récapitulatif, chez l'adulte, des 3 chimioprophylaxie les plus utilisées.	51
Tableau IV : Concentrations des différentes substances actives utilisables selon les âges (Source BEH 2019)	58
Tableau V : Liste non exhaustive des répulsifs cutanés sur le marché à base de DEET à différentes concentrations.	60
Tableau VI : Liste non exhaustive des répulsifs cutanés sur le marché à base d'icaridine à différentes concentrations	60
Tableau VII : Liste non exhaustive des répulsifs cutanés sur le marché à base d'IR 3535 à différentes concentrations.	61
Tableau VIII : Liste non exhaustive des répulsifs cutanés sur le marché à base de PMD à différentes concentrations.	62
Tableau IX : Hiérarchisation de l'efficacité relative des différents moyens de prévention disponibles contre les piqûres de moustiques (Source BEH 2019)	65
Tableau X : Nombre de réponses données sur le mode de transmission du paludisme	77

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution du paludisme d'importation, cas déclarés, cas estimés et évolution du nombre de voyageurs vers les zones impaludées en France métropolitaine de 1996 à 2016 (selon le CNR Paludisme)	16
Figure 2 : Distribution des cas de paludisme d'importation par espèces en France métropolitaine en 2016 (Source CNR Paludisme)	17
Figure 3 : Répartition géographique mondiale de <i>Plasmodium falciparum</i> (source ANOFEL)	19
Figure 4 : Répartition géographique mondiale de <i>Plasmodium vivax</i> (source ANOFEL)	21
Figure 5 : Répartition géographique mondiale de <i>Plasmodium ovale</i> (source ANOFEL)	22
Figure 6 : Répartition géographique mondiale de <i>Plasmodium malariae</i> (source ANOFEL)	23
Figure 7 : Adulte femelle d'Anophèle spp issu du site de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)	25
Figure 8 : Cycle de développement du parasite <i>Plasmodium sp</i> adapté du Center for Disease Control (CDC)	30
Figure 9 : Les différents mécanismes de la séquestration parasitaire de <i>Plasmodium falciparum</i> (Paludisme grave de J-M Saïssy)	33
Figure 10 : Périodicité des fièvres selon les différentes espèces plasmodiales (source Sémiologie médicale en médecine clinique 2007)	36
Figure 11 : Critères du paludisme grave à <i>Plasmodium falciparum</i> chez l'adulte (source Groupe recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)) mise à jour 2017 des recommandations pour la pratique clinique (RPC) 2007	37
Figure 12 : Conduite à tenir pour le diagnostic biologique du paludisme (Source SPILF Mise à jour 2017 des RPC 2007)	42
Figure 13 : Récapitulatif sur le schéma de prise des différentes chimioprophylaxies antipaludiques (Source Le Moniteur des Pharmacies – n°3231 – Juin 2018)	53
Figure 14 : Fiche conseil à destination du patient (Claire QUIMERC'H)	67
Figure 15 : Catégorie de pathologies infectieuses dans laquelle est classé le paludisme	76
Figure 16 : Connaissance du mode de transmission du paludisme	77
Figure 17 : Connaissance des voyageurs sur l'existence de mesures de protection contre le paludisme	78
Figure 18 : Mesures de prévention contre le paludisme	79
Figure 19 : Pourcentage des voyageurs ayant répondu correctement, partiellement ou ayant mal répondu à la question sur les mesures de prévention les plus efficaces contre le paludisme	80
Figure 20 : Moment préférentiel pour la piqûre de l'anophèle femelle	81

Figure 21 : Représentation graphique de l'évaluation de la gravité de cette maladie parasitaire selon les voyageurs interrogés	82
Figure 22 : Représentation graphique du délai d'apparition des symptômes après la piqûre infestante	83
Figure 23 : Représentation graphique du schéma de prise d'une chimioprophylaxie antipaludique selon les voyageurs	84
Figure 24 : Existence d'un vaccin contre le paludisme d'après les voyageurs	85
Figure 25 : Le traitement médicamenteux contre le paludisme apporte une protection suffisante contre le paludisme	86
Figure 26 : Moyens de protection efficaces contre piqûre de moustiques	87
Figure 27 : Représentation graphique des réponses des voyageurs sur l'ordre d'application de la crème solaire et du répulsif cutané	89
Figure 28 : Représentation graphique des réponses des voyageurs sur le nombre d'applications par jour du répulsif cutané	90
Figure 29 : Représentation graphique de l'avis des voyageurs sur le rinçage du répulsif avant le sommeil	91
Figure 30 : Représentation graphique des réponses des voyageurs sur le délai entre les applications de la crème solaire et de répulsifs cutanés	92
Figure 31 : Représentation graphique des réponses des voyageurs sur l'utilisation du même répulsif cutané pour toute la famille	93
Figure 32 : Connaissances des voyageurs sur les répulsifs	94
Figure 33 : Représentation graphique des réponses des voyageurs sur le choix du meilleur produit à action répulsive	96
Figure 34 : Représentation graphique des réponses des voyageurs sur la durée d'efficacité des huiles essentielles à action répulsive	97
Figure 35 : Représentation graphique des réponses des voyageurs sur la durée moyenne d'efficacité d'un répulsif cutané	98

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANOFEL : Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie

BEH : Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CNR : Centre National de Référence

CPAP : Chimio prophylaxie antipaludique

DEET : N,N-diéthyl-m-toluamide

HAS : Haute Autorité de Santé

HE : Huile essentielle

HRP-2 : *Histidin Rich Protein-2*

ICG : Immunochromatographie

INR : International Normalised Ratio

InVS : Institut de veille sanitaire

LAMP : *Loop Mediated isothermal Amplification*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

pLDH : *Plasmodium lactate déshydrogénase*

PPAV : Protection personnelle anti-vectorielle

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

TDR : Test de Détection Rapide

INTRODUCTION

Le paludisme, encore appelé malaria, est une des maladies parasitaires à transmission vectorielle la plus redoutable et la plus répandue dans le monde. En effet, sa transmission a lieu dans 91 pays, dont les zones tropicales et particulièrement en Afrique sub-saharienne.

La lutte contre l'infection, son contrôle voire son éradication reste difficile, malgré les efforts des différents pays du globe. Depuis quelques années, une émergence de résistances dans de nombreuses régions du monde est observée (résistance du parasite envers les antipaludiques mais également envers certains insecticides).

L'agent causal du paludisme a été découvert par Alphonse Laveran il y a plus d'un siècle, puis Ronald Ross et Giovanni-Battista Grassi ont découvert le rôle vecteur de l'anophèle dans sa transmission.

De nos jours, la transmission du paludisme a disparu dans les pays industrialisés. Cependant, le nombre de voyageurs est en constante augmentation, et ces derniers sont particulièrement à risque de contracter la maladie, lorsqu'ils se rendent dans les pays ou territoires d'endémie palustre, du fait de leur absence d'immunité vis-à-vis du paludisme.

En France, en 2018, plus de 5000 cas de paludisme d'importation, c'est-à-dire contracté en dehors de la France, ont été recensés. Ce chiffre reste encore élevé sachant que le paludisme est évitable en respectant les règles de protection personnelle anti-vectorielle et chimioprophylactique. Une meilleure information des voyageurs est donc indispensable.

Le pharmacien d'officine a une place centrale dans la prévention du paludisme car l'officine est le dernier point d'information accessible pour les voyageurs avant leur départ dans un pays endémique. En plus de la dispensation des médicaments (chimioprophylaxie), il est indispensable que le pharmacien délivre un conseil adapté et clair. Pour cela il doit maîtriser le sujet et mettre régulièrement à jour ses connaissances.

Cette thèse a pour objectifs de détailler cette maladie parasitaire et sa prévention, mais aussi de faire un point sur les connaissances des voyageurs avant leur départ en zone d'endémie. Elle s'articule en deux parties : la première expose les généralités sur le paludisme et sa prévention, et la seconde partie détaille, l'étude mise en place au centre de vaccination afin de faire un état des lieux des connaissances des voyageurs sur le paludisme et sa prévention, les résultats obtenus et les différentes idées reçues sur l'utilisation de produits alternatifs « naturels » pour prévenir cette maladie.

PARTIE 1 : Le paludisme de nos jours

I. Epidémiologie

1. Epidémiologie dans le monde

Le paludisme est un problème majeur de santé publique dans le monde. En effet, près de la moitié de la population mondiale est exposée au risque de contracter le paludisme.

En 2017, le nombre de cas de paludisme a été estimé à 219 millions dans le monde (1). De plus, le paludisme a entraîné 435 000 décès, cette même année, majoritairement en Afrique.

91 pays sont touchés par le paludisme, le plus souvent dans les régions intertropicales, néanmoins, le continent africain reste le plus impacté. En effet, en 2017, 92 % des cas de paludisme et 93 % des décès dus à cette maladie sont survenus dans cette région. L'espèce plasmodiale la plus fréquemment retrouvée est *Plasmodium falciparum*, elle est à l'origine de 99,7 % des cas estimés dans la région Afrique de l'OMS (2).

Les enfants de moins de 5 ans représentent la population la plus vulnérable à cette maladie. En 2017, 61 % des décès associés au paludisme dans le monde concernaient les enfants (1). Mais, les nourrissons, les femmes enceintes, les personnes porteuses du VIH, les populations itinérantes et les voyageurs sont aussi des populations à risque de contracter le paludisme et d'être gravement atteints.

Des progrès très faible, voire une hausse de l'incidence ont été enregistrés dans toutes les régions de l'OMS, à l'exception de l'Asie du Sud Est de l'OMS (2). Cependant, il est à noter qu'en 2017, la mortalité liée au paludisme a diminué dans toutes les régions de l'OMS, à l'exception des Amériques (2).

Les deux objectifs intermédiaires principaux fixés dans la *Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030* (3), sont de réduire de 40 % au moins l'incidence du paludisme et la mortalité associée, d'ici 2020. Cependant, ces objectifs semblent difficiles à atteindre d'après le rapport de l'OMS de 2018 (1). Une hausse des cas a été rapportée dans certains pays les plus durement touchés par le paludisme, et le niveau d'investissement dans la lutte contre le paludisme reste encore insuffisant. Pour réussir à atteindre les

objectifs fixés pour 2030, c'est-à-dire réduire la charge mondiale du paludisme de 90 %, il est nécessaire de mettre en place une stratégie globale comprenant les mesures de lutte anti-vectorielle mais aussi des diagnostics et traitements rapides, particulièrement dans les villages.

2. Epidémiologie en France

En France métropolitaine, le paludisme a sévi de façon endémique jusqu'en 1960 et le risque de réimplantation est aujourd'hui très faible (4) malgré les changements climatiques et l'augmentation de la mondialisation et des échanges inter-continentaux (5). Les cas de paludisme sont exclusivement observés chez des personnes de retour d'un pays où la transmission du paludisme est active, c'est-à-dire des cas de paludisme d'importation.

En France, la surveillance des cas de paludisme autochtone, c'est-à-dire des cas contractés en métropole, repose sur une déclaration obligatoire à l'agence nationale de santé publique (anciennement Institut de veille sanitaire (InVS)). Cette surveillance permet de voir l'évolution du paludisme d'importation au fil des années (6) (Figure 1). Depuis l'année 2000, on observe une diminution du nombre de cas de paludisme malgré une augmentation constante du nombre de voyageurs.

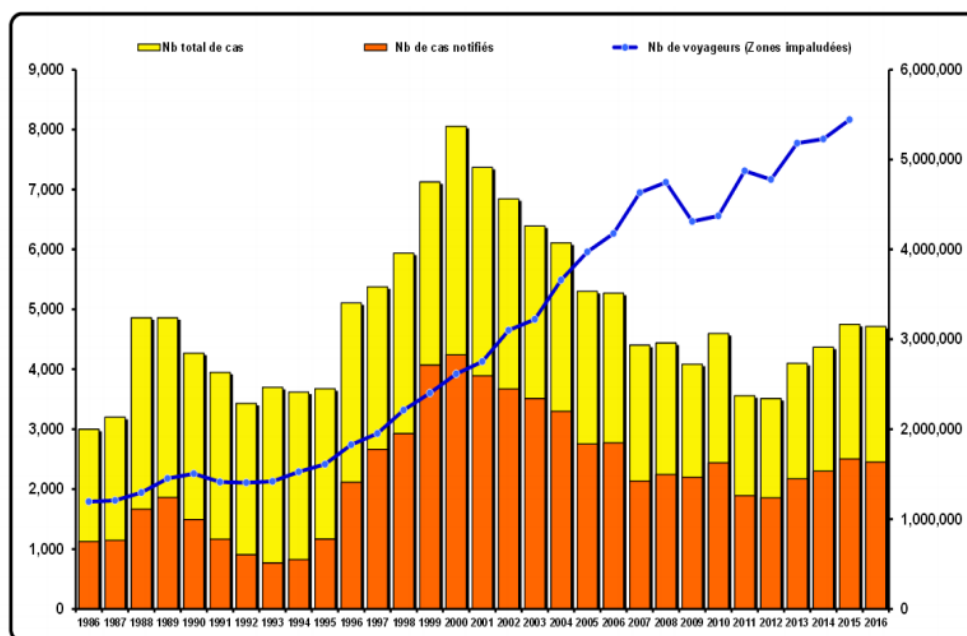


Figure 1 : Evolution du paludisme d'importation, cas déclarés, cas estimés et évolution du nombre de voyageurs vers les zones impaludées en France métropolitaine de 1996 à 2016 (selon le CNR Paludisme)

En 2018, 2730 cas déclarés de paludisme ont été notifiés au Centre National de Référence (CNR), dont un seul cas de paludisme autochtone, probablement un « paludisme d'aéroport ». Le nombre de cas total de paludisme d'importation a été estimé à environ 5280 en France (2).

Le nombre de cas de cette maladie parasitaire reste donc élevé, bien que les cas graves et les décès restent stables (12,8% de formes graves en 2018 contre 14,4% en 2017). Neuf décès dus au paludisme ont été déclarés en France en 2018. Les pays à l'origine de la contamination sont toujours majoritairement situés en Afrique subsaharienne. En effet, 84,9% des cas surviennent principalement chez des sujets d'origine africaine, résidant en France ou arrivant d'Afrique. L'espèce plasmodiale la plus fréquemment mise en cause est *P. falciparum* (6) (Figure 2).

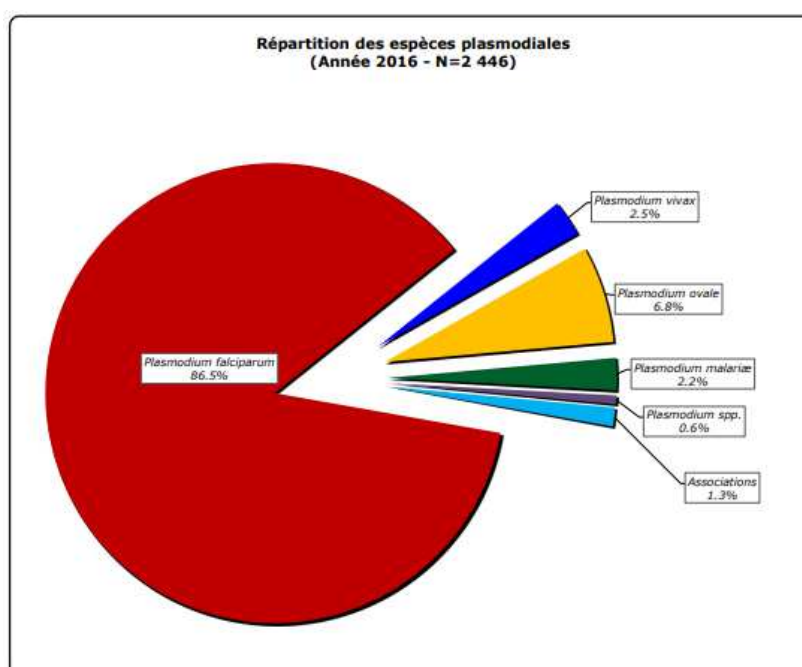


Figure 2 : Distribution des cas de paludisme d'importation par espèces en France métropolitaine en 2016 (Source CNR Paludisme)

La plupart des cas de paludisme d'importation surviennent chez les voyageurs ou les migrants ou expatriés qui ne respectent pas les recommandations de prévention antipaludique.

Cette épidémiologie, tant mondiale qu'en France métropolitaine, montre l'importance de bien connaître cette maladie parasitaire et d'apprendre à la prévenir.

II. Généralités sur le paludisme

Le paludisme est une maladie parasitaire qui peut être redoutable lorsque les trois acteurs indispensables interagissent : l'Homme, un moustique femelle du genre *Anophèles* et un parasite du genre *Plasmodium*.

L'infection par ce parasite va dépendre de plusieurs facteurs épidémiologiques, comme, la distribution de l'espèce anophélienne et sa capacité vectorielle, la distribution des espèces plasmodiales, la disponibilité des hôtes et les conditions environnementales.

1. Agent pathogène

Le paludisme est une parasitose causée par un protozoaire sanguicole, du groupe des sporozoaires. En effet, ce redoutable parasite se multiplie dans les hématies de l'Homme, il s'agit d'un hématozoaire du genre *Plasmodium*. (7) (8)

Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium*, mais seules cinq espèces sont pathogènes pour l'Homme. Il s'agit de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi* (9). Ces espèces plasmodiales se distinguent par leur morphologie, leur biologie, leur gravité pour l'Homme mais aussi par leur répartition géographique.

Le réservoir de cette maladie est strictement humain, à l'exception de *Plasmodium knowlesi* dont les hôtes habituels sont les singes macaques (9).

Après avoir détaillé chaque espèce de *Plasmodium* par ordre d'importance et de prévalence, le vecteur et le cycle biologique du parasite seront abordés.

A. *Plasmodium falciparum*

Cette espèce plasmodiale est à différencier de toutes les autres espèces car c'est l'espèce la plus redoutable, la plus fréquente et la plus répandue à travers le monde. De plus, elle est responsable de la majorité des formes graves et mortelles de la maladie, notamment le neuropaludisme.

L'incubation de *Plasmodium falciparum* est assez courte, de 7 à 12 jours généralement et sa durée de vie est de 12 mois maximum. L'évolution de la maladie se fait directement sans rechutes. En effet, il n'existe pas de formes hépatiques persistantes, appelées hypnozoïtes, chez cette espèce. C'est pourquoi, plus de 90% des accès palustres à *Plasmodium falciparum* surviennent dans les deux mois qui suivent le retour d'une zone d'endémie. (10)

Cette espèce est responsable d'une fièvre maligne irrégulière, dite tierce, du fait du cycle érythrocytaire durant 48h. *Plasmodium falciparum* est responsable d'une parasitémie élevée, pouvant être supérieure à 10% et est capable d'envahir les érythrocytes de tout âge. Tous ces facteurs renforcent sa dangerosité. De plus, c'est l'espèce qui développe le plus de résistances aux médicaments antipaludiques (2).

Il s'agit de l'espèce la plus largement répandue autour de l'équateur où elle sévit de façon endémique avec des recrudescences saisonnières au moment de la période chaude et humide dans les régions subtropicales. La transmission du paludisme à *Plasmodium falciparum* diminue ou cesse à des températures inférieures à 18°C, c'est pour cela que ce parasite n'est pas retrouvé dans les régions tempérées.

Il est principalement retrouvé en Afrique subsaharienne, où il coexiste avec *Plasmodium ovale* et de manière plus sporadique avec *Plasmodium malariae*, à Madagascar où coexistent les quatre espèces hors *Plasmodium knowlesi*, en Amérique du Sud, en Asie du Sud Est, et sur la côte ouest de la péninsule arabique et au Yémen (Figure 3).

En 2017, il a été montré que cette espèce était à l'origine de 99,7% des cas de paludisme estimés en Afrique (1) et est responsable de plus de 80% des accès palustres d'importation observés en France.



Figure 3 : Répartition géographique mondiale de *Plasmodium falciparum* (source ANOFEL)

B. *Plasmodium vivax*

Pendant très longtemps l'infection à *Plasmodium vivax* a été considérée comme une infection bénigne ne mettant que très rarement le pronostic vital en jeu. Cependant, de récentes études ont démontré que cette souche plasmodiale était de plus en plus virulente et qu'elle pouvait entraîner des formes graves aux conséquences potentiellement mortelles. En effet, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une défaillance multiviscérale, un paludisme cérébral, une dysérythroïtose et une anémie ont été observés. (11)

Pour cette espèce plasmodiale, l'incubation minimale est de 11 à 15 jours environ, mais cette période d'incubation peut aller jusqu'à 9 mois ou plus. Cette espèce a la particularité de développer des formes dormantes dans le foie, encore appelées hypnozoïtes permettant d'expliquer des rechutes 3 à 4 ans après l'infection.

Plasmodium vivax est le plus souvent responsable d'une affection bénigne. Lors des accès de reviviscence, on observe une fièvre bénigne rythmée dite tierce, du fait du cycle érythrocytaire durant 48h. La particularité de *Plasmodium vivax* est d'infecter les jeunes globules rouges, appelés réticulocytes.

Cette espèce plasmodiale sévit principalement en Amérique centrale et du Sud, en Asie et faiblement en Afrique du Nord. Elle est plus rarement retrouvée en Afrique de l'Est et dans les îles de l'océan Indien (Comores, Madagascar). Elle est cependant absente en Afrique centrale et en Afrique de l'Ouest (Figure 4).

Cette absence s'est longtemps expliquée par le groupe sanguin de la majorité des sujets originaires de ces régions là. En effet, de nombreuses études ont établi que *Plasmodium vivax* ne pouvait pas infecter les populations de groupe sanguin Duffy négatif, c'est-à-dire les personnes dont les globules rouges ne présentaient pas à leur surface la protéine Duffy, récepteur du parasite à la surface des hématies. Les populations Duffy - étaient ainsi considérées comme naturellement protégées contre l'infection par *Plasmodium vivax* (12). Cependant, de nouvelles études ont montré que ce parasite a une capacité d'adaptation extraordinaire et qu'il est capable d'utiliser des récepteurs alternatifs, autre que les récepteurs Duffy, pour envahir les érythrocytes (12). Ces nouvelles découvertes font penser que ce parasite peut devenir un grave problème de santé publique du fait de sa progression dans des régions du monde où il était absent il y a peu. De plus le continent africain possède à la fois la température idéale (car la transmission de cette espèce plasmodiale s'arrête en dessous de 15°C), et des vecteurs hautement compétents.

Il est important de ne pas sous estimer *Plasmodium vivax*, car il est capable de déclencher une réaction inflammatoire plus importante que *Plasmodium falciparum* et il est plus difficile de se débarrasser de cette espèce du fait de ses formes dormantes au niveau hépatique associées à des recrudescences palustres (11). *Plasmodium vivax* a une distribution plus étendue que *Plasmodium falciparum* mais présente une parasitémie plus faible.



Figure 4 : Répartition géographique mondiale de *Plasmodium vivax* (source ANOFEL)

C. *Plasmodium ovale*

Plasmodium ovale est une espèce plus rare. Cette espèce plasmodiale se rapproche beaucoup de *Plasmodium vivax* d'un point de vue microscopique d'une part et par la présence d'hypnozoïtes dans son cycle.

L'incubation minimale est de 15 jours mais elle peut être beaucoup plus longue, jusqu'à 4 ans après la piqûre infestante.

Tout comme l'infection à *Plasmodium vivax*, l'évolution est le plus souvent bénigne mais des rechutes tardives dans les 5 ans peuvent être observées. Ces rechutes sont dues au réveil des hypnozoïtes. (13) *Plasmodium ovale* est responsable d'accès de fièvre bénigne et peut être à l'origine d'une fièvre rythmée tierce, du fait d'un cycle érythrocytaire de 48 heures. Ce parasite est rarement responsable de maladie grave ou mortelle, contrairement à *Plasmodium vivax*, plus dangereux. Il est à noter que ce parasite a une préférence pour se développer dans les jeunes hématies et présente une faible parasitémie.

Cette espèce plasmodiale est principalement retrouvée en Afrique intertropicale du centre et de l'Ouest, et dans certaines régions du Pacifique (Figure 5). Pendant longtemps cette

espèce a été confondue avec *Plasmodium vivax*, et maintenant, schématiquement, on dit que *Plasmodium ovale* est présent en Afrique, là où *Plasmodium vivax* est absent.



Figure 5 : Répartition géographique mondiale de *Plasmodium ovale* (source ANOFEL)

D. *Plasmodium malariae*

Plasmodium malariae est une espèce souvent négligée. Il se différencie des autres espèces par une incubation longue, d'environ trois semaines, mais surtout par sa grande longévité dans le sang. En effet, des recrudescences très tardives, parfois jusqu'à 50 ans après l'infection initiale ont été observées. A la différence de *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, ces rechutes ne sont pas dues à des parasites persistants au stade hépatique. En effet, à l'heure actuelle aucun hypnozoïte n'a été mis en évidence chez cette espèce plasmodiale. Cette période prolongée des parasites dans le sang humain peut poser problèmes car ces derniers restent infectieux pour les moustiques et favorise la transmission.

A la différence de *Plasmodium falciparum* et de *Plasmodium vivax*, le nombre de parasites est beaucoup plus faible pour *Plasmodium malariae*. Ceci peut s'expliquer, par un nombre plus faible de mérozoïtes produits par cycle érythrocytaire, par la durée du cycle érythrocytaire, plus long chez *Plasmodium malariae*, 72 heures contre 48h pour les deux autres espèces. De plus ce parasite se développe préférentiellement dans des érythrocytes plus âgés. (14)

L'infection à *Plasmodium malariae* est souvent considérée comme bénigne. Après plusieurs jours d'évolution, lorsque le développement des parasites intra-érythrocytaire est synchrone, la fièvre devient rythmée avec une périodicité de 72 heures, durée du cycle érythrocytaire. Cette fièvre, dite quarte, apparaît plus modérée que celle de *Plasmodium falciparum* et de

Plasmodium vivax. Il est à noter que cette espèce plasmodiale peut cependant entraîner des complications rénales (néphropathies quartes chroniques).

Plasmodium malariae a une large distribution géographique, il sévit sur les trois continents tropicaux de manière beaucoup plus sporadique que les autres espèces. Il est principalement retrouvé dans toute l'Afrique subsaharienne et en faible proportion en Afrique du Nord, dans une grande partie de l'Asie du Sud Est, jusqu'en Indonésie et dans de nombreuses îles du Pacifique occidental, en Amérique centrale et du Sud (Figure 6). Sa distribution coïncide avec celle de *Plasmodium falciparum*, en effet les infections sont souvent conjuguées.

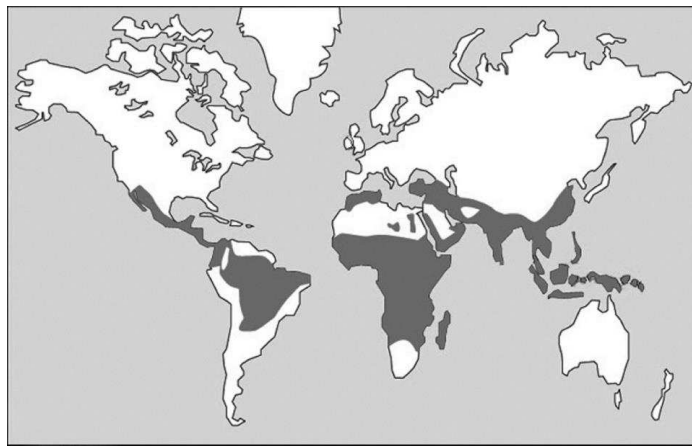


Figure 6 : Répartition géographique mondiale de *Plasmodium malariae* (source ANOFEL)

E. Plasmodium knowlesi

Cette espèce plasmodiale a pour hôte habituel les singes macaques, mais de nombreux cas ont été montrés chez les humains, notamment en Malaisie (15). Génétiquement proche de *Plasmodium vivax*, sa morphologie se rapproche davantage de celle de *Plasmodium malariae* (9).

Plasmodium knowlesi provoque le plus souvent des infections simples, mais des accès graves voire mortels ont aussi été relevés (15). A la différence des autres espèces, le cycle érythrocytaire est court, seulement 24 heures, ce qui provoque une fièvre quotidienne et une progression rapide de la maladie. La parasitémie est en général élevée et cette espèce plasmodiale est capable d'infecter tous les globules rouges, comme *Plasmodium falciparum*. (15)

Cette espèce plasmodiale est observée en Asie du Sud Est, principalement dans les zones forestières. Le paludisme à *Plasmodium knowlesi* est de plus en plus décrit chez les touristes occidentaux ayant séjournés dans cette zone.

2. Vecteur

Le paludisme est transmis à l'Homme par la piqûre infectante d'un moustique femelle du genre *Anopheles*, qui est le vecteur de la maladie. Un vecteur est un être vivant capable de transmettre un agent pathogène (virus, bactéries, parasites) d'un vertébré à un autre, tout en étant lui-même infecté.

Les anophèles font partis de la famille des *Culicidae* appartenant à l'ordre des Diptères, c'est-à-dire des moustiques qui possèdent 2 ailes (16). Seuls les moustiques anophèles femelles sont hématophages et sont capables de transmettre le *Plasmodium*, les mâles ne piquent pas. Il est important de noter que toutes les piqûres par des anophèles ne sont pas responsables de la transmission de la maladie. En effet, pour cela, il faut que la femelle soit déjà porteuse du parasite, c'est-à-dire qu'elle possède les formes infestantes dans ses glandes salivaires. Cependant, une fois infectée, la femelle le restera toute sa vie et pourra infecter ses proies à chacun de ses repas sanguins.

Il existe 484 espèces d'anophèles dans le monde, mais elles ne sont pas toutes responsables d'une transmission de paludisme (16). En effet, seulement une soixantaine assure, avec plus ou moins d'efficacité, la transmission du paludisme, et seule une trentaine d'espèces sont de bons vecteurs. En réalité, la répartition des anophèles à travers le monde est beaucoup plus étendue que le paludisme.

La transmission du paludisme est dépendante de nombreux facteurs, comme, la présence d'anophèles compétents, la présence d'Homme porteurs de gamétocytes, formes absorbées par l'anophèle lors du repas sanguin, le nombre de piqûres reçues par l'Homme, et les conditions extérieures (17). En effet, des températures élevées et un fort taux d'humidité entretiennent de façon permanente des conditions favorables au déroulement du cycle chez les moustiques.

Les anophèles adultes sont des moustiques de 5 à 20 mm, furtifs, avec un vol silencieux. Ils ont une morphologie particulière, facilement reconnaissable. Au repos, ils adoptent généralement une position oblique par rapport au support (Figure 7). Leur piqûre est indolore

et entraîne peu de signes inflammatoires. Les anophèles ont une durée de vie de l'ordre de 30 jours.



Figure 7 : Adulte femelle d'Anophèle spp issu du site de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

Le cycle biologique des anophèles se compose de deux phases. La première est la phase aquatique, où l'on retrouve différentes formes, les œufs, les larves subissant 3 mues différentes et la nymphe. La deuxième phase est une phase aérienne où l'on retrouve le stade adulte avec des mâles et des femelles.

La phase aquatique, indispensable à la transformation des œufs en adultes et donc indispensable à la survie de l'espèce, est une cible majeure pour les actions de lutte antivectorielle.

Après accouplement, la femelle fécondée fait un premier repas sanguin afin de prélever les nutriments nécessaires à la maturation de ses œufs. Généralement, elle n'a besoin d'être fécondée qu'une seule fois car elle dispose d'un système de stockage des spermatozoïdes qui lui permet de pondre de façon répétée jusqu'à la fin de sa vie. Après avoir passé environ 48 heures dans un gîte de repos afin de digérer le sang absorbé et laisser les œufs se développer complètement, la femelle recherche un gîte d'eau stagnante propice au développement de ses larves. Les œufs sont pondus un à un, en vol, sur la surface de l'eau (18). Le moustique femelle pond environ 50 à 400 œufs à chaque fois.

C'est au moment de son repas sanguin que la femelle peut ingérer et/ou transmettre le parasite. Lors de son premier repas sanguin sur un sujet parasité, porteur de gamétocytes, l'anophèle prélève le parasite. Ce dernier se reproduit et se développe dans l'organisme de l'insecte. Ainsi, lorsque le moustique prendra de nouveau un repas sanguin, il pourra inoculer le parasite avec sa salive, dans le sang de la personne qu'il piquera. L'anophèle

pique classiquement la nuit et plus précisément entre le coucher et le lever du soleil, avec un maximum d'activité entre 23h et 6h du matin. Les pics d'agressivité vont cependant varier selon l'espèce et la localisation (18).

Le mode de transmission majoritaire est donc la piqûre d'un moustique femelle du genre *Anopheles*. Il est aussi important de préciser que la transmission directe d'Homme à Homme est impossible. Cependant, du fait de la phase sanguine du cycle, il est possible de contracter le paludisme par le biais d'une transfusion sanguine non sécurisée, d'une greffe d'organes, par transmission congénitale ou encore par la manipulation de sang contaminé en laboratoire. Mais ces transmissions restent très exceptionnelles. (19)

3. Cycle

Le cycle du paludisme est un cycle hétéroxène, c'est-à-dire que les parasites ont besoin de plusieurs hôtes successifs au cours de leur vie pour accomplir leur cycle évolutif. Ces parasites du genre *Plasmodium* sp sont des sporozoaires diphasiques, en d'autres termes, ils effectuent leur cycle à travers deux hôtes, l'Homme et l'Anophèle, aussi indispensable l'un que l'autre à la pérennisation de l'espèce. L'Homme est l'hôte intermédiaire, il héberge la multiplication asexuée ou schizogonique du parasite et le moustique du genre *Anopheles* est l'hôte définitif, dans lequel le parasite effectue sa multiplication sexuée ou sporogonique (Figure 8).

A. Chez l'Homme

Le cycle asexué, encore appelé schizogonique se déroule chez l'Homme. Ce cycle est lui-même divisé en deux phases. La première phase est une phase hépatique et la seconde est une phase sanguine, qui se déroule dans les érythrocytes.

a. Contamination

Lors de son repas sanguin, l'anophèle parasité injecte à l'Homme une centaine de sporozoïtes environ, contenus dans ses glandes salivaires. Ces sporozoïtes sont inoculés dans la circulation sanguine de l'Homme. Ils vont transiter dans les capillaires sanguins

pendant environ 30 minutes puis ils vont gagner le foie et effectuer le cycle intra hépatique. Il est à noter que, durant leur cheminement dans le circuit sanguin, les sporozoïtes rencontrent des obstacles (destruction notamment par les cellules macrophagiques du système immunitaire de l'hôte) et sont victimes d'une grande perte parasitaire. Cette perte est compensée par l'amplification au niveau des cellules hépatiques. La cellule hépatique est donc le seul lieu possible pour le développement du sporozoïte.

b. Cycle intra hépatique

Le cycle intra hépatique, encore appelé schizogonie exo-érythrocytaire, correspond à la phase d'incubation, qui est cliniquement asymptomatique. La durée de cette phase d'incubation va être variable selon les espèces plasmodiales, comme vu précédemment.

Après pénétration dans les hépatocytes, le sporozoïte se transforme, et prend le nom de trophozoïte, élément mononucléé. Ce dernier va évoluer rapidement et se diviser pour former un schizonte pré-érythrocytaire mature. Ce schizonte, encore appelé corps bleu, est une forme multinucléée. Durant le développement et la maturation du schizonte, l'hépatocyte hôte est déformé et, son ou ses noyaux, sont repoussés en périphérie. Après 1 à 2 semaines de maturation, les schizontes s'ouvrent, les hépatocytes parasités éclatent et libèrent des milliers de mérozoïtes uninucléés de première génération dans le sang (entre 10 000 et 30 000). A ce moment là, le parasite échappe à la surveillance du système immunitaire car les mérozoïtes sont enveloppés dans un petit sac formé par la membrane de la cellule hépatique mère appelé mérosome. Ces petits sacs de mérozoïtes passent dans la circulation sanguine et vont ainsi pouvoir infecter les hématies (20).

La schizogonie hépatique ne se déroulera qu'une seule fois dans le cycle car les hépatocytes ne peuvent être infectés que par des sporozoïtes.

Dans les infections à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, certains trophozoïtes intrahépatiques restent quiescents, et deviennent des formes dormantes dans le foie, sans se transformer en corps bleu. Ces formes dormantes uninucléées sont encore appelées hypnozoïtes (hypnos signifiant sommeil et zoïte animal, soit un animal qui dort). Ces hypnozoïtes sont responsables d'une schizogonie hépatique retardée entraînant la libération dans le sang de mérozoïtes plusieurs mois voire plusieurs années après la piqûre de moustique, expliquant ainsi les reviviscences tardives observées chez ces deux espèces.

Les formes dormantes n'existent pas dans l'infection à *Plasmodium falciparum*, il n'y a donc pas de rechute. Ils n'ont pas été mis en évidence non plus dans l'infection à *Plasmodium malariae*, malgré l'existence de rechutes tardives, ni chez *Plasmodium knowlesi*.

c. Cycle intra érythrocytaire

Cette phase sanguine ou schizogonie érythrocytaire correspond à la phase clinique de la maladie. Elle commence très rapidement, par la pénétration des mérozoïtes, issus de la lyse des hépatocytes, dans les globules rouges. Ces mérozoïtes vont maturer en trophozoïtes. Ces derniers vont ensuite évoluer en schizontes intra érythrocytaires. C'est dans ces derniers que se forment un pigment spécifique appelé hémozoïne ou pigment malarique, issu de la dégradation de l'hémoglobine par le parasite (21). Ce pigment, toxique, est responsable des accès fébriles. La multiplication des noyaux forme dans l'hématie un corps en rosace. Par la suite, il y aura lyse du schizonte mûr et du globule rouge hôte, et donc libération de mérozoïtes de deuxième génération et du pigment hémozoïne. Ces mérozoïtes pénètrent ensuite dans de nouveaux globules rouges et débutent un nouveau cycle de réplication intra érythrocytaire.

La durée de cette phase érythrocytaire est variable selon l'espèce plasmodiale. En effet, elle peut prendre 24, 48 ou 72 heures. C'est lors de cette phase sanguine que la parasitémie s'élève et que les signes cliniques apparaissent, on parle d'accès palustre. Dans l'accès de primo invasion, le développement des parasites est asynchrone, c'est-à-dire que tous les schizontes érythrocytaires n'arrivent pas à maturité au même moment, dans ce cas, la fièvre est souvent continue, irrégulière et anarchique. Mais après plusieurs jours d'évolution et en absence de traitement, tous les schizontes érythrocytaires arrivent à maturation au même moment, on parle de synchronisation des parasites. On observe alors une destruction, de manière périodique, d'un grand nombre de globules rouges, entraînant des pics fébriles. Cette lyse des hématies se produit toutes les 24 heures pour *Plasmodium knowlesi*, provoquant ainsi la fièvre quotidienne, toutes les 48 heures pour *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, provoquant la fièvre tierce ou toutes les 72 heures pour *Plasmodium malariae* provoquant la fièvre quarte.

Il est à noter que la parasitémie est variable selon les espèces plasmodiales. Le fait que *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* aient une prédilection pour les réticulocytes et *Plasmodium malariae* pour les hématies âgées, diminue le nombre de globules rouges infectés et donc la parasitémie. Au contraire, *Plasmodium falciparum* envahit les hématies

quelques soit leur âge, ce qui entraîne une charge parasitaire importante et donc une augmentation de la gravité.

Après plusieurs schizogonies, certains trophozoïtes immatures, au lieu de se transformer en schizontes, se différencient en éléments à potentiel sexué, les gamétocytes mâles et femelles, uninucléés, qui ne poursuivront leur développement que s'ils sont absorbés par un anophèle femelle. Il y a donc une amorce du cycle sexué (gamétocyto-genèse) qui se déroule dans les érythrocytes de l'Homme.

Lors d'un séjour en zone d'endémie, le délai d'apparition des symptômes du paludisme est de 9 jours minimum après une piqûre infestante, durée minimale pour que les 2 cycles asexués aient lieu. Il ne sert donc à rien de crier au paludisme le lendemain d'une piqûre de moustique.

B. Chez l'Anophèle

L'anophèle est l'hôte définitif, dans lequel se déroule le cycle sexué ou sporogonique.

En prenant son repas sanguin sur un sujet parasité, le moustique absorbe les différents stades du cycle. Les éléments asexués, trophozoïtes et schizontes, sont digérés. Seuls les gamétocytes poursuivront leur développement. La transformation des gamétocytes ingérés en gamètes mâles et femelles, formes sexuées du paludisme, se déroule ensuite dans l'estomac de l'anophèle. Il y aura ensuite fécondation des gamètes mâle et femelle, environ une heure après la piqûre (22). Il en résulte un œuf mobile, encore appelé ookinète. Cet œuf s'implante dans la paroi externe de l'estomac du moustique en 24 heures environ, s'enkyste et se transforme en oocyste. C'est dans ce dernier que s'individualisent les sporozoïtes, on parle alors de la sporogonie. L'éclatement de l'oocyste va permettre la libération des sporozoïtes mobiles, qui vont gagner préférentiellement les glandes salivaires du moustique. C'est à partir de ce réservoir, qu'ils pourront être injectés avec la salive lors de la pique infestante. Ces sporozoïtes sont les formes infestantes de la maladie. Ils peuvent survivre et rester infectants durant plus de 5 semaines.

La durée de ce cycle sporogonique varie de 10 à 40 jours selon les espèces plasmodiales et les conditions extérieures (température, hygrométrie ...)

Il est important de rappeler que toutes les piqûres par un anophèle femelle ne transmettent pas *Plasmodium* à l'Homme. En effet, pour qu'il y ait transmission de ce dernier lors du repas sanguin de l'anophèle, il faut que la longévité des femelles anophèles soit supérieure à la durée du cycle sporogonique de l'espèce plasmodiale, soit au moins 15 jours, durée

moyenne du cycle sporogonique (de la transformation des gamétocytes en forme sporozoïtes infestants dans les glandes salivaires). Tant que le parasite n'a pas atteint les glandes salivaires sous forme de sporozoïtes, il ne peut pas être transmis à l'Homme.

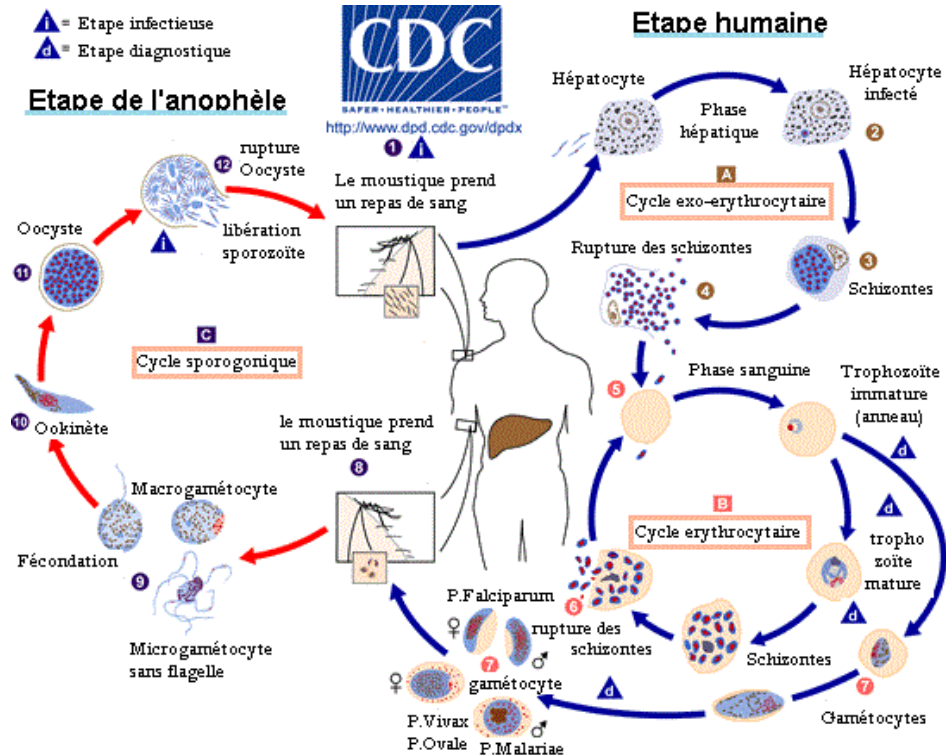


Figure 8 : Cycle de développement du parasite *Plasmodium* sp adapté du Center for Disease Control (CDC)

III. Physiopathologie

Les conséquences de l'infection palustre sur certains organes ont souvent été démontrées. En effet, des lésions histologiques multi organiques, plus ou moins marquées, ont été décrites, dues à une hyperplasie des cellules macrophagiques (10). Cependant les mécanismes physiopathologiques du paludisme ne sont pas encore totalement connus.

1. Lors d'un accès simple

A. Au niveau sanguin

Au niveau sanguin, une anémie d'installation progressive est retrouvée. Cette dernière est causée par une hémolyse qui débute lors de la phase de schizogonie érythrocytaire. Lors de cette hémolyse, l'hémoglobine est libérée en grande quantité, provoquant une surcharge rénale, une hémoglobinurie et une augmentation de la bilirubine dans le foie –par transformation de l'hémoglobine en bilirubine. De plus, le parasite utilise lui aussi cette hémoglobine pour se développer, il la transforme en pigment malarique, encore appelé hémozoïne, par précipitation dans son cytoplasme (8). Le parasite ruse car il enrobe de protéines, l'hème contenu dans l'hémoglobine qui est toxique pour lui. La libération de l'hémozoïne lors de la lyse des hématies est responsable de la fièvre observée dans les infections à *Plasmodium sp.* Lors de l'infection palustre, les plaquettes sont également touchées. En effet, elles sont séquestrées par des mécanismes encore imparfaitement connus, probablement immunologiques, entraînant une thrombopénie fréquemment observée au cours de l'accès palustre (21).

B. Au niveau de la rate

La rate a pour rôle de séquestrer et de détruire les hématies parasitées et celles sensibilisées aux antigènes plasmodiaux. Ce rôle de filtre mécanique participe au contrôle de la parasitémie mais aussi à l'aggravation de l'anémie. Néanmoins, du fait de l'hyperactivité du système monocyte-macrophage, chargé de débarrasser l'organisme du pigment malarique, hémozoïne, mais aussi des débris érythrocytaires, la rate devient peu à peu hypertrophiée, molle et congestive. Les sinus spléniques sont dilatés et encombrés de globules rouges parasités et de macrophages contenant des débris d'hématies (23). Elle est le plus souvent colorée en brun du fait de l'accumulation de l'hémozoïne. La splénomégalie est un des symptômes de l'accès palustre (21).

C. Au niveau du foie

Bien que la schizogonie exo érythrocytaire ait lieu dans le foie, elle ne produit aucune lésion inflammatoire dans ce dernier. Lors des accès simples, une hyperplasie des cellules de

Küpffer, chargées de la phagocytose des débris et des pigments, est observée, entraînant une obstruction des veines lobulaires. L'hépatomégalie est le plus souvent légère (8).

2. Lors d'un accès grave

Lors d'un accès grave, observé lors d'une infection à *P. falciparum*, certaines complications supplémentaires sont retrouvées, notamment une anémie majeure et parfois un neuropaludisme, encore appelé accès pernicieux. Ces complications majeures résultent d'un processus multifactoriel complexe faisant intervenir de nombreux mécanismes liés à l'hôte et au parasite, et notamment un phénomène mécanique, par ralentissement de la circulation dans les capillaires et un phénomène inflammatoire (24).

La séquestration parasitaire constitue un des principaux mécanismes physiopathologiques de l'accès palustre grave (Figure 9). En effet, lors d'une contamination par cette espèce plasmodiale, les hématies parasitées par des stades asexués matures (trophozoïtes âgés et schizontes) adhèrent aux cellules endothéliales des capillaires viscéraux, et notamment cérébraux de l'hôte. Ces formes matures sont donc absentes de la circulation périphérique (25). Cette cytoadhérence est notamment due à l'interaction entre des récepteurs membranaires plasmodiaux présents à la surface des hématies parasitées, et des récepteurs spécifiques des cellules endothéliales des capillaires (26). Cette cytoadhérence entraîne une séquestration des hématies mais surtout un ralentissement du flux sanguin dans les capillaires. Plus le nombre d'hématies parasitées est élevé, plus le ralentissement circulatoire est important.

Cette séquestration est de plus, amplifiée par la diminution de la déformabilité des hématies parasitées (27), leur auto-agglutination forment des microagrégats et des « rosettes », agrégats constitués d'hématies parasitées auxquelles adhèrent plusieurs hématies non parasitées (28). Tous ces phénomènes d'adhérence sont probablement causés par des protubérances, encore appelées « knobs », présentes à la surface des hématies parasitées.

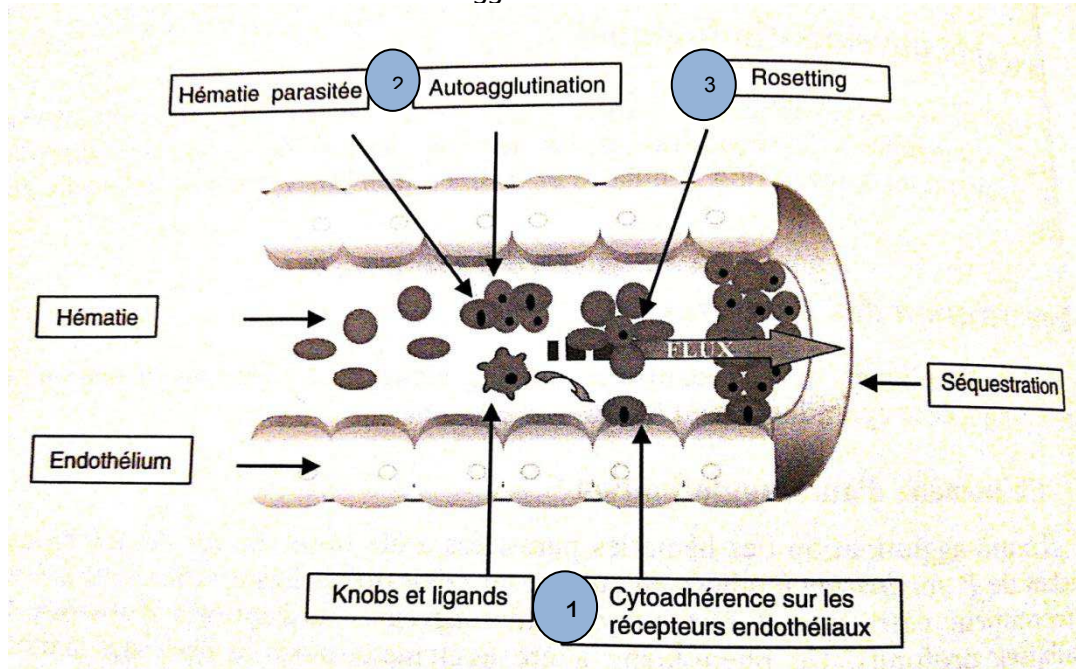


Figure 9 : Les différents mécanismes de la séquestration parasitaire de *Plasmodium falciparum* (Paludisme grave de J-M Saïssy)

La cytoadhérence et donc la séquestration des hématies parasitées permettent aux parasites d'échapper à la clairance splénique de l'hôte, et confèrent à *P. falciparum* un avantage pour sa survie, contrairement aux autres espèces (car *P. falciparum* est absent de la circulation périphérique et ne se retrouve que dans les capillaires viscéraux, contrairement aux autres espèces).

Le ralentissement circulatoire entraîne une hypoxie tissulaire. Par conséquent, le métabolisme cellulaire de glycolyse anaérobie augmente, ce qui provoque une acidose lactique et un dysfonctionnement des organes vitaux, et notamment un paludisme cérébral lorsque les globules rouges parasités sont séquestrés dans les microvaisseaux cérébraux. De plus, lorsque la parasitémie est élevée, des phénomènes d'apoptose des cellules endothéliales apparaissent, la paroi des microvaisseaux se perméabilise et des microhémorragies tissulaires apparaissent. A ce moment là, l'évolution du patient est plutôt défavorable (séquelles, décès).

Par ailleurs, les mécanismes de cytoadhérence ne peuvent expliquer à eux seuls les lésions vasculaires observées lors d'un accès palustre grave. Effectivement, un phénomène inflammatoire se met en place et s'ajoute au phénomène de ralentissement circulatoire. Des cytokines et autres médiateurs pro inflammatoires sont produits lors de l'accès grave, ce qui provoque une réaction inflammatoire tissulaire.

IV. Clinique

La symptomatologie du paludisme va varier selon l'espèce plasmodiale infectante, le terrain du patient et le délai de prise en charge. Alors que les infections à *Plasmodium non falciparum* sont plus fréquemment associées à la survenue d'accès palustre simple, l'infection à *P. falciparum* peut être à l'origine de formes graves à la mortalité élevée, comme vu précédemment dans la physiopathologie. Les accès simples comprennent la primo invasion et les accès de reviviscence schizogonique à fièvre périodique pour certaines espèces plasmodiales (24).

1. Accès palustre de primo-invasion

L'accès de primo invasion est la forme clinique qui se manifeste chez les personnes infectées pour la première fois, c'est-à-dire chez des sujets non immunisés. Les voyageurs, en règle générale, sont des sujets non immunisés et donc à risques de faire un accès de primo invasion. Il est donc nécessaire que le pharmacien d'officine soit vigilant et connaisse les symptômes de cet accès afin d'en informer les voyageurs.

Il débute par une phase d'incubation, correspondant à la phase hépatique du cycle chez l'Homme. La durée de cette phase va être variable selon l'espèce plasmodiale mise en cause, elle est d'environ 7 à 12 jours pour *P. falciparum*, et dure plus longtemps pour les autres espèces (environ 12 jours pour *P. vivax*, 15 jours pour *P. ovale*, 20 jours pour *P. malariae* et une dizaine de jours pour *P. knowlesi*). Cette phase est totalement asymptomatique et passe inaperçue chez le malade.

La phase d'invasion, quant à elle, correspond au début de la phase érythrocytaire du cycle. Lors de cette phase, le tableau clinique est peu évocateur, les signes cliniques sont aspécifiques et inconstants. En effet, elle est marquée par l'apparition d'une forte fièvre brutale, continue, constante et en plateau, car le cycle érythrocytaire est mal synchronisé et les schizontes érythrocytaires n'éclatent pas tous au même moment. Cette fièvre est souvent associée à un malaise général avec myalgies, céphalées et troubles digestifs (anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissements et parfois diarrhées). Ces symptômes sont définis « d'embarras gastrique fébrile ».

A ce stade là, des diagnostics différentiels (dengue, fièvre jaune, fièvre typhoïde, etc.) sont envisageables, mais la notion que « toute fièvre de retour d'une zone d'endémie palustre est un paludisme jusqu'à preuve du contraire » doit rester en tête et le diagnostic de paludisme doit être écarté avant toute chose.

A ce stade là, la rate et le foie ne sont pas palpables lors de l'examen clinique. Bien que le foie puisse parfois augmenter de volume et devenir un peu douloureux, surtout chez l'enfant. Une splénomégalie modérée peut cependant apparaître dans les jours qui suivent l'invasion, ce qui est un élément de bon pronostic.

Cet accès de primo invasion doit être diagnostiqué et pris en charge très rapidement car il peut évoluer vers un accès pernicieux en seulement quelques heures dans le cas de *P. falciparum*.

En 2016, 85,9% des cas de paludisme d'importation étaient des accès simples (6).

2. Accès palustre simple à fièvre périodique

L'accès palustre se traduit par une série d'épisodes fébriles, suivant une triade classique « frissons, chaleur, sueurs » qui survient toutes les 24, 48 ou 72 heures selon l'espèce, suivi de période sans fièvre.

Ce type d'épisodes représente le symptôme clinique typique et évocateur du paludisme à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. Le tableau est beaucoup moins typique avec *P. falciparum*. Il fait suite à un accès de primo invasion non traité, mais peut aussi survenir longtemps après le premier épisode fébrile (accès de reviviscence à partir des formes dormantes, hypnozoïtes pour *P. vivax* et *P. ovale* ou accès tardifs pour *P. malariae*). Il est à noter que le stade hépatique en sommeil, avec des hypnozoïtes, pour *P. vivax* et *P. ovale* ne provoque aucune manifestation clinique (13).

Une phase prodromique précède souvent l'accès, elle se caractérise par une lassitude et des troubles digestifs. L'épisode commence en général le soir et se déroule de la manière suivante :

- Frissons violents pendant environ une heure. Le patient tremble, est agité et se couvre alors que sa température atteint ou dépasse les 39°C.

- Puis chaleur avec fièvre pouvant dépasser les 40°C pendant 3 à 4 heures. La peau du malade est sèche et brûlante. Cette phase peut s'accompagner de céphalées, de vomissements et de douleurs abdominales.
- Enfin des sueurs abondantes et soudaines, avec l'émission d'urines foncées pendant 2 à 4 heures. La fièvre chute rapidement avec parfois même une phase d'hypothermie. Cette phase se termine par une sensation de bien être et d'euphorie.

Cet épisode dure environ 8 à 12 heures et correspond à la schizogonie érythrocytaire. La fièvre devient périodique du fait de l'éclatement synchrone des corps en rosace et est due à la libération de l'hémozoïne par les érythrocytes parasités. Les intervalles entre les accès sont déterminés par la durée du cycle érythrocytaire de l'espèce impliquée (Figure 10) :

- Périodicité de 24 heures pour *Plasmodium knowlesi*, provoquant une fièvre quotidienne.
- Schizogonie de 48 heures, dans ce cas, un jour d'apyrexie sépare les pics thermiques. On parle de fièvre tierce. La fièvre est généralement régulière et bénigne pour *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, et irrégulière et maligne pour *Plasmodium falciparum*.
- Périodicité de 72 heures, pour *Plasmodium malariae*, provoquant une fièvre quarte. Dans ce cas, il y a une alternance entre pic fébrile durant 24 heures et apyrexie pendant 48 heures.

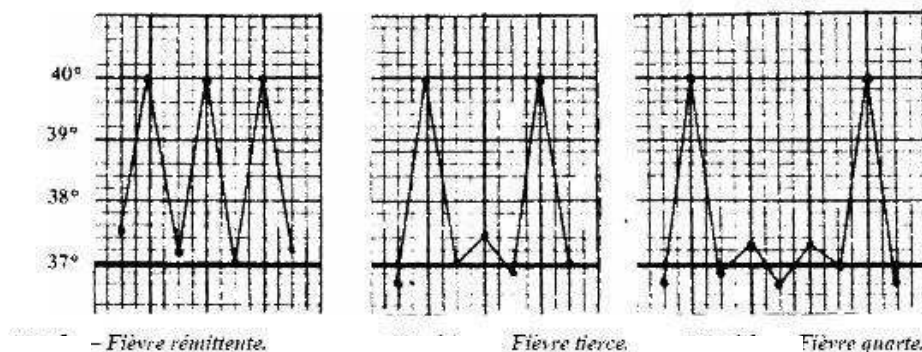


Figure 10 : Périodicité des fièvres selon les différentes espèces plasmodiales (source Sémiologie médicale en médecine clinique 2007)

Ces répétitions d'accès thermiques s'accompagnent d'une splénomégalie et d'une anémie progressivement croissante, quelle que soit l'espèce en cause, pouvant à terme avoir des conséquences graves notamment chez les enfants.

Dans le cas de *P. vivax* et *P. ovale*, les rechutes sont similaires au premier épisode au niveau clinique malgré un début plus brutal et l'absence de fièvre irrégulière présente lors de la période d'invasion. Ces accès sont cependant plus courts et moins sévères. Du fait de la

présence d'hypnozoïtes, la reviviscence est possible de un à huit mois après la primo invasion et jusque dans les 2 à 5 ans suivant l'infection. De même, des rechutes sont possibles chez *P. malariae*, jusqu'à 10 à 20 ans après la primo infection, mais ces rechutes ne sont pas dues au réveil des hypnozoïtes, formes absentes chez cette espèce. En revanche, il n'y a pas de rechutes chez *P. falciparum*.

Sous traitement, l'évolution est presque toujours favorable en deux à trois jours pour les infections à *P. ovale*, *P. vivax* et *P. malariae*.

3. Accès grave

Le paludisme grave peut causer un dysfonctionnement des organes vitaux et la mort. Presque tous les décès dus au paludisme grave sont imputables à des infections à *P. falciparum*, quelques cas sont décrits pour *P. vivax* et *P. knowlesi* (29). Cet accès grave peut survenir à tout moment de l'évolution d'un épisode non traité. C'est pourquoi, la connaissance des critères cliniques et biologiques de gravité du paludisme est indispensable pour adopter la bonne conduite d'urgence (Figure 11).

Pronostic	Critères de gravité	Fréquence
+++	Défaillance neurologique incluant : obnubilation, confusion, somnolence, prostration ; coma avec score de Glasgow < 11 ; convulsion(s)	+++
+++	Défaillance respiratoire incluant : si ventilation mécanique ou ventilation non invasive, PaO ₂ /FIO ₂ < 300 mmHg ; si non ventilé, PaO ₂ < 60 mmHg et/ou SpO ₂ < 92 % en air ambiant et/ou fréquence respiratoire > 30/min ; signes radiologiques, images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	Défaillance cardio-circulatoire incluant : pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire (< 70 mmHg chez l'enfant de moins de 1 an) ; patient nécessitant des vasopresseurs (noradrénaline ou adrénaline) et lactate > 2 mmol/L	++
++	Hémorragie : définition clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/L	+++
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dL, hématocrite < 20 %	+
+	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/L	+
+++	Acidose : bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/L)	++
+++	Toute hyperlactatémie > 2 mmol/L (a fortiori si lactate plasmatique > 5 mmol/L)	++
+	Hyperparasitémie : dès que parasitémie > 4 %	+++
++	Insuffisance rénale : créatininémie > 265 µmol/L ou urée > 20 mmol/L	+++

Pour l'adulte, en présence de Plasmodium vivax : mêmes critères sans parasitémie supérieure à 4 % (car rarement supérieure à 2 %), anémie et ictère fréquents, quelques cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë, rareté de l'atteinte neurologique et de l'acidose. En cas de Plasmodium knowlesi : mêmes critères mais hyperparasitémie dès que supérieure à 2 %, atteintes hépatique et rénale fréquentes, atteinte neurologique très rare.

Figure 11 : Critères du paludisme grave à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte (source Groupe recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)) mise à jour 2017 des recommandations pour la pratique clinique (RPC) 2007

L'OMS a défini le paludisme grave comme « la présence de formes asexuées de *Plasmodium falciparum* dans le sang associé à un ou plusieurs critères cliniques ou biologiques ».

Le paludisme grave peut se manifester par différentes atteintes organiques dont la plus redoutable est l'atteinte cérébrale.

Le neuropaludisme, encore appelé accès perniciosus, caractérise l'accès palustre à tropisme cérébral dû à *P. falciparum*, qui réalise sa schizogonie dans les capillaires intracérébraux. En pratique, il faut garder en tête que : « tout malade présentant une atteinte de la conscience ou tout autre signe de dysfonctionnement cérébral au retour d'une zone d'endémie palustre doit être traité en urgence comme un neuropaludisme ».

L'accès perniciosus débute, soit de façon progressive, par une phase de fièvre irrégulière accompagnée d'un syndrome algique diffus et des troubles digestifs, soit de façon brutale avec la triade symptomatique : fièvre, coma, convulsions, à laquelle s'ajoute très fréquemment une détresse respiratoire.

Puis lors de la phase d'état, le tableau de l'accès perniciosus se complète, associant une fièvre le plus souvent très élevée, des troubles neurologiques (troubles de la conscience, convulsions et troubles du tonus) et des manifestations viscérales (splénomégalie, hépatomégalie, ictère, hypoglycémie, anémie grave, détresse respiratoire, œdème pulmonaire, insuffisance rénale aiguë et saignements anormaux associés à troubles de la coagulation). Toutes ces atteintes multiviscérales montrent la gravité des complications liées à une infection par *P. falciparum*, et donc la nécessité d'une prise en charge précoce.

En l'absence de traitement, le paludisme grave est mortel en deux ou trois jours. Néanmoins, même avec une prise en charge adaptée, la mortalité reste lourde (10 à 30 %). La guérison se fait le plus souvent sans séquelles chez l'adulte sauf chez l'enfant (10). En 2016, 12,6% des cas de paludisme d'importation étaient des accès graves (6).

4. Formes cliniques particulières

Certaines populations sont plus sensibles que d'autres, comme les enfants et les femmes enceintes. En effet, chez les enfants, les signes de gravité les plus importants sont d'ordres neurologiques (convulsions et troubles de la conscience). Les symptômes du paludisme chez les enfants peuvent être trompeurs (inconstance de la fièvre, troubles digestifs

dominant le tableau clinique, etc.). En cas de grossesse, le paludisme a des conséquences à la fois sur la mère et le fœtus (avortement spontané ou accouchement prématuré, petit poids de naissance (24)). Il convient donc de traiter en urgence tout accès palustre chez une femme enceinte.

V. Diagnostic

1. Interrogatoire, signes d'orientation clinique et biologique :

Le diagnostic du paludisme est un diagnostic d'urgence. En effet, en cas d'infection à *P. falciparum*, la maladie peut évoluer en quelques heures vers un paludisme grave, d'évolution mortelle en l'absence de prise en charge adaptée. C'est pourquoi, il faut toujours garder en tête la notion suivante : « toute fièvre au retour d'une zone d'endémie palustre est un paludisme jusqu'à preuve du contraire ». Face à une suspicion d'accès palustre, il est nécessaire de rechercher immédiatement des signes cliniques de gravité, notamment neurologiques, car la présence d'un signe neurologique, quel qu'il soit, impose l'hospitalisation en urgence du malade.

Comme vu précédemment, au début de l'invasion, le tableau clinique de l'infection palustre n'est pas spécifique. Il est donc très important de rechercher, en premier lieu, lors de l'interrogatoire la notion de voyage en zone impaludée.

Lors de la délivrance de la chimioprophylaxie et la prévention individuelle (répulsifs, moustiquaires), le pharmacien d'officine doit rappeler au patient que les signes cliniques, peu évocateurs au début de l'infection, ne surviennent que quelques semaines voire quelques mois après la piqûre infestante. Il est donc très important de rappeler au patient de consulter le médecin devant tout tableau fébrile et de lui signaler un voyage récent en zone impaludée.

Au niveau biologique, une thrombopénie, c'est-à-dire un taux de plaquettes sanguines inférieur à $150\,000/\text{mm}^3$, est presque toujours observée, et apparaît très rapidement au cours de l'infection palustre. Elle est d'intensité variable mais peut parfois être très sévère. C'est un très bon signe d'orientation.

Une anémie hémolytique d'intensité variable peut également être retrouvée sur un bilan sanguin, mais elle est plus rare au début d'un accès de primo-invasion.

2. Diagnostic biologique direct

Le diagnostic biologique direct d'un accès palustre est réalisé sur le sang circulant. C'est un diagnostic d'urgence qui s'appuie sur la mise en évidence des formes sanguines du *Plasmodium*. Les résultats des analyses doivent être rendus par le biologiste dans un délai de quatre heures après le prélèvement (et un délai maximum de deux heures entre la réception du prélèvement et les résultats), quelque soit le moment de la journée (30). Le retard du diagnostic constitue un des facteurs de risque de survenue des accès palustres graves.

A. Prélèvement

Le prélèvement doit être effectué le plus tôt possible. Deux tubes de sang périphérique sont prélevés par ponction veineuse sur un tube avec un anticoagulant (EDTA) et adressés en urgence au laboratoire (19).

En zone d'endémie, il est possible de recueillir une à deux gouttes de sang par piqûre au doigt, au lobe de l'oreille ou au talon, chez l'enfant, et d'effectuer immédiatement les étalements pour le frottis sanguin et la goutte épaisse.

B. Techniques de référence

Les techniques de référence permettent la recherche directe par examen microscopique. Cependant, seul le frottis sanguin mince permet l'identification des parasites. Elles sont utilisées en première intention. Dans un premier temps, il est important de voir s'il y a des érythrocytes infectés par *Plasmodium*, et si oui, savoir de quelle espèce il s'agit et quel(s) stade(s) parasitaire(s) est/sont présent(s). *Plasmodium falciparum* est la plus dangereuse des espèces et le risque d'aggravation rapide d'un accès simple en neuropaludisme est très élevé, il convient donc d'avoir des techniques de diagnostic capables de le détecter en premier lieu.

a. Frottis sanguin mince

En premier lieu, un frottis mince est réalisé. Il permet à la fois de détecter la présence du parasite, d'identifier la ou les espèce(s) de *Plasmodium* présente(s) et de quantifier la

parasitémie (19). La lame est colorée au May Grünwald Giemsa (MGG). Les parasites, retrouvés à l'intérieur des hématies, se colorent en rouge (noyau) et en bleu (cytoplasme). Cette coloration permet de mettre en évidence les granulations de Schüffner et les tâches de Maurer, spécifiques d'espèces (30). Cette technique ne provoque pas d'hémolyse, ce qui facilite le diagnostic d'espèce. Cependant, la quantité de sang examinée étant faible, les résultats peuvent être faussés en cas de parasitémie faible. La parasitémie est mesurée en pourcentage d'hématies parasitées sur le nombre total d'hématies observées, sa quantification est obligatoire pour *P. falciparum* et est un marqueur du risque d'évolution rapide vers un accès grave et des dysfonctionnements organiques.

b. Goutte épaisse

La réalisation d'une goutte épaisse est réalisée en parallèle du frottis sanguin. Cette technique de microconcentration sur lame est plus longue à réaliser et plus délicate. Elle permet d'augmenter la quantité de sang examinée par un facteur de 20 à 30, ce qui améliore la sensibilité analytique de l'examen lorsque la parasitémie est faible. Cependant, cette technique provoque une hémolyse, ce qui ne permet pas un diagnostic d'espèces.

La présence de formes asexuées de *Plasmodium* à l'examen direct du sang au microscope après coloration signe un diagnostic formel de paludisme.

C. Autres techniques

Le QBC Malaria test® (*Quantitative Buffy Coat*) est une autre technique de concentration qui colore à l'acridine orange l'acide désoxyribonucléique (ADN) des plasmodies. Cette technique est rapide et facile à réaliser mais elle est onéreuse et elle ne permet pas le diagnostic d'espèce.

La recherche de protéines plasmodiales dans le sang par immunochromatographie (ICG) correspond aux tests de diagnostic rapide (TDR) (31). Cette technique est peu coûteuse et rapide à réaliser. Ces TDR détectent qualitativement des antigènes plasmodiaux protéiques qui peuvent être synthétisés soit par une seule espèce, soit par plusieurs espèces. Par exemple, les protéines riches en histidine sont produites par les stades sanguins de *Plasmodium falciparum*, c'est pourquoi le TDR spécifique de cette espèce met en évidence l'HRP-2 (*Histidin Rich Protein-2*). D'autres tests détectent des protéines communes aux cinq

espèces plasmodiales pathogènes chez l'Homme comme la pLDH (*Plasmodium lactate déshydrogénase*) et l'aldolase plasmodiale.

En France, d'après la conférence de consensus de 2007, le TDR est une technique complémentaire des techniques microscopiques. Il permet de discriminer en premier lieu une infection liée à *P. falciparum*. Dans ce cas, il doit impérativement, détecter la protéine PfHRP2 et, en général, au moins une autre protéine commune aux cinq espèces.

L'amplification génique représente la technique la plus sensible et la plus spécifique pour la recherche du paludisme. Cependant, les délais pour les résultats sont trop longs pour que cette technique soit utilisée dans le diagnostic d'urgence. La PCR (*Polymerase Chain Reaction*) permet de détecter l'ADN plasmodial. Elle est utile en cas de faible parasitémie et permet de plus le diagnostic d'espèces. Par ailleurs, une technique plus récente et plus rapide à mettre en place, la technique LAMP (*Loop Mediated isothermal Amplification*), permet aussi de détecter la présence d'hématozoaires du genre *Plasmodium* dans le sang, mais ne peut pas préciser l'espèce plasmodiale. Il faut donc la compléter avec une méthode permettant le diagnostic d'espèce et la quantification de la parasitémie.

En conclusion, pour le diagnostic d'urgence du paludisme, il convient en premier lieu d'effectuer un frottis mince et d'y associer une technique sensible (Goutte épaisse, QBC Malaria Test® ou technique de biologie moléculaire à réponse rapide (type LAMP)) (Figure 12). Le TDR n'est réalisé qu'en deuxième intention.

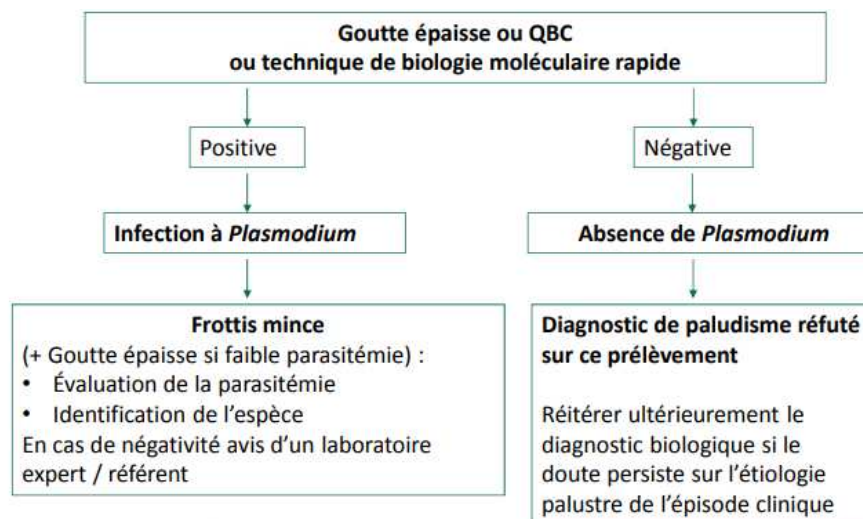


Figure 12 : Conduite à tenir pour le diagnostic biologique du paludisme (Source SPILF Mise à jour 2017 des RPC 2007)

Les traitements curatifs ne seront pas abordés dans cette thèse car ils ne sont que très rarement rencontrés à l'officine. En effet, lors d'un diagnostic d'infection palustre, la personne est amenée à consulter à l'hôpital, bien que les traitements ambulatoires soient envisageables dans certains cas, à l'exception des femmes enceintes et des enfants. Il s'agit de traitements d'urgence. Les modalités de prise en charge et les différents traitements utilisables sont détaillés dans le compte rendu de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) (30). Ces traitements se sont adaptés au fur et à mesure des années au vue des résistances développés par les plasmodies, et sont variables en fonction de l'espèce plasmodiale.

VI. Prévention

Des mesures de prévention individuelle sont indispensables pour se protéger contre le paludisme. Cependant il est important de garder à l'esprit qu'aucun moyen préventif n'est efficace à 100%. En cas de voyage dans une zone à haut risque de transmission de paludisme, il est important d'associer une protection personnelle anti-vectorielle (PPAV), c'est-à-dire une protection contre les piqûres de moustiques, à une chimioprophylaxie antipaludique (CPAP) adaptée.

De plus, le voyageur doit avoir en tête quelques notions avant de se rendre en zone à risque de paludisme :

- Etre informer du risque de contracter le paludisme, connaitre les principaux symptômes et savoir que la maladie se déclare après une période d'incubation de quelques jours à quelques semaines.
- Eviter les piqûres de moustiques, d'où l'importance de la protection personnelle anti-vectorielle
- Prendre une chimioprophylaxie antipaludique adaptée à la zone géographique visitée et aux conditions du voyage, si nécessaire
- Consulter en cas de fièvre inexplicquée survenant dans les semaines-mois qui suivent le retour de la zone à risque pour établir un diagnostic et mettre en place un traitement adapté le plus tôt possible si nécessaire.

Le pharmacien d'officine est un acteur clé dans la prévention du paludisme. En effet, il a un rôle à jouer, tant dans les conseils à associer à la délivrance d'une chimioprophylaxie qu'à la protection individuelle anti-vectorielle.

1. Chimioprophylaxie antipaludique (CPAP)

La chimioprophylaxie est un traitement préventif contre le paludisme, basé sur la prise d'un médicament, qui vise à prévenir la maladie.

Avant le départ dans un pays en zone d'endémie, une consultation médicale est nécessaire, car ces antipaludiques ne sont délivrés que sur prescription d'un médecin et le choix de la molécule doit être discuté et personnalisé.

L'objectif de cette chimioprophylaxie est de prévenir les accès de primo invasion de toutes les espèces de *Plasmodium* mais surtout, de prévenir les risques d'infections à *P. falciparum* du fait de sa plus grande fréquence et de sa gravité potentielle. Cependant, même bien prise et bien adaptée, elle n'empêche ni l'infestation ni les rechutes tardives dues à *P. vivax* et *P. ovale*. Les mesures de protection anti-vectorielle physiques et chimiques doivent donc être respectées (2). Ces recommandations s'adressent spécifiquement aux voyageurs, non aux résidents.

Des recommandations officielles sont élaborées par l'institut de veille sanitaire (InVS), publiées et réactualisées chaque année dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH). Elles servent de référence pour la prescription d'une chimioprophylaxie individuelle aux voyageurs.

Auparavant, les pays étaient regroupés en zones en fonction de leur résistance à la chloroquine et la prescription des chimioprophylaxies se faisait en fonction de celles-ci. En effet, la chloroquine est la molécule la plus ancienne. Elle est rapidement devenue l'antipaludique de référence du fait de son efficacité, de sa rapidité d'action et de son prix. Cependant, son utilisation à grande échelle a fait émerger des résistances dans la quasi-totalité des zones d'endémies. Maintenant cette classification est caduque du fait de l'émergence de résistance propre à certains pays, et la pertinence d'une chimioprophylaxie repose sur une analyse détaillée des caractéristiques du voyage et du profil du voyageur (32). Les recommandations sont présentées sous la forme d'un tableau par classement alphabétique de chaque pays à risque, dans le BEH (2).

La chimioprophylaxie va dépendre, selon le BEH (2) :

- Des zones visitées (présence ou non de résistance aux médicaments antipaludiques)
- De la saison à laquelle s'effectue le voyage. En effet le risque de transmission est plus élevé en saison des pluies.
- De la durée et des conditions du séjour, et notamment de la nature urbaine ou rurale de l'hébergement.
- De l'intensité de la transmission
- De l'âge et du poids du voyageur
- Des antécédents médicaux personnels
- Des contre indications médicales
- D'une possible interaction avec d'autres médicaments
- D'une précédente intolérance à un antipaludique
- D'une grossesse en cours ou envisagée
- De l'évaluation de l'observance en fonction des modalités de prise
- Des capacités financières du voyageur

Il n'existe pas de schéma prophylactique idéal mais à partir de l'ensemble de ces éléments, le prescripteur pourra choisir la prophylaxie la plus adaptée à chaque voyageur.

Si le voyage s'effectue en zone de faible risque palustre, le rapport bénéfice-risque n'est pas en faveur d'une prescription, dans ce cas, il n'y a pas de chimioprophylaxie prescrite, à condition que le voyageur respecte scrupuleusement les mesures de protection individuelle anti-vectorielle.

Dans le cas de courts séjours en zone de transmission, c'est-à-dire inférieurs à 7 jours (durée minimum d'incubation du paludisme à *P. falciparum*), la chimioprophylaxie n'est pas indispensable, à condition de respecter scrupuleusement les règles de protection anti moustiques.

Si un séjour dans une zone à risque de transmission doit avoir lieu durant un séjour en zone non endémique, une chimioprophylaxie est nécessaire pour cette période là seulement, elle doit être débutée seulement le jour de l'arrivée dans la zone à risque. Dans cette situation, l'association Atovaquone-Proguanil est particulièrement adaptée car il n'y a que sept jours de traitement supplémentaires après la sortie de la zone à risque.

Dans le cas des séjours prolongés et l'expatriation, la chimioprophylaxie doit être maintenue le plus longtemps possible lorsqu'elle est indiquée. Au-delà de trois à six mois, il est

conseillé aux voyageurs et expatriés de faire le point, auprès d'une source médicale fiable, sur l'intérêt de poursuivre une chimioprophylaxie, selon le type de séjour et la zone visitée (30).

Quelque soit le médicament antipaludique prescrit, il ne peut être délivré que sur ordonnance, il y a donc forcément un passage du voyageur par une officine. Le pharmacien doit donc actualisées ses connaissances sur le paludisme afin d'adapter ses conseils à chaque délivrance.

En fonction de la destination et de l'espèce plasmodiale cible, cinq schémas prophylactiques sont recommandés :

- En ce qui concerne la prévention du paludisme à *P. falciparum*, trois principes actifs seuls ou en association dominant les indications. Il s'agit de la doxycycline, la méfloquine et l'association atovaquone-proguanil. L'efficacité de ces trois médicaments antipaludiques est élevée et comparable (2). C'est pourquoi, en pratique, le choix de la chimioprophylaxie est adapté à chaque voyageur (âge, budget, tolérance, simplicité du schéma d'administration).
- L'association chloroquine-proguanil n'est utilisée qu'en cas de contre indications aux trois principaux antipaludiques cités précédemment, avec une efficacité limitée et en Afrique subsaharienne uniquement.
- De même, la chloroquine est réservée aux rares indications de CPAP dans la zone Amérique tropicale/Caraïbes, car il n'y a pas de résistances dans ces zones (2).

Le traitement commence la plupart du temps la veille du départ, car la prophylaxie doit être efficace dès l'arrivée en zone de transmission, et perdure pendant la durée du séjour. De plus, la prophylaxie doit être poursuivie lors de la sortie de la zone impaludée, pour permettre de couvrir la période d'épuisement des cycles parasites intrahépatiques, susceptibles de laisser s'échapper des parasites vers les hématies. La prise s'effectue de préférence au cours du repas, pour limiter les effets indésirables (33).

A. Doxycycline

La Doxycycline est retrouvée en pharmacie sous le nom de Doxypalu®, en comprimés de 50 ou 100 mg.

La doxycycline est un antibiotique de la famille des tétracyclines qui inhibe la synthèse des protéines par le parasite et altère la membrane cytoplasmique des *Plasmodium*, c'est donc un schizonticide sanguin. Elle a une activité limitée aux formes sanguines des hématozoaires (34).

La posologie chez l'adulte ou les personnes de plus de 40 kg est de 100 mg par jour. Pour les enfants de moins de 40 kg, la posologie est de 1 comprimé de 50 mg par jour (2).

Les principaux effets indésirables sont d'origine digestive (vomissements, diarrhées, candidoses digestives et ulcérations œsophagiennes), cutanée (rash, photosensibilisation), et une atteinte possible des dents (dyschromie ou hypoplasie de l'émail). Afin de limiter ces effets indésirables, le pharmacien doit conseiller, lors de la délivrance, de prendre la doxycycline pendant le repas du soir avec un grand verre d'eau, en position debout et au moins une heure avant le coucher. De plus, il est conseillé d'éviter l'exposition au soleil pendant le traitement et trois jours après l'arrêt de ce dernier, d'utiliser une protection solaire adaptée, et de prendre la prophylaxie le soir du fait de la photosensibilisation.

La doxycycline est contre indiquée lors de la grossesse (déconseillée pendant le premier trimestre et contre indiquée à partir du deuxième trimestre) car elle gêne la calcification du squelette chez le fœtus (35) et peut provoquer une hypoplasie irréversible de l'émail dentaire et est également contre indiquée chez l'enfant de moins de huit ans (36).

Le pharmacien d'officine doit vérifier que le patient ne prend pas d'anticoagulants oraux, car l'association de ces deux médicaments peut conduire à une augmentation de l'effet de l'anticoagulant et donc du risque hémorragique. Dans ce cas, la posologie de l'anticoagulant doit être adaptée et une surveillance plus fréquente de l'INR (International Normalised Ratio) (marqueur permettant de surveiller certains facteurs sanguins impliqués dans la coagulation) doit être effectuée.

La doxycycline est à commencer la veille au soir du départ, puis pendant le séjour et se poursuit 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme. L'observance journalière est impérative compte tenu de la demi-vie courte de la molécule (16 à 22 h).

B. Atovaquone-Proguanil

L'association atovaquone-proguanil est disponible en pharmacie sous le nom de Malarone®, en dosage pédiatrique (62,5 mg d'atovaquone/25 mg de proguanil) ou en dosage adulte (250 mg/100 mg). Le nombre de comprimés pédiatriques varient selon le poids des enfants (Tableau I). Il est à noter qu'il existe maintenant un générique, atovaquone-proguanil, et que son prix de vente est nettement inférieur au princeps.

L'atovaquone-proguanil inhibe la synthèse de l'ADN du *Plasmodium* et la synthèse de l'ATP (Adénosine Tri Phosphate) et donc de l'énergie nécessaire au parasite.

Afin d'assurer une meilleure absorption, le comprimé est à prendre au cours du repas riche en graisses ou avec un produit laitier, à heure fixe (37).

Tableau I : Posologie de la Malarone® chez les enfants et les adultes en fonction du poids.

Posologie	
Malarone®	Pour les enfants, comprimés pédiatriques ((62,5 mg/25 mg) <ul style="list-style-type: none"> - De 11 à 21 kg : 1 comprimé/jour - De 21 à 31 kg : 2 comprimés/jour - De 31 à 40 kg : 3 comprimés/jour
	La forme pédiatrique peut être utilisée hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour les enfants de 5 à 10 kg en coupant les comprimés. Cependant, les comprimés n'étant pas sécables, cette utilisation nécessite la réalisation de gélules en pharmacie et donc une préparation magistrale (2). >40 kg : 1 comprimé adulte/jour (250 mg/100 mg)

L'atovaquone-proguanil peut être utilisée chez la femme enceinte, à tous les trimestres de la grossesse, si nécessaire, après avoir regardé la balance bénéfices-risques.

La prise est à débiter la veille du départ ou le jour d'arrivée en zone d'endémie, et doit être poursuivi pendant le séjour et une semaine après avoir quitté la zone à risque de

transmission du paludisme (du fait d'une action sur les formes intrahépatiques de *P. falciparum*). Auparavant, la durée d'administration de cette prophylaxie était limitée à 3 mois consécutifs, mais cette restriction a été levée.

De même que pour la doxycycline, il est important de faire attention à l'interaction possible avec les anticoagulants oraux.

C. Méfloquine

La méfloquine est disponible en pharmacie sous le nom de Lariam®, en comprimés de 250 mg. Le comprimé de méfloquine est quadri sécable, ce qui permet d'adapter le schéma posologique chez l'enfant de plus de 15 kg (Tableau II).

La méfloquine exerce une action schizonticide sur les formes intra-érythrocytaires des *Plasmodium* (38). Elle agit de façon similaire à la chloroquine, en inhibant la digestion de l'hémoglobine dans la vacuole du parasite.

Tableau II : Posologie du Lariam® chez les enfants et les adultes en fonction du poids.

	Posologie
Lariam®	Enfants : 5 mg/kg/semaine
	<ul style="list-style-type: none"> - De 15 à 19 kg : $\frac{1}{4}$ de comprimé par semaine - De 19 à 30 kg : $\frac{1}{2}$ comprimé par semaine - De 30 à 45 kg : $\frac{3}{4}$ de comprimé par semaine <p>>45 kg : 1 comprimé une fois par semaine au cours d'un repas</p>

En France, la méfloquine ne possède pas d'AMM en chimioprophylaxie pour les enfants de moins de 15 kg, cependant l'OMS autorise son utilisation à partir de 5 kg (2).

La méfloquine peut être utilisée chez la femme enceinte, à tous les trimestres, mais seulement en cas de séjour inévitable dans les zones à risque.

Cette prophylaxie est à débiter au moins 10 jours avant le départ puis à poursuivre pendant le séjour et jusqu'à trois semaines après avoir quitté la zone d'endémie. Le délai de 10 jours avant l'exposition au risque permet d'évaluer l'absence d'effets secondaires, et notamment

les troubles psychiques, lors de la deuxième prise, soit 3 jours avant l'entrée dans la zone à risque, pour les sujets n'ayant jamais pris de méfloquine. Cependant, les sujets ayant déjà utilisés cette prophylaxie et l'ayant supportée ne sont pas obligés de respecter ce délai.

Les contre indications à la méfloquine sont les antécédents de convulsions, de dépression et les troubles psychiatriques (39).

L'apparition de troubles neuropsychiques, même mineurs (anxiété aiguë, paranoïa, syndrome dépressif, agitation, confusion, idées suicidaires, hallucinations, troubles du sommeil, céphalées, vertiges), doit conduire à l'arrêt de la chimioprophylaxie et à une consultation médicale afin d'adapter une nouvelle prophylaxie. Le voyageur doit être informé de la survenue possible de ces effets indésirables, mais aussi que ces derniers peuvent survenir jusqu'à plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

Du fait de ces effets indésirables potentiellement graves, la méfloquine ne doit être envisagée dans la chimioprophylaxie du paludisme qu'en dernière intention. L'atovaquone-proguanil et la doxycycline sont globalement mieux tolérés. Ces trois molécules antipaludiques, vues précédemment, sont les chimioprophylaxies les plus fréquemment utilisées, il convient donc au pharmacien d'officine de les connaître parfaitement et de pouvoir donner les conseils adaptés, lors de la délivrance (Tableau III).

Tableau III : Tableau récapitulatif, chez l'adulte, des 3 chimioprophylaxie les plus utilisées

	Doxycycline	Atovaquone-Proguanil	Méfloquine
Plan de prise et conseils associés	1 comprimé/jour A prendre le soir, au cours du repas, avec un grand verre d'eau, et à au moins 1 h du coucher. Eviter l'exposition au soleil et utiliser une protection solaire adaptée.	1 comprimé/jour A prendre au repas riche en graisses ou avec un produit laitier, à heure fixe.	1 comprimé/semaine A prendre au cours du repas.
Schéma d'administration	A débiter la veille du départ puis pendant le séjour et jusqu'à 4 semaines après le retour de la zone d'endémie.	A débiter la veille du départ, puis pendant le séjour et dans la semaine qui suit le retour de la zone d'endémie.	A débiter 10 jours avant le départ, puis pendant le séjour et jusqu'à 3 semaines après le retour de la zone d'endémie.
Contre-indications	Enfant de moins de 8 ans et grossesse.	Précaution si traitement par anticoagulants oraux.	Troubles psychiatriques Antécédents de convulsions

Les deux médicaments prophylactiques suivants sont décrits à titre indicatif car ils ne sont que très rarement prescrits, hors cas exceptionnels.

D. Chloroquine

La chloroquine est disponible en pharmacie sous le nom de Nivaquine®, soit en comprimé de 100 mg soit en sirop de 25 mg/5mL.

Son utilisation est de plus en plus restreinte du fait de l'émergence de résistance dans la quasi-totalité des zones d'endémie.

Cette molécule traverse la membrane de l'érythrocyte puis celle du *Plasmodium* et s'accumule dans la vacuole nutritive du parasite, en suivant le gradient de pH, empêchant la cristallisation de l'hème en hémotoxine, processus qui protège normalement le parasite de la toxicité de l'hème. La chloroquine est inactive sur les formes intrahépatiques de *Plasmodium*.

La posologie est d'un comprimé de 100 mg par jour pour les personnes de plus de 45 kg. Il est préférable de prendre la chloroquine à la fin du repas pour limiter les nausées et les vomissements et de le prendre le matin ou le midi afin de prévenir la survenue de troubles du sommeil (40). Chez les enfants, la posologie est de 1,7 mg/kg/jour.

Elle ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte ou allaitante sauf en l'absence d'alternative plus sûre. Chez les femmes en âge de procréer, il est préférable d'avoir une contraception efficace durant le traitement et jusqu'à 8 mois après l'arrêt du traitement.

La chloroquine est à débiter le jour du départ, et à poursuivre durant le séjour puis 4 semaines après avoir quitté la zone d'endémie.

Cette molécule est contre indiquée en cas de rétinopathie, c'est pourquoi un bilan ophtalmologique est nécessaire avant le départ pour les traitements au long cours. En effet, un traitement au long cours à fortes doses par cette molécule risque d'entraîner une accumulation de la chloroquine dans la rétine et entraîner des troubles visuels irréversibles (41).

E. Chloroquine-Proguanil

Cette association chloroquine-proguanil est à réserver aux très rares situations de contre-indications aux trois principaux antipaludiques vus précédemment, en informant le voyageur de son efficacité limitée.

Il existe deux schémas d'administration possible pour le voyageur de plus de 50 kg :

- Soit une association fixe, avec la Savarine®, contenant 100 mg de chloroquine et 200 mg de proguanil. Dans ce cas, la posologie est d'un comprimé par jour.
- Soit la prise d'un comprimé de Nivaquine® (100 mg de chloroquine) associé à deux comprimés de Paludrine® (100 mg de proguanil) en une prise par jour (2).

La prise de l'un ou l'autre des médicaments doit se faire à la fin du repas et à heure fixe.

Cette chimioprophylaxie ne doit pas être utilisée pendant la grossesse et l'allaitement sauf en l'absence d'alternative plus sûre, et ne peut être utilisée qu'à partir de 15 ans.

Elle est à débiter au moins 24h avant le départ, et à poursuivre pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone à risque de transmission du paludisme.

Les effets indésirables sont principalement des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, aphtes) ou cutanés (rash) (42).

De même que pour l'association atovaquone-proguanil, il est important de faire attention à l'interaction possible avec les anticoagulants oraux.

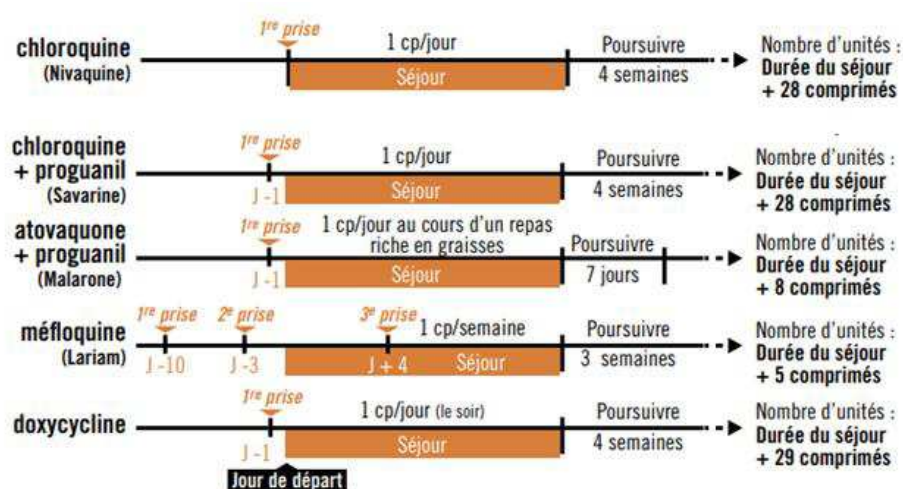


Figure 13 : Récapitulatif sur le schéma de prise des différentes chimioprophylaxies antipaludiques (Source Le Moniteur des Pharmacies – n°3231 – Juin 2018)

Aucune chimioprophylaxie n'est efficace à 100%. C'est pourquoi, il convient au pharmacien de rappeler au patient de consulter à la survenue d'une fièvre au retour d'une zone d'endémie, même après une bonne observance chimioprophylaxique.

De plus, le pharmacien a un rôle clé à jouer dans les conseils à délivrer au patient :

- Il doit insister sur le fait de prendre sa chimioprophylaxie même si le patient a l'impression qu'il s'est bien protégé au cours du voyage et qu'il ne s'est pas fait piquer par des moustiques.
- Il doit insister sur le fait de continuer à prendre la chimioprophylaxie, même après le retour de la zone d'endémie car le parasite peut rester dans le foie quelques jours. L'observance d'une chimioprophylaxie est impérative.
- Il doit impérativement donner les conseils associés à chaque médicament mais aussi parler des éventuels effets indésirables pour ne pas que le patient soit surpris si les effets se produisent et qu'il arrête prématurément sa chimioprophylaxie.
- Certains patients sont réticents sur la prise d'une chimioprophylaxie, soit parce qu'ils ont entendu parler des effets indésirables possibles soit parce qu'ils sont freinés par le coût des prophylaxies. Le pharmacien doit donc insister sur l'importance de ce traitement et sur la gravité du paludisme si le patient est contaminé.

Il convient aussi de rappeler que la chimioprophylaxie seule n'est pas suffisamment efficace, et qu'il est important d'y associer des mesures de protection personnelle individuelle, afin de limiter au mieux l'infection par un *Plasmodium*.

2. Protection personnelle anti-vectorielle (PPAV)

Il est impératif d'analyser le risque de transmission vectorielle de certaines maladies avant de se rendre en zones sensibles, afin de mettre en place des mesures de protection personnelle anti-vectorielle (PPAV).

Ces mesures de protection constituent la première ligne de défense contre le paludisme et sont indissociables de la chimioprophylaxie dans les situations à risque modéré ou élevé de transmission du paludisme (2).

Le pharmacien a sa place dans la prévention du paludisme. En effet, lors de la venue du voyageur à l'officine, il doit souligner l'importance des mesures prophylactiques et adapter

ses conseils à chaque population (femmes enceintes, enfants...). Il doit aussi rappeler aux voyageurs se rendant en zones à risques modérés ou élevés, que la chimioprophylaxie antipaludique n'empêche pas de se faire piquer par les moustiques et qu'il convient d'y ajouter une prophylaxie physique, seul moyen pour former une réelle barrière contre les moustiques.

Aucun moyen de prévention n'est efficace à 100 % contre l'infection palustre, mais il convient tout de même de mettre le plus de moyens possibles en place afin d'éviter toute contamination.

Le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) (2), réactualisé chaque année, décrit les recommandations concernant les conseils aux voyageurs et notamment les différentes mesures de PPAV.

La PPAV consiste à se protéger contre les piqûres de moustiques, et particulièrement des piqûres des anophèles femelles, entre le crépuscule et l'aube, période durant laquelle les vecteurs du paludisme ont l'habitude de piquer. Evidemment, ces comportements ne sont pas toujours aussi stricts, c'est pourquoi, il convient de se protéger de jour comme de nuit. En effet, les moustiques, vecteurs d'autres pathologies comme par exemple la dengue ou le chikungunya, piquent plus fréquemment durant la journée. La PPAV, et notamment les répulsifs cutanés, permet aussi de prévenir d'autres pathologies comme par exemple la maladie de Lyme, transmise par les tiques.

Les principales mesures de la protection anti-vectorielle sont les suivantes :

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

A. Les répulsifs cutanés

Un répulsif ou insectifuge est défini par la Société de Médecine des Voyages (SMV) et la Société Française de Parasitologie (SFP), comme « une substance qui induit chez l'arthropode un mouvement de retrait » (43). En d'autres termes, les répulsifs cutanés sont composés d'une substance active qui éloigne les insectes, en modifiant leur perception olfactive vis-à-vis de leur hôte, sans les tuer. Ils permettent de limiter le contact Homme-vecteur pendant plusieurs heures. Cette définition oppose les répulsifs aux substances

insecticides, qui tuent l'insecte. Cette action nécessite un contact avec le produit : les substances n'ayant qu'une action insecticide n'empêchent donc pas la piqûre (44).

Les répulsifs sont classés parmi les biocides à côté des insecticides, des herbicides ou des fongicides. Ils doivent donc respecter l'évaluation prescrite dans la directive européenne 98/8/CE dite « directive biocides » (45). Ils doivent ainsi répondre à différents critères, notamment sur les effets sur l'Homme (efficacité, effets inacceptables), sur les animaux et sur l'environnement (46).

Ainsi, les conditions d'utilisation des répulsifs cutanés, indiquées dans les AMM ne sont pas établies uniquement dans un objectif de prévention des maladies vectorielles. En effet, les effets sur l'environnement et la toxicité des substances sont également pris en compte. Néanmoins, lorsque les répulsifs sont utilisés pour se protéger d'affections sévères, notamment en milieu tropical, la balance bénéfique/risque est modifiée et certaines restrictions d'utilisation sont revues à la baisse (47).

L'utilisation des répulsifs cutanés reste une des méthodes de protection la plus efficace pour éviter les piqûres d'arthropodes et lutter contre les maladies à transmission vectorielle, dans la journée et en début de nuit, en complément de la moustiquaire la nuit. Certaines précautions doivent être prises, cependant, lors de l'utilisation de ces répulsifs.

Plusieurs recommandations sont à donner lors de la délivrance de répulsifs cutanés (2) :

- Ils sont à appliquer sur les parties découvertes du corps
- Le nombre d'application varie selon la durée de protection du répulsif ainsi que la population cible (enfant, femme enceinte) Cette dernière varie de 4 à 8 heures généralement, selon la molécule, sa concentration et les conditions d'utilisation (notamment la transpiration, la température extérieure et l'humidité ambiante ...)
- Il est nécessaire de renouveler l'application du répulsif après une baignade, car le répulsif est éliminé par l'eau, en respectant le nombre d'applications maximal indiqué par le fabricant.
- Afin de limiter la diminution de l'efficacité de la crème solaire, il convient de respecter un délai d'au moins 20 minutes entre l'application de la crème solaire et du répulsif. La crème solaire, de préférence d'indice de protection élevée (50+) doit toujours être appliquée avant le répulsif.
- Ces répulsifs cutanés sont à utiliser avec précaution. Il est important que le pharmacien rappelle qu'ils ne doivent pas être ingérés car ils sont toxiques par voie orale. C'est pourquoi il ne faut pas appliquer le répulsif sur les mains des enfants car

il y a un risque qu'ils les mettent à la bouche. Les répulsifs ne doivent pas non plus être aspergés directement sur le visage, du fait de l'effet irritant pour les yeux. Ils ne doivent pas non plus être appliqués sur les muqueuses ou sur des lésions cutanées étendues. Si besoin, le répulsif peut s'éliminer à l'eau et au savon.

- Il est nécessaire de rincer les zones enduites de répulsifs avant le sommeil pour éviter d'irriter la peau par macération dans les plis, et notamment chez les bébés et les jeunes enfants (43).
- L'utilisation des répulsifs sous forme de sprays est déconseillée chez les personnes asthmatiques.
- Chez la femme allaitante, leur utilisation est possible, en veillant à la non-application du produit au niveau des seins ainsi qu'au lavage des mains avant la mise au sein et en respectant les précautions d'utilisation destinées aux adultes,

En France, de nombreux produits répulsifs sont sur le marché. Ils diffèrent, tant au niveau de la composition (nature de la substance active et concentration), des modes d'utilisation que de la forme galénique. Actuellement, seules 4 substances actives peuvent être utilisées selon les recommandations du fabricant car leur innocuité et leur efficacité ont été démontrées (43). Il s'agit du DEET, de l'IR 3535, du KBR 3023 ou Icaridine et du PMDRBO ou Citriodiol.

Le DEET a fait l'objet d'une évaluation au niveau européen et cette substance est autorisée depuis le 1^{er} août 2012. Les produits à base de DEET ont été évalués et font l'objet d'une autorisation de mise sur le marché. La substance IR 3535 a été autorisée au plan européen au 1^{er} novembre 2015 et les produits qui en contiennent sont en cours d'évaluation et doivent désormais demander une AMM. Les substances Icaridine et PMDRBO sont en cours d'évaluation au niveau européen (2).

Ces 4 substances actives ont une efficacité contre les piqûres d'anophèles, pendant au moins 4 heures, s'ils sont utilisés à des concentrations suffisantes, chez l'adulte. Les concentrations de DEET doivent être de 30 à 50 % et pour l'IR 3535, l'Icaridine et le Citriodiol de plus de 20 % (Tableau IV).

Tableau IV : Concentrations des différentes substances actives utilisables selon les âges (Source BEH 2019)

Nombre maximal d'application(s) quotidienne(s)						
Substance active et concentration		À partir de 6 mois et tant que l'enfant ne marche pas	Dès que l'enfant marche et jusqu'à 24 mois	> 24 mois à 12 ans	> 12 ans	Femmes enceintes
DEET ^{2,3} (N1,N-diéthyl-m-toluamide)	10 à 20%		Posologie en fonction des indications de l'AMM	Posologie en fonction des indications de l'AMM	Posologie en fonction des indications de l'AMM	Utilisable uniquement si risque de maladie vectorielle Posologie en fonction des indications de l'AMM
	30 à 50%			Posologie en fonction des indications de l'AMM	Posologie en fonction des indications de l'AMM	Utilisable uniquement si risque de maladie vectorielle Posologie en fonction des indications de l'AMM
IR3535 ⁴ (N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle)	20%	1*	2*	2*	3*	3*
	25 à 35%			2*	3*	
KBR3023 ⁵ (Carboxylate de Sec-butyl 2-(2-hydroxyéthyl) pipéridine-1 / Icaridine)	20%			2*	3*	3*
	25%			2*	3*	
PMDRBO ⁶ (mélange de cis- et trans-p-menthane-3,8 diol) ou 2-Hydroxy-α,α,4-triméthylcyclohexaneméthanol	19 à 20%	1*	2*	2*	3*	
	25%	1*	2*	2*	3*	

Chez les femmes enceintes et les enfants, les concentrations des différentes substances et le nombre d'application doivent être adaptés et il est nécessaire de respecter les précautions d'emploi ainsi que les contre indications.

Par précaution, l'utilisation des répulsifs n'est pas recommandée avant l'âge de 6 mois. A cet âge là, les autres mesures de PPAV, comme les moustiquaires imprégnées, seront à privilégier. Entre les 6 mois de l'enfant et jusqu'à ce qu'il marche, les seules substances que l'on puisse utiliser sont l'IR 3535 et le citriodiol mais à des concentrations de 20 % maximum.

a. Le DEET

Le DEET, encore appelé N,N-diéthyl-*m*-toluamide ou diéthyl toluamide, est le répulsif de référence dont l'efficacité a été démontrée vis-à-vis des principaux moustiques vecteurs. Il empêcherait le moustique femelle de repérer sa cible, en modifiant ses récepteurs olfactifs, et donc de faire son repas de sang (45). Le DEET est le plus ancien des répulsifs

actuellement utilisé. Il a été développé en 1946 par l'armée américaine pour un usage militaire, puis il a été commercialisé en 1957 pour le grand public aux Etats Unis.

En cas d'exposition aux anophèles vecteurs des *Plasmodium*, la concentration minimale efficace de DEET est de 30%. Le DEET est utilisé à une concentration de 50 % chez les adultes et de 30 % chez les enfants afin d'apporter une protection contre les piqûres d'anophèles. Les répulsifs à base de DEET assurent une protection moyenne de quatre heures. Il est préférable d'utiliser le DEET sur des surfaces restreintes et en quantité modérée.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des irritations cutanées et oculaires. Les effets indésirables graves, surtout neurologiques, sont exceptionnels et souvent liés à un surdosage par utilisation excessive du répulsif (fréquence d'application trop rapprochée et/ou application sur une surface trop grande) (45) (48).

Le DEET peut être utilisé à des concentrations ne dépassant pas les 20% dès que l'enfant marche et jusqu'à ces 2 ans. Cependant, en cas de fort risque de contracter le paludisme, l'application de DEET est possible à partir de l'âge de 2 mois, sur une période courte, et en respectant scrupuleusement le nombre d'applications maximum admis et les conditions pratiques d'usage chez l'enfant (48). Le bénéfice de l'application étant supérieure au risque.

Chez la femme enceinte, le DEET est utilisable uniquement s'il y a risque de maladie vectorielle (2).

Le DEET a une odeur particulière, une consistance grasseuse, collant à la peau et peut être agressif sur certaines matières (risque de détérioration des lunettes, des montres et autres objets en plastique) (45). Il faut donc que le pharmacien le précise à la délivrance afin que les voyageurs ne soient pas surpris.

Tableau V : Liste non exhaustive des répulsifs cutanés sur le marché à base de DEET à différentes concentrations

DEET	50 %	Biovectrol® tropiques lotion (+ 6 % de PMD) Insect écran® zones infestées Repel insect® Mouskito® tropical spray
	40 %	King® lotion insectifuge
	30 %	Moustidose® lotion répulsive zones infestées et tropicales Moustifluid® lotion zones tropicales à hauts risques Prebutix® zone tropicale

b. Icaridine

L'icardine, encore appelé, KBR 3023 ou picaridine ou hydroxyéthyl-isobutylpipéridine carboxylate, est une substance de synthèse dérivée de la pipéridine. Il a été introduit dans les années 1990 par le laboratoire Bayer.

Lorsqu'elle est dosée à 20 ou à 25 %, l'icardine possède une efficacité et des effets indésirables similaires à ceux du DEET dosé à 50 %.

Cette substance active a l'avantage d'être sans odeur et de ne pas détériorer les objets en plastique, ce qui facilite son emploi en routine.

L'icardine est utilisable chez la femme enceinte mais seulement à des concentrations ne dépassant pas les 20 % et elle ne peut être utilisée qu'à partir de 2 ans (2).

Tableau VI : Liste non exhaustive des répulsifs cutanés sur le marché à base d'icardine à différentes concentrations

Icaridine	25%	Mousti K.O® zones tropicales et infestées Insect écran® spécial tropiques
	20%	Autan® répulsif corporel multi-insectes Insect écran® famille
	10%	Insect écran® enfants

c. IR 3535

Il est connu également sous le nom d'éthyl-butyl-acetyl-amino-propionate. L'IR3535 (Insect repellent 3535) a été synthétisé en 1969 en Allemagne par le laboratoire Merck puis commercialisé à partir de 1973.

Ce répulsif est une alternative au DEET et à l'icaridine, mais il possède une efficacité moindre. L'IR 3535 semble cependant, être moins irritant que les autres produits (48).

Il s'utilise à des concentrations de 20 à 35 %. Il est utilisé en tant que répulsif simple, lorsqu'il n'y a pas d'enjeu de prévention d'infections graves.

Ce répulsif ne peut être utilisé chez la femme enceinte et les jeunes enfants qu'à des concentrations allant jusqu'à 20 % (2).

Tableau VII : Liste non exhaustive des répulsifs cutanés sur le marché à base d'IR 3535 à différentes concentrations

IR 3535	Cinq sur cinq® Tropic (35%) Moustifluid® lotion haute protection zones tropicales (30%) Manouka® spray anti-moustiques zones tropicales (25%) Prebutix® gel répulsif corps (25%) Mouskito® repel spray (20%) Mousti K.O® lotion bébés et femmes enceintes (20%) Aptonia® spray anti-moustiques (20%) Biovectrol® famille lotion anti-insectes zones tempérées et tropicales (20%) Marie Rose® spray répulsifs anti-moustiques (20%) Moustidose® crème et lotion anti-moustiques (14% + 5% de DEET) Marie Rose® spray protection optimale (10%)
----------------	--

d. PMD

Cette substance active, encore appelée PMDRBO ou Citriodiol, est un mélange de cis et trans p-menthane-3,8 diol. Le citriodiol est un dérivé d'eucalyptus à odeur de citronnelle (*Corymbia citriodora*) obtenu après distillation de la plante (45) selon un processus qui imite et accélère le processus de vieillissement naturel de la feuille en convertissant le contenu en citronnellal en p-menthane-3,8-diol (PMD).

Ce produit est utilisé à une concentration de 19 à 25 %. Il ne présente pas d'avantages démontrés sur les autres répulsifs et il ne peut pas être utilisé chez la femme enceinte (2) ni en cas d'antécédents de convulsions. Cette substance peut provoquer des irritations cutanées.

Tableau VIII : Liste non exhaustive des répulsifs cutanés sur le marché à base de PMD à différentes concentrations

PMD	Mousticare® spray zones infestées (25%)
	Para'kito® spray tropiques (26%)
	Biovectrol® lotion anti-insectes naturel spécial tropiques (20%)
	Mosiguard® natural (30 %)
	Phytosun arômes® spray répulsif (40% d'huile essentielle d'eucalyptus citronné*)
	Puressentiel® anti-pique spray répulsif + apaisant (30% d'huile essentielle d'eucalyptus citronné*)

*Ces deux références sont des sprays aux huiles essentielles, cependant on doit leur efficacité au PMD contenu à 40 et 30% d'huile essentielle d'eucalyptus citronné (citriodora) (49).

B. Les moustiquaires imprégnées d'insecticides

La meilleure protection contre les piqûres de moustiques nocturnes est l'utilisation d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide. Cette dernière, apporte en plus de la barrière mécanique, une barrière chimique qui renforce son effet protecteur.

Les moustiquaires imprégnées constituent un moyen de prévention simple et assurent une protection individuelle, en réduisant les contacts entre l'Homme et les moustiques, du fait de leur action insectifuge (qui repousse le moustique) et insecticide (qui le tue).

La moustiquaire doit être correctement installée, c'est-à-dire soit en touchant le sol soit bordée sous le matelas, et le maillage doit être intact et suffisamment étroit pour empêcher le passage des moustiques (50).

Le voyageur peut utiliser soit une moustiquaire déjà imprégnée, soit une moustiquaire à imprégner soi-même à l'aide d'un kit d'imprégnation à la perméthrine. Elles sont disponibles en pharmacie ou en magasins spécialisés.

En cas d'imprégnation manuelle de la moustiquaire, par trempage ou par pulvérisation, la rémanence du produit varie de un à trois mois et ne résiste généralement pas à plus de trois lavages, car le produit est simplement déposé au niveau de la fibre. C'est pourquoi, il existe maintenant, des moustiquaires imprégnées industriellement, connues sous le nom de Moustiquaire imprégnée d'insecticides longue durée (MIILD) (45). Elles ont l'avantage d'avoir une plus longue durée d'efficacité, et sont résistantes à au moins 20 lavages successifs, car le pyréthrianoïde est incorporé dans les fibres textiles lors de la fabrication industrielle. Ces dernières sont à privilégier et sont disponibles en pharmacie (Insect écran® moustiquaire imprégnée longue durée en 1 ou 2 places, Trek® moustiquaire, etc.)

Quelques recommandations liées à l'utilisation des moustiquaires imprégnées sont importantes à indiquer aux voyageurs. En effet, il est important de leur préciser que l'ouverture des emballages des produits imprégnés ou l'imprégnation manuelle de la moustiquaire doivent être effectués dans un endroit aéré, car il existe un risque d'irritation pulmonaire et oculaire (43).

Les pyréthrianoïdes sont les seuls insecticides recommandés pour l'imprégnation des moustiquaires en raison de leur rapidité d'action, de leur effet répulsif et insecticide, de leur efficacité à faible dose et de leur innocuité pour l'Homme, y compris chez la femme enceinte (51). Seule la perméthrine est disponible en France pour l'imprégnation des moustiquaires. La perméthrine est une pyréthrine de synthèse réservée à l'imprégnation des vêtements et des moustiquaires. Elle possède des propriétés répulsives et insecticides (43). La deltaméthrine, autre insecticide de la famille des pyréthrianoïdes, fait l'objet d'une interdiction de mise sur le marché depuis avril 2014, du fait de ses effets néfastes sur l'écologie et de l'apparition de nombreuses résistances notamment. C'est pourquoi les moustiquaires imprégnées avec ce composant ne sont plus autorisées.

La moustiquaire est la méthode la plus efficace chez l'enfant avant l'âge de la marche (sur les berceaux et les poussettes). Les femmes enceintes peuvent aussi utiliser, sans danger, une moustiquaire imprégnée pour se protéger pendant la grossesse (48).

C. Vêtements et tissus imprégnés d'insecticides

En raison de l'activité nocturne des anophèles, il est fortement recommandé d'éviter de sortir à partir du coucher du soleil, même un court moment, sans protection anti-moustiques. Il est, de plus, conseillé de porter des vêtements légers, longs et couvrants (manches longues, pantalons, chaussures fermées) (43). Un répulsif cutané anti moustiques doit être appliqué sur les parties découvertes. Il est important de préciser que les vêtements imprégnés sont des outils complémentaires en journée et en début de nuit car il n'apporte qu'une protection partielle, et qu'ils ne peuvent pas remplacer l'usage d'une moustiquaire imprégnée la nuit. En effet, 40 % des piqûres se font à travers les vêtements.

Les vêtements peuvent être imprégnés d'insecticide, surtout en cas de risques de transmission importants du paludisme, soit par pulvérisation (spray) soit par trempage avec une solution de perméthrine, disponible en pharmacie ou dans les magasins spécialisés du voyage (2). On retrouve notamment l'*Insect écran®* vêtements en spray, à base de perméthrine ou le spray *Cinq sur Cinq®* vêtements. En général, la durée d'efficacité de l'imprégnation et sa résistance au lavage est limitée en cas d'imprégnation manuelle (43). La durée d'efficacité de l'imprégnation est de l'ordre de 5 lavages ou de 2 mois d'utilisation.

D'autres tissus, tels que les toiles de tente ou les rideaux peuvent être imprégnés.

D. Autres mesures de la PPAV

D'autres moyens de prévention peuvent être associés à ceux détaillés précédemment, mais seulement en mesure d'appoint (2) :

- Les diffuseurs électriques d'insecticides à l'intérieur des habitations
- Les raquettes électriques
- Pulvérisation dans les habitations d'insecticides en bombe
- Climatisation, qui permet de diminuer les risques de piqûres
- Ventilation
- Serpents fumigènes, qui peuvent être utilisés à l'extérieur des habitations ou dans les vérandas

Il faut, de plus, prévenir le voyageur de ne pas laisser stagner de l'eau dans des récipients, afin de ne pas favoriser la multiplication des moustiques.

A contrario, il est déconseillé d'utiliser certains produits comme les bracelets anti insectes, les huiles essentielles, les appareils sonores à ultrasons, la vitamine B1 per os, l'homéopathie, les rubans et autocollants gluants sans insecticides. Ces mesures ne permettent pas une protection suffisante. Elles seront abordées par la suite.

Le marché des produits anti-moustiques est très florissant. En effet, il existe de nombreux répulsifs en vente en officine. Il est donc nécessaire d'être vigilant face aux publicités mensongères et aux messages marketing, qui ne correspondent pas toujours à la protection réelle. Ainsi, pour exemple, selon l'étude du journal « Que Choisir » de Juin 2019 (49) le répulsif Insect écran® zones infestées offrirait une protection réelle contre les moustiques durant seulement 1h45, cependant sur le packaging il est indiqué qu'il protège pendant 8h. Il est donc important que le pharmacien connaisse les molécules répulsives autorisées, les concentrations recommandées pour une action répulsive optimale, les recommandations d'utilisation pour les différentes populations (enfants, femmes enceintes) et les conseils à délivrer aux voyageurs.

Tableau IX : Hiérarchisation de l'efficacité relative des différents moyens de prévention disponibles contre les piqûres de moustiques (Source BEH 2019)

Moyens les plus efficaces	<ul style="list-style-type: none"> • Moustiquaire imprégnée d'insecticide pour un berceau ou une poussette pour un enfant avant l'âge de la marche • Moustiquaire imprégnée d'insecticide • Moustiquaires grillagées aux fenêtres et portes • Répulsifs cutanés
Moyens de bonne efficacité	<ul style="list-style-type: none"> • Vêtements imprégnés d'insecticide • Diffuseur électrique d'insecticide (à l'intérieur)
Moyens d'efficacité relative	<ul style="list-style-type: none"> • Raquettes électriques • Pulvérisation intra-domiciliaire de « bombes » insecticides (disponibles dans le commerce) • Climatisation • Ventilation • Serpentin fumigène (extérieur) • Moustiquaire non imprégnée d'insecticide
Moyens inefficaces à ne pas utiliser	<ul style="list-style-type: none"> • les bracelets anti-insectes pour se protéger des moustiques et des tiques • les huiles essentielles dont la durée d'efficacité, généralement inférieure à 20 minutes, est insuffisante • les appareils sonores à ultrasons, la vitamine B1, l'homéopathie, les rubans, papiers et autocollants gluants sans insecticide

Le pharmacien d'officine a pour rôle de bien expliquer l'utilisation de la prophylaxie physique car une moustiquaire mal ajustée ou déchirée, un répulsif non renouvelé ou appliqué de manière aléatoire peut engendrer des risques de piqûres et annuler l'efficacité d'une protection physique.

Enfin, tout comme la prise en charge des piqûres de moustiques en métropole, et afin d'éviter la surinfection des piqûres par grattage, surtout chez les enfants, le pharmacien d'officine peut conseiller de désinfecter la piqûre, et d'appliquer ensuite soit des compresses calmantes, des gels apaisants ou des dermocorticoïdes associé à un antihistaminique en cas de prurit intense (2).

J'ai réalisé une fiche conseils reprenant les informations importantes à connaître sur le paludisme et sa prévention avant de partir en voyage qui peut être distribuée en officine au moment de la délivrance d'une chimioprophylaxie antipaludique (Figure 14)

LE PALUDISME

Le paludisme aussi appelé malaria est une **maladie parasitaire**.

Elle se transmet par une **piqûre de moustique** femelle du **genre Anophèle**. En piquant l'Homme, les moustiques lui injectent un parasite dans le sang.

Les piqûres ont lieu principalement entre le coucher et le lever du soleil.

Le paludisme est une **maladie grave** pouvant être mortelle sans prise en charge et sans traitement.

Les symptômes peuvent se déclarer **quelques semaines voire quelques mois** après la piqûre.

A votre retour d'un séjour en zone de paludisme :

- Rester vigilant face aux symptômes du paludisme : Fièvre > 38°C, fatigue anormale, douleurs musculaires, maux de tête, troubles digestifs ...
- Consulter immédiatement les urgences**, en les informant que vous avez séjourné en zone de paludisme, si une **fièvre apparaît dans les 3 mois suivant votre retour**.

Il est fortement recommandé de ne pas utiliser :

- Les bracelets anti-moustiques, les appareils à ultrasons, la vitamine B1, l'homéopathie, les rubans, papiers et autocollants gluants sans insecticides pour se protéger des moustiques
- Les huiles essentielles, car leur durée d'efficacité est généralement **inférieure à 20 minutes**, elles sont donc insuffisantes pour une protection efficace.

Il n'existe pas encore de vaccin contre le paludisme.

Quelques mesures de protection contre le paludisme :

→ **Pour éviter les piqûres de moustiques :**

- Limiter les zones découvertes, porter des **vêtements longs et couvrants** en soirée et la nuit

- **Appliquer des répulsifs sur la peau**, et en particulier sur les parties découvertes.

Attention, certains répulsifs commercialisés ne sont pas actifs sur les moustiques qui transmettent le paludisme. Seules certaines substances sont actives contre ces moustiques comme le DEET, l'IR3535, le KBR3023 et le PMDRBO.

Les répulsifs sont utilisables à partir de l'âge de 6 mois, et chez la femme enceinte mais les concentrations des substances répulsives et le nombre d'applications vont varier.

Pour un adulte, sauf pour les femmes enceintes, on recommande **3 applications par jour**.

Le répulsif doit être rincé juste avant d'aller au lit, sous une moustiquaire imprégnée de préférence, afin de limiter les irritations pas maturation au niveau des plis.

L'action répulsive dure généralement de 4 à 8h.

La crème solaire doit toujours être appliquée au moins 20 minutes avant le répulsif cutané.

- Dormir sous une **moustiquaire imprégnée par un répulsif**
- Utiliser la **climatisation**

- Il est recommandé de se protéger dans la journée également car certains moustiques de genres différents peuvent transmettre d'autres maladies comme la dengue ou le chikungunya.



→ **Médicaments contre le paludisme :**

- Selon la destination et les conditions de séjour, les médecins du centre de vaccination peuvent vous prescrire des médicaments pour prévenir le paludisme, encore appelé chimioprophylaxie.

La durée de traitement peut varier selon les molécules mais généralement, il est nécessaire de commencer le traitement **quelques jours avant le départ, et de le poursuivre pendant et quelques jours après le séjour**.

Attention, la prévention contre les piqûres de moustiques reste indispensable même si vous prenez votre chimioprophylaxie.

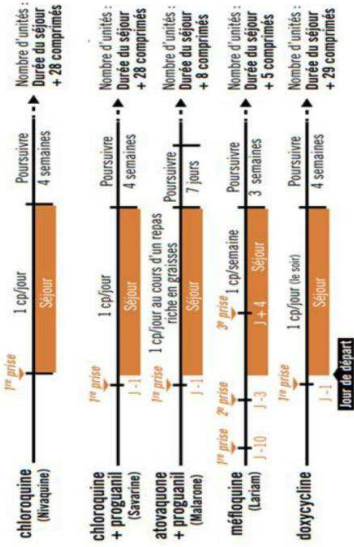


Figure 14 : Fiche conseil à destination du patient (Claire QUIMERC'H)

VII. Vaccination

L'un des enjeux majeurs de ces dernières années repose sur la mise au point d'un vaccin antipaludique. En effet, l'élaboration et l'utilisation massive d'un vaccin antipaludique serait une avancée énorme dans la lutte contre la maladie. Actuellement, aucun vaccin n'est disponible sur le marché bien que des avancées majeures aient été réalisées.

Ainsi, le vaccin RTS, S/AS01, encore appelé *Mosquirix*®, est le premier vaccin antipaludique au monde, à l'essai, ayant donné la preuve d'une protection partielle contre le paludisme chez le jeune enfant. Ce vaccin a reçu un avis scientifique favorable de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) en juillet 2015 à la suite de la phase III de l'étude clinique. L'OMS a ensuite recommandé, en 2018, l'introduction pilote de ce vaccin dans certaines régions de 3 pays d'Afrique subsaharienne (le Ghana, le Kenya et le Malawi) chez des enfants âgés d'au moins 5 mois (52). Le schéma de vaccination comprend 4 doses au total : la première est administrée dès que possible après l'âge de 5 mois, puis les deux doses suivantes à des intervalles d'un mois environ, et enfin, la quatrième et dernière dose est administrée vers les 2 ans de l'enfant (53). Ce vaccin est dirigé contre le stade pré-érythrocytaire du parasite *P. falciparum*, et il a pour but de déclencher une réponse immunitaire dirigée contre les sporozoïtes du parasite, les empêchant ainsi d'entrer dans la cellule hépatique.

L'objectif de ce vaccin est de protéger les enfants de moins de 5 ans, car cette population est très fragile et représente tout de même 61 % des décès liés au paludisme dans le monde. Ce vaccin est un outil complémentaire de lutte contre le paludisme, il n'a évidemment pas pour objectif de remplacer les autres méthodes de prévention antipaludique. Le programme pilote prendra fin en 2022, puis les résultats orienteront les futures décisions concernant le déploiement du vaccin à grande échelle.

VIII. Résistances

L'intensification des interventions de lutte anti-vectorielle a conduit, depuis une vingtaine d'années, à de nombreux progrès dans la lutte contre le paludisme. Cependant, des résistances des moustiques anophèles aux insecticides et des plasmodies aux antipaludiques apparaissent et menacent les progrès fragiles.

➤ Résistance aux insecticides

Les phénomènes de résistance sont malheureusement inévitables lorsqu'un insecticide est utilisé de façon intense, à grande échelle et durant une période prolongée.

L'utilisation des insecticides a connu un essor au cours des années 1950 à 1970, les rendant quasiment indispensables pour l'agriculture et pour la lutte contre les moustiques notamment. Toutefois, cette utilisation massive a eu des effets néfastes sur la santé et sur l'environnement et à surtout conduit à l'émergence de résistances multiples des vecteurs (54). Ces phénomènes de résistances affectent directement le contrôle des maladies à transmission vectorielle et porte atteinte au programme de lutte antipaludique mis en place.

La résistance aux insecticides est de plus en plus répandue et touche désormais près des deux tiers des pays où la transmission persiste (55). Actuellement, la résistance à au moins une des quatre classes d'insecticides (pyréthrinoïdes, organochlorés, carbamates et organophosphorés) chez l'un des vecteurs du paludisme a été signalée dans 68 pays (56). De plus, la résistance aux pyréthrinoïdes, seule catégorie d'insecticide utilisée pour l'imprégnation des moustiquaires, s'est répandue, surtout en Afrique et en Méditerranée orientale, ce qui est très inquiétant pour la lutte mondiale contre le paludisme.

De nouvelles stratégies doivent donc être envisagées pour maîtriser ces résistances dans les zones d'endémie (mélanges de substances ayant des modes d'action différents, usage raisonné, méthodes de lutte alternative aux insecticides).

➤ Résistances aux antipaludiques

L'émergence de résistances aux antipaludiques est un problème récurrent depuis quelques années et constitue une véritable menace dans la lutte antipaludique. En effet, la progression de ces résistances pose problème dans l'éradication de la maladie et a un impact non négligeable sur la mortalité notamment (57).

P. falciparum est l'espèce qui cause le plus de problèmes dans la lutte contre les résistances. Des résistances à presque tous les antipaludéens actuellement utilisés ont été observées (chloroquine, méfloquine, sulfadoxine-pyriméthamine, et plus récemment vis-à-vis des dérivés de l'artémisinine) (58).

L'artémisinine, la molécule la plus efficace actuellement dans le traitement du paludisme et surtout dans le traitement du paludisme à *P. falciparum*, n'échappe pas aux phénomènes de

résistances, principalement dans le Bassin du Mékong (1). L'OMS a donc développé des mesures d'urgence pour contenir la propagation des parasites résistants dans cette région . Ainsi, une des résolutions consiste à retirer progressivement les monothérapies orales à base d'artémisinine et de privilégier l'utilisation de combinaisons de médicaments, associant deux médicaments antipaludiques schizonticides d'action différentes.

PARTIE 2 : Etat des lieux des connaissances sur le paludisme et sa prophylaxie auprès des voyageurs

I. Etude

L'étude descriptive sur le thème du paludisme et de sa prévention a été réalisée au centre de vaccination international et de conseil aux voyageurs du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Pontchaillou à Rennes auprès de voyageurs, par le biais d'un questionnaire.

1. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le niveau de connaissance des voyageurs sur le paludisme et sa prophylaxie avant d'être reçus en consultation par un médecin du centre de vaccination international et de conseil aux voyageurs.

Les différentes réponses à l'étude, et donc le niveau de connaissances des voyageurs sur cette pathologie m'ont permis d'une part, d'orienter mon manuscrit, mais surtout de voir sur quels conseils le pharmacien doit accentuer afin que le voyageur se protège de façon optimale contre cette maladie. Une mauvaise connaissance de la maladie et de sa prévention entraînerait une mauvaise protection et donc un risque accru de contamination.

Il aurait été intéressant de réaliser la même étude après la consultation afin d'évaluer si les messages d'information et de conseils donnés au cours de la consultation ont été compris et intégrés par le/les voyageurs.

2. Le questionnaire

Le questionnaire a été élaboré dans le but de recueillir les informations les plus pertinentes pour faire un état des lieux des connaissances des voyageurs sur le paludisme, mais en limitant le nombre de questions pour ne pas que le questionnaire soit trop long à remplir.

Avant le début de l'étude, ce questionnaire a été validé par le Professeur Jean-Pierre Gangneux (PU-PH à l'UFR de médecine de Rennes), médecin parasitologue réalisant les consultations au centre de vaccination du CHU de Rennes et Mme Sarah Dion, maître de conférences universitaire en parasitologie à l'UFR de pharmacie de Rennes 1.

Le questionnaire comprend 16 questions concernant le paludisme et sa prévention. Toutes les questions sont fermées, c'est-à-dire que le voyageur doit choisir parmi plusieurs propositions la ou les réponses qui lui semble exacte(s), en cochant les cases. Certaines questions ne nécessitent qu'une seule réponse, d'autres sont à choix multiples.

Le questionnaire se découpe en deux parties. La première partie permet d'une part d'établir le profil des voyageurs (âge, sexe), le motif du voyage, la destination mais aussi de savoir s'ils ont déjà voyagé dans des pays nécessitant un passage par un centre de vaccination. En effet, dans ce cas, ces voyageurs là ont déjà été informés précédemment des différentes maladies et précautions à prendre. La deuxième partie, quant à elle, permet d'évaluer le niveau de connaissance du voyageur et son attitude vis-à-vis du paludisme.

Le questionnaire a été rempli de façon anonyme et il était précisé au début de celui-ci que le voyageur devait répondre aux questions dans l'ordre, ne pas lire toutes les questions avant de commencer et ne pas revenir sur ses réponses. En effet, la lecture de toutes les questions avant de commencer à répondre risquait de fausser les réponses aux premières questions, plus globales, car certaines réponses étaient apportées dans la suite du questionnaire.

3. Diffusion de l'étude

A. Lieu

L'étude a été réalisée au centre de vaccination international et de conseils aux voyageurs du CHU de Pontchaillou de Rennes. Ce centre reçoit des voyageurs internationaux, étant exposés à différentes maladies selon leur destination.

B. Population concernée

L'étude a été réalisée auprès d'une population de voyageurs, afin de cibler une population concernée par le risque de contracter le paludisme et non pas une population lambda en pharmacie de ville.

En France, le paludisme reste une maladie peu connue, les cas recensés étant des paludismes d'importation. C'est pourquoi, des personnes lambda ne voyageant pas, peuvent ne pas connaître cette maladie parasitaire et n'ont pas forcément besoin d'informations pour s'en protéger.

C. Déroulement de l'étude

Le recueil des données a eu lieu pendant 2 mois, entre le vendredi 15 décembre 2018 et le vendredi 15 février 2019, sur la plage horaire destinée aux consultations. Le questionnaire était distribué par les secrétaires du centre de vaccination avant chaque consultation avec un médecin du service. Les consultations ont lieu les lundi et mercredi après midi, le jeudi matin et le vendredi toute la journée.

Le questionnaire était remis par les secrétaires du centre de vaccination à l'arrivée des voyageurs puis ces derniers le remplissaient en salle d'attente. Le questionnaire était suffisamment court pour que les voyageurs aient le temps de le remplir avant leur consultation avec le médecin. Puis, ils le remettaient au secrétaire une fois rempli.

La fiche informative sur le paludisme et sa prévention, vu précédemment dans le chapitre sur la PPAV, n'a pas été remise au patient à la fin de la consultation avec le médecin, car plusieurs fiches informatives sur les différentes maladies tropicales sont déjà données au voyageur, il n'était donc pas nécessaire de le noyer d'informations (Annexe 1).

En l'espace de deux mois, 64 questionnaires ont été récoltés. Parmi eux, 2 questionnaires n'ont été que partiellement remplis et ont donc été exclus de l'analyse. Au total, l'étude comptabilise donc 62 questionnaires exploitables.

4. Analyse des réponses

Les réponses aux questions sont exprimées en pourcentage et en nombre (N) de répondants.

Après réflexion et analyse des réponses, je me suis aperçue que l'étude comportait tout de même quelques limites. En effet, toutes les questions de mon questionnaire étaient des questions fermées. Par conséquent, les réponses des voyageurs étaient orientées. Certaines questions auraient pu être posées de façon ouverte, afin de laisser le voyageur s'exprimer. De plus, il aurait fallu ajouter, à chaque question, une réponse « Ne sais pas », afin de faciliter l'analyse.

La réponse « Ne sais pas » a été ajoutée lorsqu'aucune réponse n'était cochée.

A. Profil du voyageur

Les données recueillies permettent de décrire le profil de la population étudiée.

Il était intéressant de déterminer l'âge et le sexe de la population étudiée, afin de définir l'échantillon de l'étude sur la période étudiée.

Ainsi, l'échantillon comprend autant d'hommes (32) que de femmes (30), et les tranches d'âge les plus représentées sont les 25-40 ans (25), et les 18-25 ans (20).

Le motif du séjour (vacances, travail, ou visite à la famille) permet de poser le contexte du séjour. En effet, si le voyageur rend visite à sa famille, il a peut être déjà vécu en zone impaludée ou a l'habitude de s'y rendre. Dans ce cas, on peut penser qu'il est plus susceptible de connaître le paludisme et donc les risques de transmission et la prévention à mettre en place que les autres voyageurs. Néanmoins, ce sont peut être ces personnes là qui sont les plus à risque car elles pensent être protégées contre le paludisme. Pourtant, l'immunité acquise nécessite plusieurs années d'exposition pour apparaître et doit être entretenue par une exposition continue au paludisme. Ainsi, si la personne séjourne dans une zone indemne de paludisme durant 1 ou 2 ans, il perd son immunité et est de nouveau vulnérable face au paludisme.

Les voyageurs devaient ensuite renseigner s'il y avait une femme enceinte, des enfants de moins de 6 mois ou des enfants de moins de deux ans à partir en zone impaludée. Cette question permettait de voir s'il y avait, dans notre échantillon, des personnes plus à risques

et voir si ces dernières connaissaient les précautions à prendre pour certains moyens de prévention, et notamment les répulsifs cutanés. Aucune de ces trois populations n'est présente dans notre échantillon interrogé.

Il était ensuite intéressant de savoir si la personne avait déjà voyagé dans un pays nécessitant un passage par le centre de vaccination. En effet, si le voyageur a déjà eu une consultation médicale dans un centre de vaccination, il sera déjà informé des maladies infectieuses qu'il peut contracter lors d'un voyage, et particulièrement du paludisme. Cette question permettait de voir si les informations étaient acquises ou si un deuxième message était nécessaire.

Enfin, le voyageur devait répondre s'il savait ou non s'il se rendait dans une zone d'endémie palustre. Cette question permet de voir si les voyageurs se sont renseignés sur les risques et les différentes maladies qu'ils peuvent rencontrer sur leur lieu de séjour. Cependant, il faut toujours faire attention aux informations que l'on trouve sur internet, les voyageurs peuvent y trouver des fausses informations.

Il était ensuite demandé aux voyageurs d'indiquer dans quel pays il se rendait.

B. Concernant le paludisme

a. Qu'est-ce que le paludisme ?

Pour la première question, les voyageurs devaient définir à quel type de maladies infectieuses le paludisme appartient : maladie virale, bactérienne, parasitaire, ou causée par un champignon.

Les résultats exprimés en pourcentages sont présentés par un diagramme circulaire (Figure 15).

Les personnes n'ayant pas répondu à cette question ont été classées dans le « Ne sais pas ».

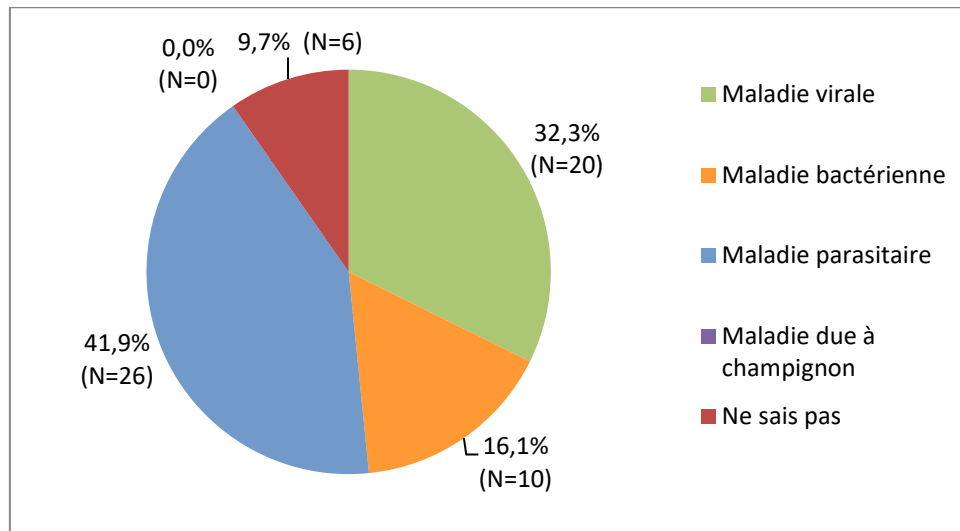


Figure 15 : Catégorie de pathologies infectieuses dans laquelle est classé le paludisme

(N = Nombre de personnes ayant coché la proposition, sur un total de 62)

41,9 % des voyageurs ont répondu que le paludisme est une maladie parasitaire.

Cependant, en additionnant les autres réponses, on peut se rendre compte que plus de la moitié des personnes interrogées (58,1%) ne savent pas à quel type de maladies infectieuses le paludisme appartient.

b. Mode de transmission du paludisme

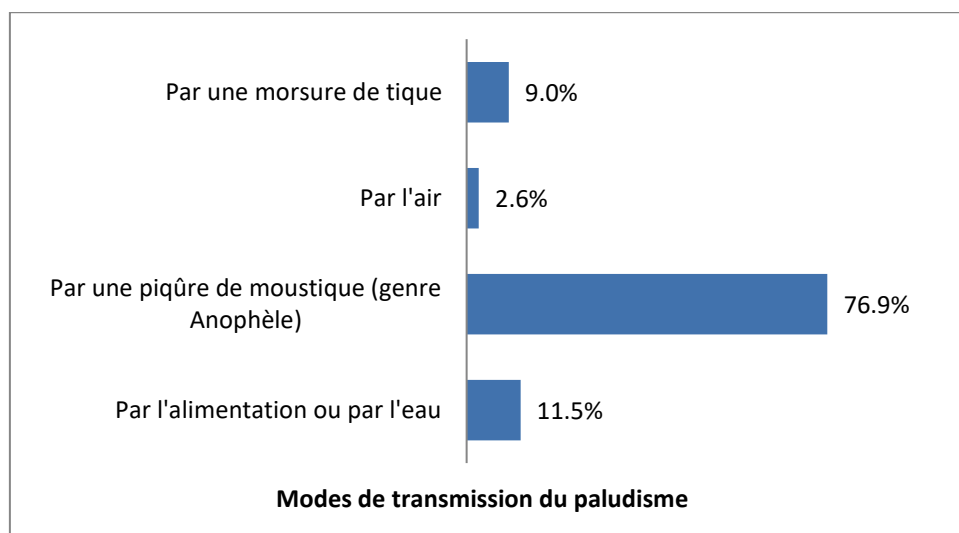
Les voyageurs interrogés devaient dans cette question indiquer le mode de transmission du paludisme, c'est-à-dire comment l'homme contracte cette pathologie. En effet, si le patient sait comment il peut se contaminer il sera plus à même de savoir comment se protéger.

Pour cette question, beaucoup de voyageurs ont indiqués plusieurs modes de transmission car il n'était pas spécifié de ne cocher qu'une seule réponse. Le nombre de réponses est donc de 78 pour cette question.

Les résultats sont exprimés en nombre de réponses et en pourcentages, reportés dans le tableau X puis représentés par un histogramme en barres (Figure 16).

Tableau X : Nombre de réponses données sur le mode de transmission du paludisme

Mode de transmission	Nombre de réponses	Pourcentage
Par l'alimentation ou par l'eau	9	11,5 %
Par une piqûre de moustique (genre Anophèle)	60	76,9 %
Par l'air	2	2,6 %
Par une morsure de tique	7	9 %

**Figure 16 : Connaissance du mode de transmission du paludisme**

76,9 % des voyageurs savent que le paludisme est transmis par une piqûre de moustique du genre Anophèle. 48 personnes ont citées les moustiques comme seul mode de transmission du paludisme.

Sur les 62 personnes interrogées, 12 ont répondu qu'il y avait plusieurs modes de transmission. Parmi eux, 6 personnes pensent que le paludisme se transmet par les tiques et les moustiques, et 7 personnes pensent qu'il y a une co-contamination par les moustiques et l'alimentation. Il est important de noter que, les personnes interrogées qui pensent qu'il existe plusieurs modes de transmission, ont à chaque fois citées les moustiques, il sera donc plus facile de leur faire comprendre l'utilité des PPAV.

Cependant, il y a tout de même 23,1 % des personnes interrogées qui ne savent pas comment se transmet le paludisme, et qui ne pourront donc pas se protéger correctement contre cette maladie parasitaire. Parmi elles, 11,5 % pensent que le paludisme peut se transmettre par l'alimentation et par l'eau. Ceci montre qu'il y a une confusion avec les

différentes maladies que l'on peut contracter en voyage et qui sont transmises par l'alimentation ou par l'eau (Hépatite A, Turista ...).

c. Existence de mesures de prévention contre le paludisme

L'objectif de cette question était de déterminer si les voyageurs sont informés qu'il existe différentes mesures de prévention pour se protéger contre le paludisme.

Les résultats sont exprimés en pourcentages et présentés par un diagramme circulaire (Figure 17).

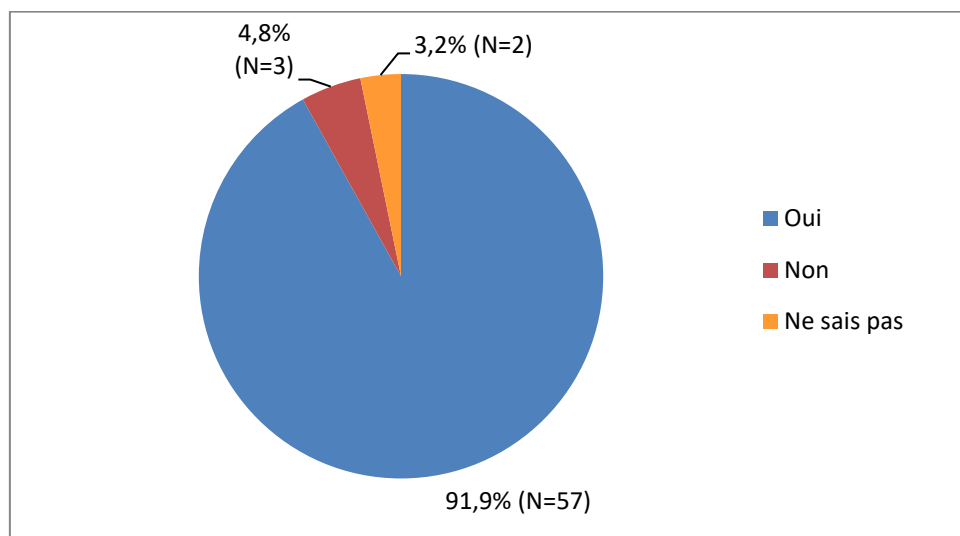


Figure 17 : Connaissance des voyageurs sur l'existence de mesures de protection contre le paludisme

(N = Nombre de personnes ayant coché la proposition, sur un total de 62)

91,9 % des voyageurs sont avertis qu'il existe des mesures de prévention pour lutter contre le paludisme.

Mais, il y a tout de même 8 % des voyageurs (personnes ayant répondu à la négative et personnes n'ayant pas répondu) qui ne savent pas que l'on peut prévenir le paludisme. Cela montre qu'il y a encore du chemin à faire dans l'information de cette maladie.

d. Estimation des mesures de prévention les plus efficaces contre le paludisme

L'objectif de cette question était de déterminer quelles mesures de protection contre le paludisme, les voyageurs pensent être les plus efficaces en zones tropicales infestées.

Pour cette question à choix multiples, le nombre total de réponses est de 227.

Les résultats sont représentés par un histogramme en barres (Figure 18).

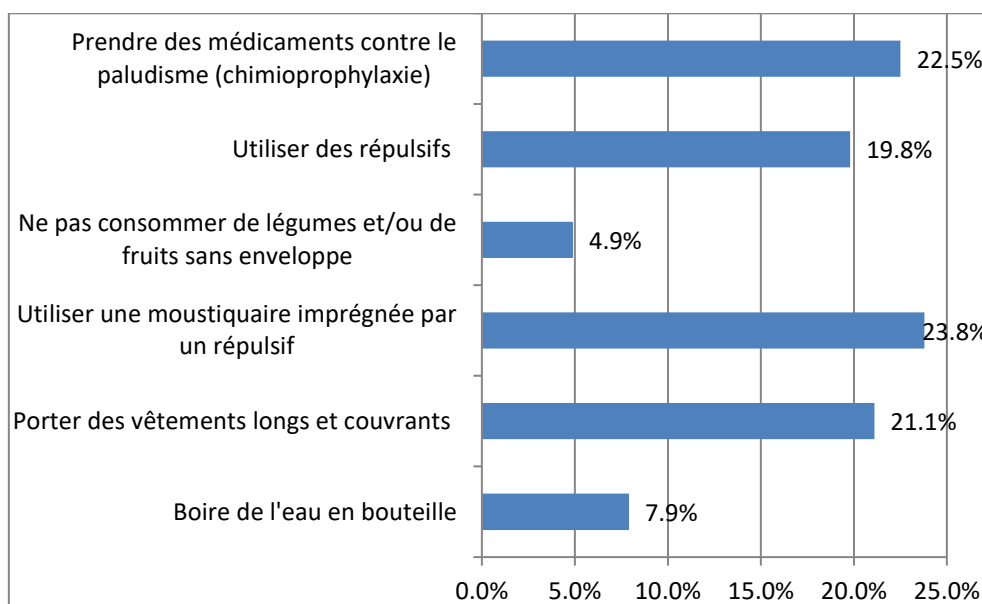


Figure 18 : Mesures de prévention contre le paludisme

Les mesures de prévention les plus efficaces selon les voyageurs sont : l'utilisation d'une moustiquaire imprégnée (23,8 %), la chimioprophylaxie antipaludique (22,5%), le port de vêtements longs et couvrants (21,1 %) et l'utilisation de répulsifs (19,8 %).

Néanmoins, il y a tout de même 7,9 % des personnes interrogées qui pensent se protéger efficacement contre le paludisme en buvant de l'eau en bouteille et 4,9 % en évitant de consommer des fruits et/ou légumes sans enveloppe. Paradoxalement, sur les 18 personnes ayant choisis « boire de l'eau en bouteille » comme moyen de prévention efficace contre le paludisme, 11 n'ont pas cités l'eau comme mode de transmission à la question 2. Il y a donc une certaine confusion entre les différentes maladies que l'on peut contracter en voyage et notamment les maladies à transmission alimentaire (Hépatite A, turista ...). Cela montre l'importance de la consultation médicale au centre de vaccination pour l'information des différentes maladies et leur mode de transmission avant le départ en voyage.

Il était intéressant de savoir quelle proportion de voyageurs a cité les 4 bonnes réponses (utilisation d'une moustiquaire imprégnée, chimioprophylaxie antipaludique, port de vêtements longs et couvrants et utilisation de répulsifs), une partie des bonnes réponses, ou des mauvaises réponses (Figure 19). Si le voyageur citait une des propositions suivantes (boire de l'eau en bouteille ou ne pas consommer de légumes et/ou fruits sans enveloppe), il était classé dans les mauvaises réponses.

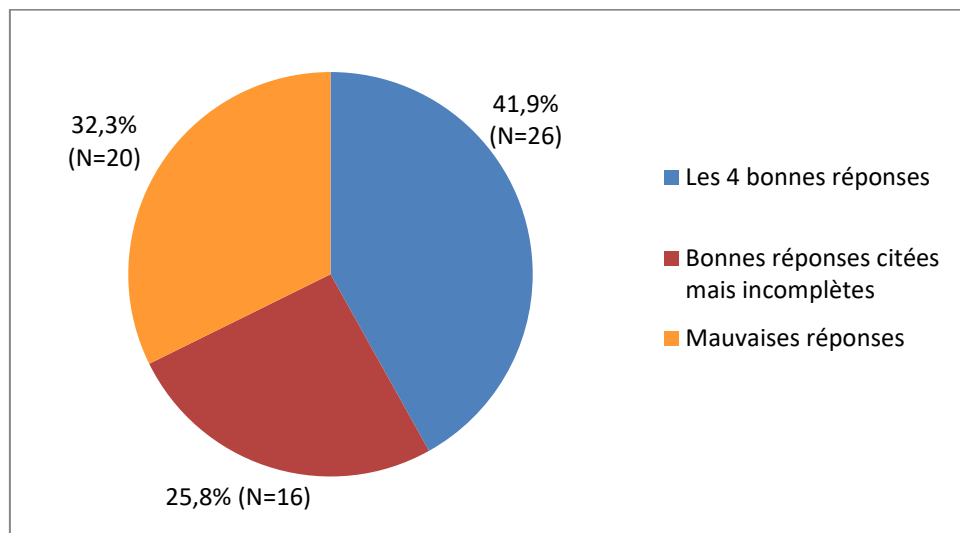


Figure 19 : Pourcentage des voyageurs ayant répondu correctement, partiellement ou ayant mal répondu à la question sur les mesures de prévention les plus efficaces contre le paludisme

(N = Nombre de personnes ayant coché la proposition, sur un total de 62)

41,9 % des voyageurs interrogés ont indiqués les 4 mesures les plus efficaces pour se protéger contre le paludisme. Il y a donc près de 50% des voyageurs qui savent se protéger du paludisme dans le cadre de leur futur voyage. 25,8 % ont négligés certaines mesures de prévention et représente donc une population à risque.

Cependant, 32,3 % des personnes interrogées ont cités au moins une mauvaise réponse, c'est-à-dire se protéger en buvant de l'eau en bouteille ou en évitant de consommer des fruits et légumes sans enveloppe. Nous remarquons encore une fois une confusion entre les différents modes de transmission des pathologies infectieuses. Cette population représente donc, par son manque de connaissances, une population à risque élevé de contracter des pathologies infectieuses dont le paludisme.

e. Moment préférentiel pour la piqûre de l'anophèle ?

Les voyageurs devaient indiquer à quel moment de la journée le moustique responsable de la transmission du paludisme pique le plus souvent : le matin, l'après midi, le soir ou la nuit.

Cette question était à choix multiples, et le nombre total de réponses est de 109.

Les résultats sont présentés en histogramme (Figure 20).

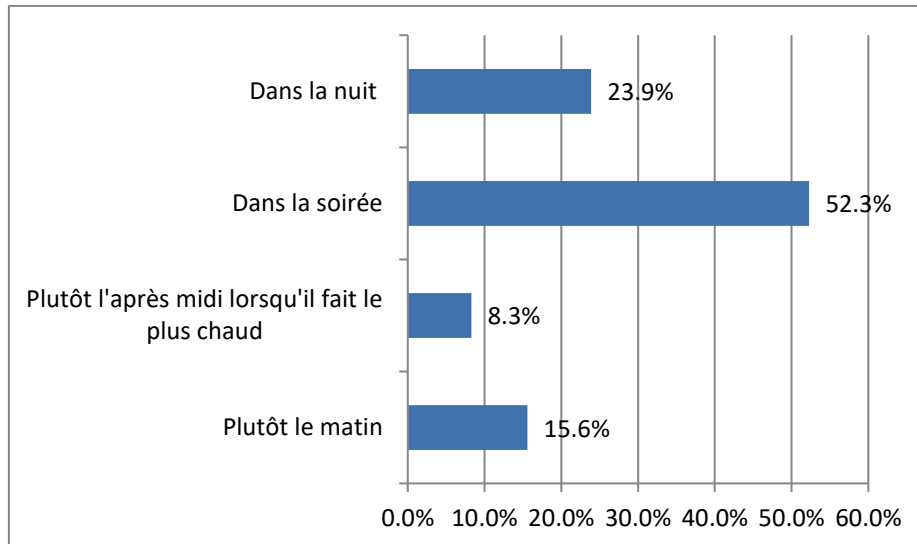


Figure 20 : Moment préférentiel pour la piqûre de l'anophèle femelle

52,3 % des voyageurs savent que le moustique responsable de la transmission du paludisme pique préférentiellement le soir et au coucher du soleil. Cependant, seulement 23,9% des personnes interrogées savent que le moustique pique aussi beaucoup la nuit et jusqu'au lever du soleil. Il sera donc très important de leur rappeler de ne pas baisser leur garde au moment où la nuit tombe, et leur expliquer qu'il existe des moyens de prophylaxie à utiliser la nuit comme les moustiquaires imprégnées.

Il est de toute façon important de rappeler aux voyageurs qu'il est important de se protéger contre les piqûres de moustiques à tout moment de la journée, car d'autres maladies comme la dengue ou le chikungunya peuvent être transmises par des moustiques piquant préférentiellement la journée.

f. Gravité du paludisme et temps de latence entre piqûre et symptômes

Les réponses à cette question peuvent être divisées en deux parties. La première cible la connaissance des voyageurs par rapport à la gravité du paludisme, et la deuxième cible le temps d'apparition moyen des symptômes après une piqûre par un moustique infecté.

Les résultats sont exprimés en pourcentages et représentés sous la forme d'un diagramme circulaire (Figure 21 et 22).

Tout d'abord, les voyageurs devaient indiquer si, pour eux, le paludisme est une maladie bénigne ou une maladie grave pouvant être mortelle sans prise en charge.

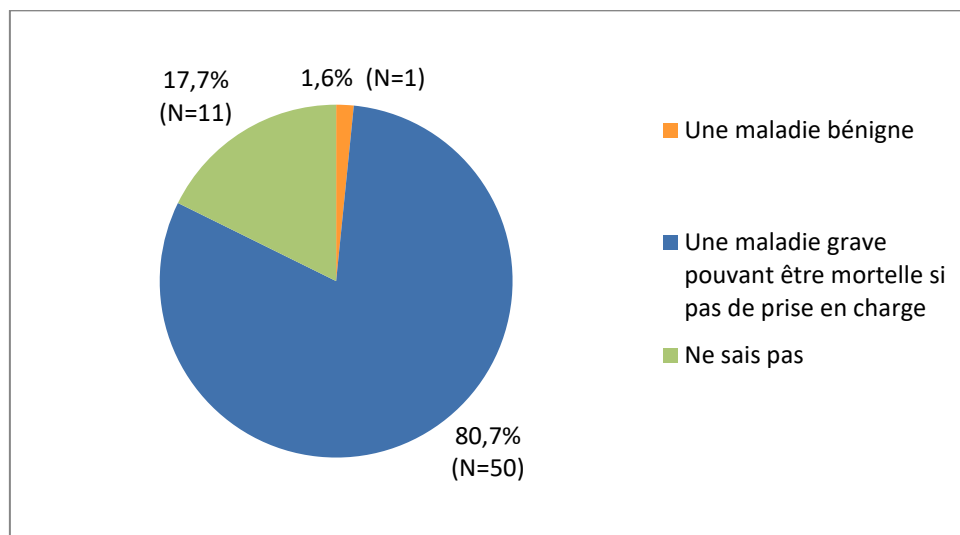


Figure 21 : Représentation graphique de l'évaluation de la gravité de cette maladie parasitaire selon les voyageurs interrogés

(N = Nombre de personnes ayant coché la proposition, sur un total de 62)

80,7 % des personnes interrogées sont conscientes que le paludisme est une maladie grave pouvant être mortelle lorsqu'elle n'est pas prise en charge rapidement. Cette réponse permet d'envisager que les conseils qui seront donnés au cours de la consultation seront suivis pour éviter une maladie pouvant être mortelle. Seule une personne sur 62 a estimé cette maladie comme bénigne. Cependant, il est à noter qu'il y a tout de même 17,7 % des voyageurs qui ont préféré ne pas répondre, on peut donc considérer qu'ils ne mesuraient pas la gravité du paludisme.

Puis, les voyageurs devaient indiquer le délai d'apparition des symptômes après une piqûre par un moustique infesté et donc le temps de vigilance à avoir au retour du voyage. Cette question a pour objectif de déterminer si les voyageurs sont conscients que les symptômes du paludisme arrivent tardivement et qu'il faut rester vigilant plusieurs mois après le retour d'une zone impaludée.

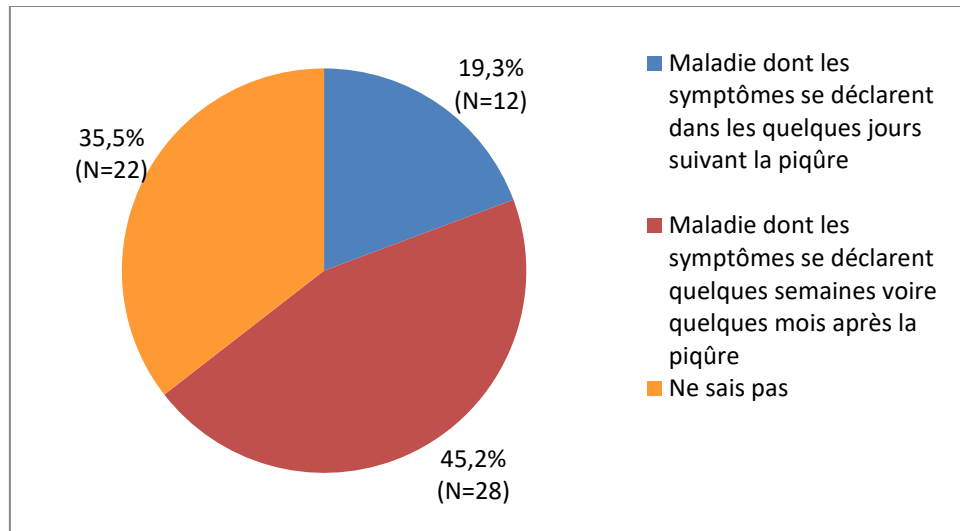


Figure 22 : Représentation graphique du délai d'apparition des symptômes après la piqûre infestante

(N = Nombre de personnes ayant coché la proposition, sur un total de 62)

45,2 % des personnes interrogées savent que les symptômes du paludisme ne se déclarent que quelques semaines voire quelques mois après la piqûre.

Cependant, plus de la moitié des voyageurs (54,8 %) pensent que les symptômes se déclarent dans les quelques jours suivant la piqûre ou ne se prononcent pas. Ce qui veut dire qu'il y a un risque qu'ils ne fassent pas le lien entre leur séjour passé en zone impaludée et la phase symptomatique du paludisme. Dans ce cas, la prise en charge risque d'être retardée et le risque d'évolution vers un accès grave est augmenté.

Cette question montre donc l'importance de rappeler aux voyageurs, tant lors de la consultation médicale qu'à la pharmacie lors de la délivrance d'une chimioprophylaxie ou d'une PPAV, que le paludisme peut se déclarer dans les mois qui suivent le retour d'une zone d'endémie et qu'il convient de consulter en urgences en cas de fièvre, associée ou non à des douleurs musculaires, troubles digestifs, céphalées ...

g. Schéma de prise de la chimioprophylaxie

Cette question demandait aux voyageurs d'indiquer le schéma de prise d'une chimioprophylaxie antipaludique : avant/jour du départ uniquement, pendant le séjour uniquement, après le séjour seulement, ou avant/jour de départ, pendant et après le séjour. Il est à noter que les moments de prise diffèrent selon les chimioprophylaxies, mais la question a pour but de voir si le voyageur sait qu'il faut commencer la chimioprophylaxie avant le départ et surtout la continuer après le retour de la zone d'endémie.

Les résultats sont exprimés en pourcentages et présentés par un diagramme circulaire (Figure 23).

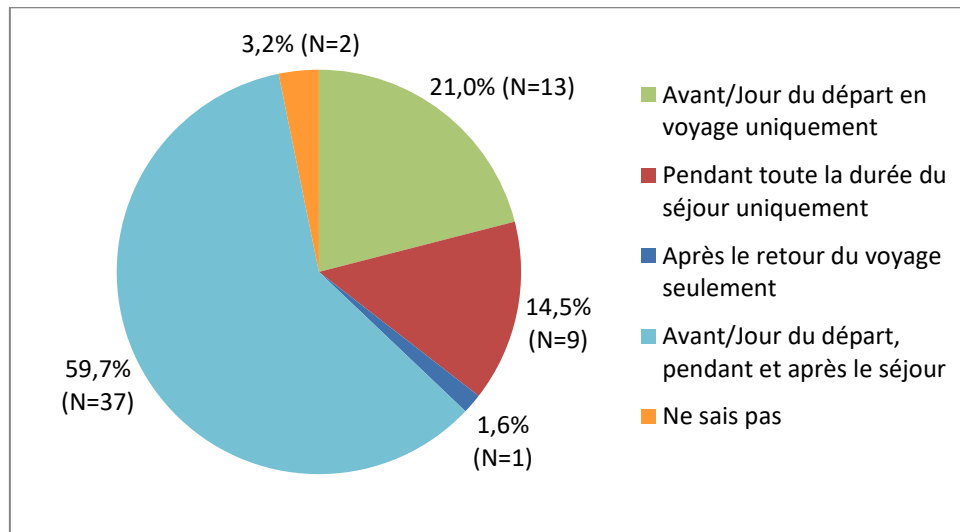


Figure 23 : Représentation graphique du schéma de prise d'une chimioprophylaxie antipaludique selon les voyageurs

(N = Nombre de personnes ayant coché la proposition, sur un total de 62)

59,7 % des personnes interrogées ont le schéma de prise de la chimioprophylaxie antipaludique bien en tête, c'est-à-dire médicament à prendre avant/jour du départ, pendant le séjour et à continuer après le retour de la zone d'endémie.

Cependant, il y a tout de même 40,3 % des voyageurs qui ne connaissent pas le schéma de prise. Parmi eux, 21 % pensent qu'il suffit de prendre la chimioprophylaxie avant/jour de départ pour être protégé contre le paludisme et 14,5 % pensent qu'il suffit de le prendre pendant la durée du séjour. Seule 1 personne sur les 62 interrogées pense être protégée en prenant le traitement uniquement au retour du voyage.

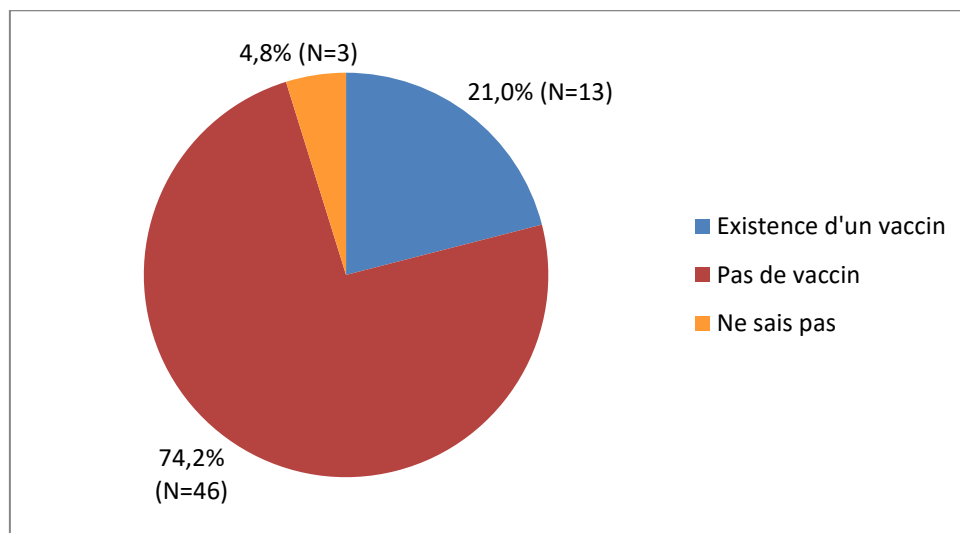
Les réponses à cette question montrent là encore l'importance des conseils du médecin lors de la consultation médicale et du pharmacien lors de la délivrance de cette chimioprophylaxie antipaludique.

Il est nécessaire que le pharmacien insiste sur le fait de commencer la chimioprophylaxie avant/jour de départ afin d'être protégé dès l'arrivée dans la zone d'endémie, puis de la continuer tous le temps du séjour et enfin de la poursuivre après le retour du voyage car les parasites ont une phase d'incubation dans le foie. Le pharmacien doit évidemment adapter ses conseils de prise et durée de prise au retour selon la chimioprophylaxie prescrite par le médecin. Le pharmacien doit donc bien insister sur le plan de prise.

h. Existence d'une vaccination contre le paludisme ?

Les voyageurs étaient invités à répondre à la question suivante : Existe-il un vaccin contre le paludisme ?

Les réponses exprimées en pourcentages sont présentées par un diagramme circulaire (Figure 24).



**Figure 24 : Existence d'un vaccin contre le paludisme d'après les voyageurs
(N = Nombre de personnes ayant coché la proposition, sur un total de 62)**

74,2 % savent qu'il n'existe pas de vaccin pour se protéger contre le paludisme. Cependant, près d'une personne interrogée sur 4 (25,8 %) pense que la vaccination contre le paludisme

est une des mesures de prévention. Il existe peut être une confusion avec d'autres vaccins proposés ou obligatoires à effectuer avant un départ à l'étranger (Fièvre jaune, Hépatite B, Méningite...).

Comme vu précédemment, il existe bien un vaccin contre le paludisme en phase d'étude pilote dans certaines régions d'Afrique pour le moment. Les personnes ayant répondu à l'affirmative à cette question en ont peut être entendu parler.

i. Concernant la prévention contre le paludisme

Les voyageurs devaient ensuite indiquer s'ils pensaient que les traitements médicamenteux, c'est-à-dire les chimioprophylaxies antipaludiques, constituaient un moyen de prévention suffisant pour se protéger du paludisme.

Cette question avait pour but de déterminer, en cas de prescription d'une chimioprophylaxie antipaludique selon la destination, si les voyageurs pensaient être totalement protégés avec le traitement uniquement.

Les réponses exprimées en pourcentages sont représentées par un diagramme circulaire (Figure 25).

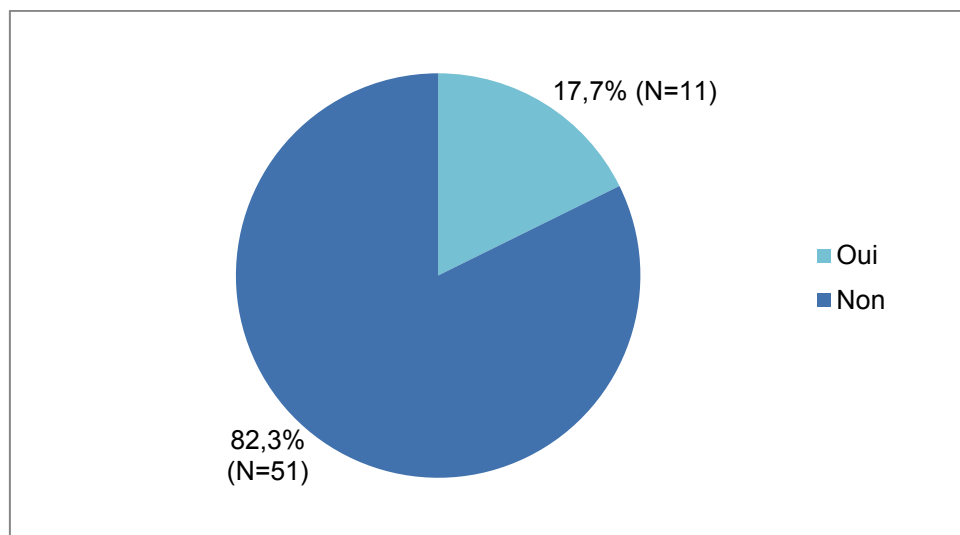


Figure 25 : Le traitement médicamenteux contre le paludisme apporte une protection suffisante contre le paludisme

(N = Nombre de personnes ayant coché la proposition, sur un total de 62)

82,3 % des personnes interrogées sont donc bien conscientes que la chimioprophylaxie seule est insuffisante et qu'il est nécessaire d'y ajouter une protection personnelle individuelle (répulsifs, moustiquaires imprégnées ou non, vêtements longs imprégnés ou non).

Mais il y a tout de même près d'une personne sur 6 (17,7%) qui juge la chimioprophylaxie suffisante pour se protéger.

Là encore, ces réponses montrent l'importance des conseils du pharmacien lors de la délivrance de la chimioprophylaxie. Il doit toujours insister sur le fait de compléter avec une autre protection pour augmenter l'efficacité de la protection.

La suite de cette question avait pour but de voir si les voyageurs jugeaient la protection, grâce à des produits alternatifs, efficaces : bracelet anti-moustiques à la citronnelle, huile essentielle à action répulsive, homéopathie, ultrasons, vitaminothérapie par supplémentation en vitamine B1 ou encore papiers et autocollants gluants.

Pour cette question à choix multiples, le nombre total de réponses est de 227.

Les résultats sont exprimés en pourcentages et représentés par un histogramme en barres (Figure 26).

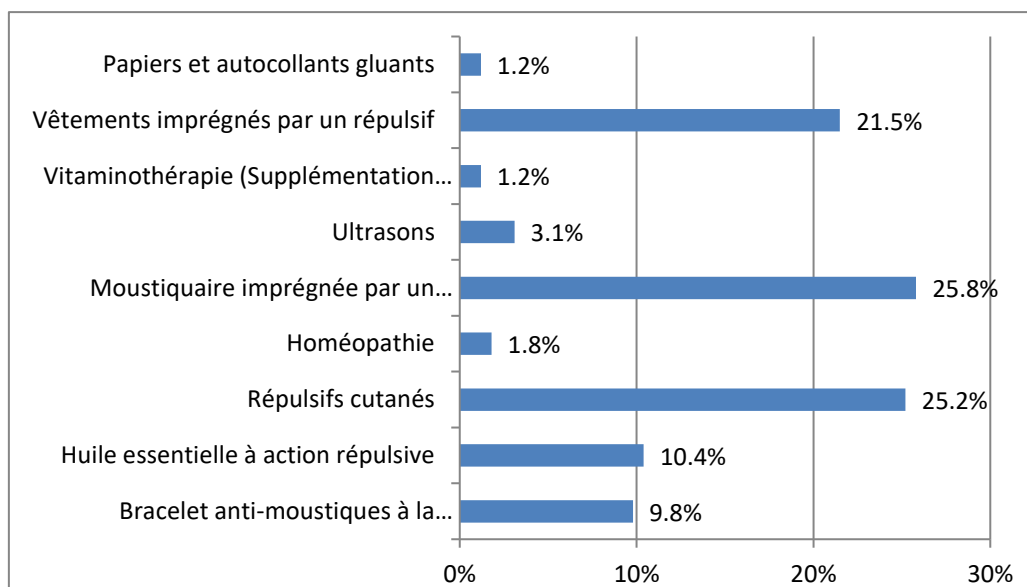


Figure 26 : Moyens de protection efficaces contre piqûre de moustiques

Les réponses les plus citées : moustiquaire imprégnée par un répulsif (25,8 %), répulsifs cutanés (25,2 %) et port de vêtements imprégnés par un répulsif (21,5 %) correspondent bien aux moyens de protection les plus efficaces pour lutter contre le paludisme.

Cependant, 10,4 % des voyageurs pensent que les huiles essentielles à action répulsive peuvent leur apporter une protection efficace en zone impaludée. De même, 9,8 % des voyageurs interrogés se pensent protégés par un bracelet anti-moustiques à la citronnelle. Ces bracelets sont en vente en pharmacie. Il est donc indispensable que le pharmacien insiste sur le fait que cette mesure de protection peut être efficace sur les moustiques en métropole, ne transmettant pas de maladies parasitaires, mais qu'elle représente un moyen de prévention totalement insuffisant contre le paludisme en zones à risques.

De la même façon, pour les appareils à ultrasons (3,1 % des voyageurs), la protection n'est pas efficace contre les moustiques transmettant le paludisme.

Seul 1,2 % des voyageurs trouvent que les papiers et autocollants gluants peuvent apporter une protection efficace. Il en est de même pour l'utilisation de souches homéopathiques (1,2%).

Il est donc très important de sensibiliser les voyageurs sur les produits « alternatifs », et leur expliquer qu'ils ne sont pas suffisamment efficaces pour se protéger contre le paludisme en zones à risques et que leur utilisation n'est donc pas recommandée (2).

j. Concernant les modalités d'application des répulsifs cutanés

Cette question concerne les connaissances des voyageurs sur l'application des répulsifs cutanés. Elle peut être divisée en 3 parties.

1. Ordre d'application du répulsif par rapport à la crème solaire

Les résultats exprimés en pourcentages sont représentés par un diagramme circulaire (Figure 27).

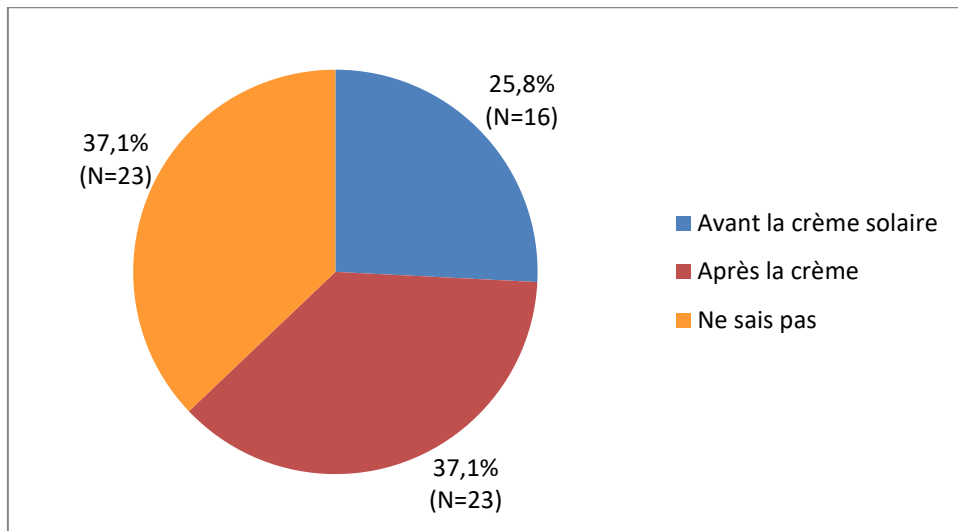


Figure 27 : Représentation graphique des réponses des voyageurs sur l'ordre d'application de la crème solaire et du répulsif cutané

(N = Nombre de personnes ayant coché la proposition, sur un total de 62)

Seulement 37,1 % des voyageurs savent qu'il faut appliquer la crème solaire avant le répulsif cutané. Il y a donc 62,9 % des gens qui ne le savent pas : 25,8 % des personnes interrogées pensent appliquer le répulsif avant la crème solaire et 27,1 % des personnes ne se prononcent pas.

Ce résultat indique que lors de la délivrance des répulsifs, le pharmacien doit penser à rappeler aux voyageurs, l'ordre et le délai entre les applications de la crème solaire et du répulsif. En effet, le cas contraire, il y a un risque de diminution de l'indice de protection solaire et donc un risque accru de coups de soleil ainsi qu'une diminution de l'efficacité du répulsif (43).

2. Nombre d'applications du répulsif par jour pour un adulte (à l'exception des femmes enceintes)

Les résultats sont exprimés en pourcentages et sont présentés par un diagramme circulaire (Figure 28).

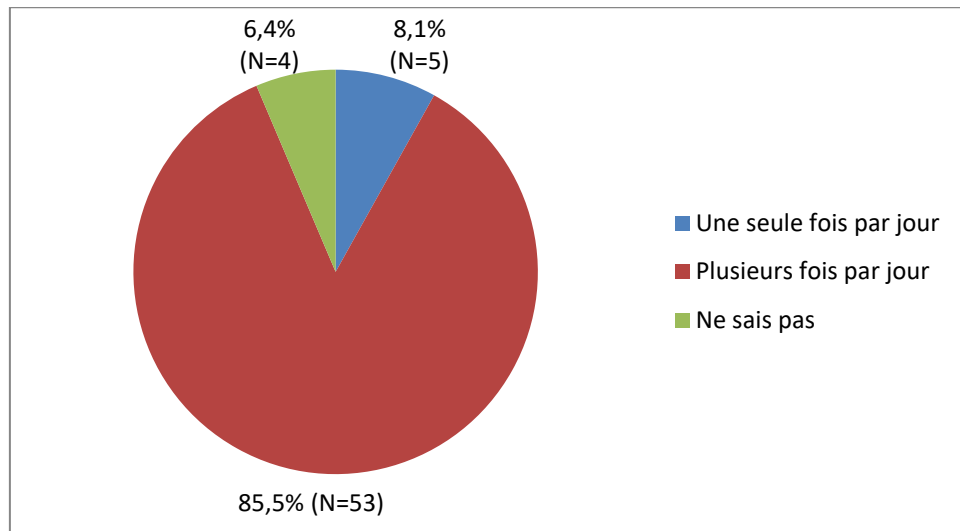


Figure 28 : Représentation graphique des réponses des voyageurs sur le nombre d'applications par jour du répulsif cutané

(N = Nombre de personnes ayant coché la proposition, sur un total de 62)

85,5 % des voyageurs sont conscients que l'efficacité du répulsif est fonction de son bon usage et plus particulièrement du renouvellement régulier des applications.

5 personnes interrogées sur les 62 au total, pensent qu'une application par jour est suffisante pour se protéger contre le paludisme, et 4 personnes ne se prononcent pas.

Ce résultat indique que lors de la délivrance des répulsifs, le pharmacien doit penser à rappeler aux voyageurs qu'il est nécessaire de réaliser plusieurs applications par jour afin d'éviter les piqûres de moustiques et de se protéger contre le paludisme mais aussi contre d'autres maladies transmissibles par des moustiques (dengue, chikungunya). Il sera également important d'indiquer qu'il est nécessaire de renouveler l'application en cas de baignade ou de transpiration intense, en respectant le nombre maximal d'applications.

3. La nécessité de rincer le répulsif avant d'aller dormir

Il y a cependant une limite dans cette question, elle aurait due être posée sous la forme d'un oui ou non. Dans l'analyse des réponses, nous supposons que les voyageurs avaient compris la question comme tel.

Les réponses sont exprimées en pourcentages et représentées par un diagramme circulaire (Figure 29).

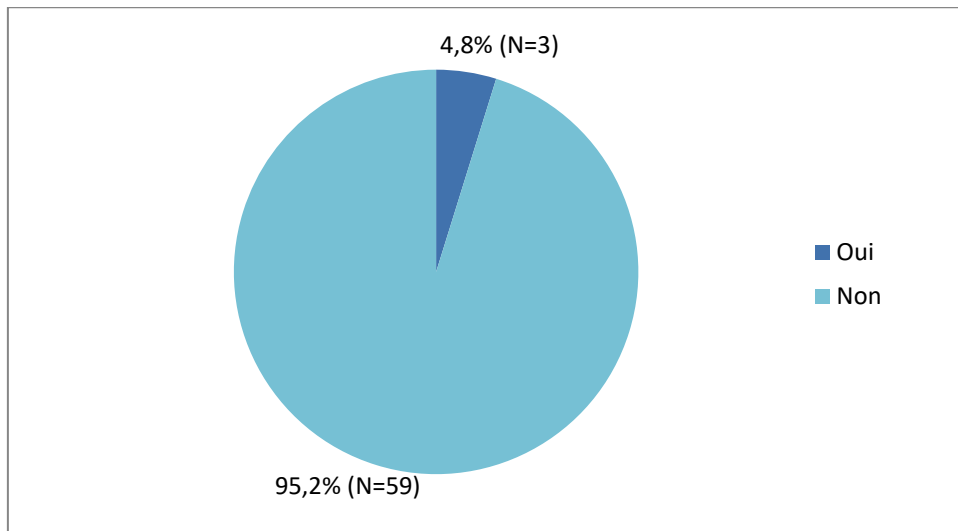


Figure 29 : Représentation graphique de l'avis des voyageurs sur le rinçage du répulsif avant le sommeil

(N = Nombre de personnes ayant coché la proposition, sur un total de 62)

95,2 % des voyageurs pensent qu'il ne faut pas rincer le répulsif avant de se coucher. Cette réponse peut paraître évidente car, comme dit précédemment, les anophèles femelles responsables de la transmission du paludisme piquent essentiellement le soir ou la nuit. Cependant, la Société de Médecine des Voyages et la Société Française de Parasitologie préconisent de se rincer avant le sommeil afin de réduire le risque d'irritations par macération au niveau des plis notamment pour les jeunes enfants (43).

Ceci dit, le pharmacien peut conseiller d'éviter de sortir à partir de la tombée de la nuit, de porter des vêtements longs et couvrants de préférence imprégnés et d'appliquer du répulsif sur les zones découvertes, puis au moment du coucher de se rincer les zones avec du répulsif et surtout de dormir sous une moustiquaire bien installée et de préférence imprégnée d'insecticides. Le rinçage du répulsif est surtout recommandé chez les nourrissons et les jeunes enfants, du fait de leur peau très fine et donc de la toxicité du répulsif.

k. Délai entre applications de crème solaire et de répulsifs

Les voyageurs devaient indiquer s'ils pensaient qu'un délai était nécessaire entre l'application de la crème solaire et l'application du répulsif. Cette question vient en complément de la question n°10 (ou j.) sur les modalités d'application des répulsifs cutanés. Les réponses exprimées en pourcentages sont présentées par un diagramme circulaire (Figure 30).

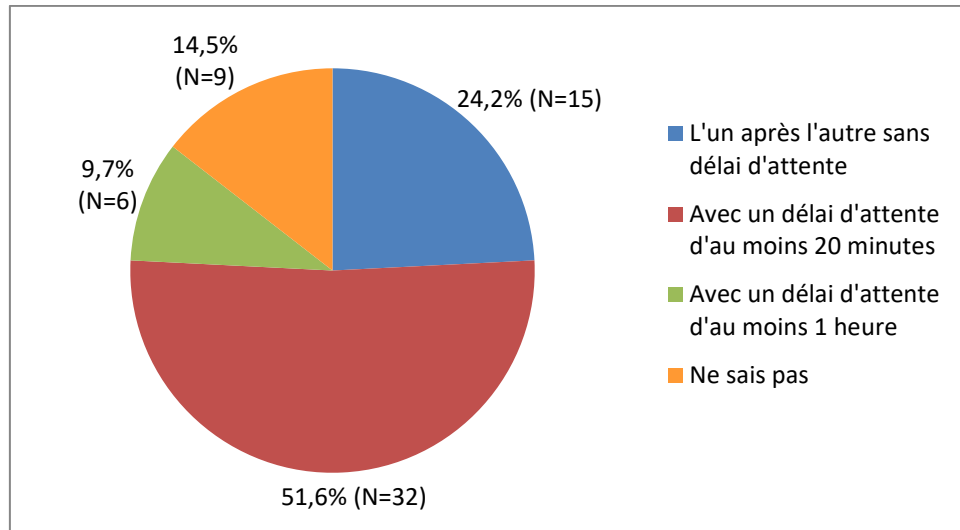


Figure 30 : Représentation graphique des réponses des voyageurs sur le délai entre les applications de la crème solaire et de répulsifs cutanés

(N = Nombre de personnes ayant coché la proposition, sur un total de 62)

51,6 % des voyageurs respectent bien le délai de 20 minutes entre l'application de la crème solaire et l'application du répulsif.

Néanmoins, près d'une personne sur deux ne respecte pas ce délai. Une personne sur 4 (24,2 %) applique la crème solaire en même temps que le répulsif, ce qui risque de diminuer la protection solaire et l'efficacité du répulsif (2). 14,5 % des personnes interrogées ne se prononcent pas. 9,7 % attendent au moins une heure entre l'application de la crème solaire et du répulsif. Dans ce cas là, il n'y a pas de gravité, la protection solaire n'est pas diminuée, il faut cependant faire attention de ne pas s'exposer au soleil durant cette période là, ce qui est tout de même plus contraignant.

Le pharmacien doit insister sur ce délai entre crème solaire et répulsifs car ces deux produits sont extrêmement importants sous les tropiques.

I. Un répulsif unique pour toutes les personnes de la famille ?

Dans cette question, les voyageurs devaient indiquer si un même répulsif peut être utilisé pour toutes les personnes de la famille, tant les femmes enceintes, que les enfants de moins de 6 mois ou de moins de 2 ans.

Les résultats exprimés en pourcentages sont présentés par un diagramme circulaire (Figure 31).

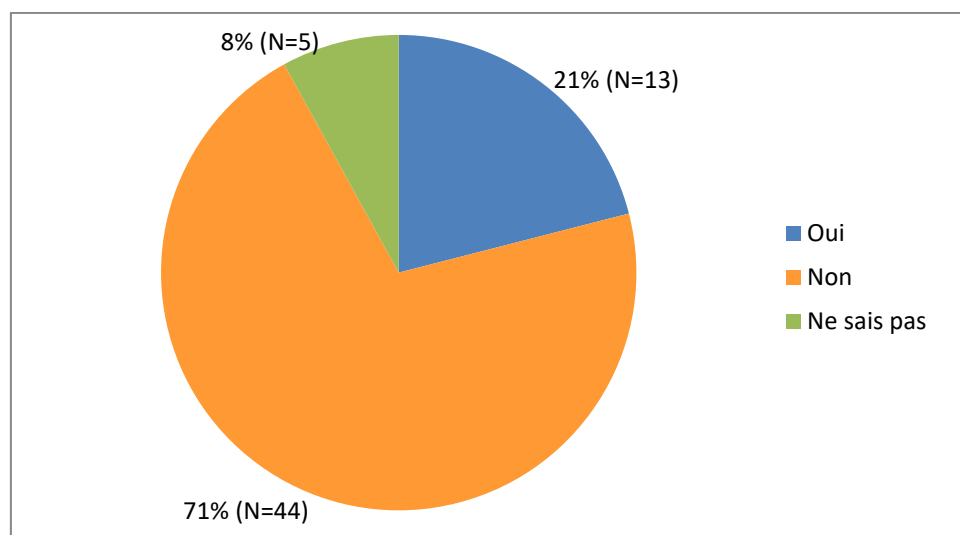


Figure 31 : Représentation graphique des réponses des voyageurs sur l'utilisation du même répulsif cutané pour toute la famille

(N = Nombre de personnes ayant coché la proposition, sur un total de 62)

71% des voyageurs sont avertis qu'il existe des précautions d'emploi pour l'utilisation des répulsifs cutanés selon la population. En effet, toutes les substances actives contenues dans les répulsifs ne sont pas utilisables chez la femme enceinte, et les molécules autorisées sont souvent présentes à des concentrations moindres par rapport à un répulsif pour adulte (hors grossesse).

De plus, les répulsifs cutanés ne doivent pas être utilisés avant l'âge de 6 mois, hors exception si voyage dans une zone à risque de transmission très élevée. Mais, dans ce cas l'utilisation de répulsifs doit être discutée avec le médecin lors de la consultation aux voyageurs. Les concentrations des substances actives des répulsifs et le nombre d'applications seront adaptés chez les enfants de moins de deux ans.

Il convient donc au pharmacien de délivrer les répulsifs en adaptant ses conseils à la population concernée.

Un tableau récapitulatif sur les différents répulsifs utilisables aux différents âges de la vie est présent dans la description des répulsifs page 57.

m. Connaissances sur les répulsifs

L'objectif de cette question était de déterminer les connaissances des voyageurs concernant les contre-indications et les spectres d'actions des répulsifs cutanés et les différentes molécules commercialisées.

Pour cette question à choix multiples, le nombre total de réponses est de 107.

Les résultats sont exprimés en pourcentages et représentés par un histogramme en barres (Figure 32).

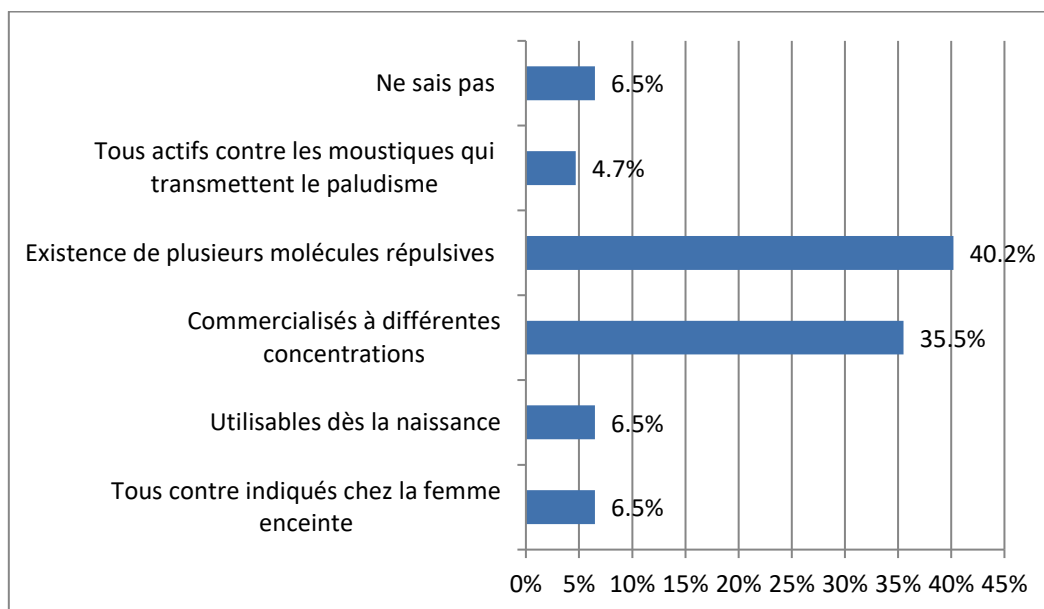


Figure 32 : Connaissances des voyageurs sur les répulsifs

40,2 % des voyageurs sont avertis qu'il existe plusieurs molécules actives pouvant être utilisées dans les répulsifs cutanés et 35,5 % d'entre eux savent que plusieurs concentrations sont possibles.

6,5 % des personnes interrogées pensent que tous les répulsifs sont contre indiqués chez la femme enceinte. Au regard de cette question, il est donc important que le pharmacien indique aux voyageurs qu'il côtoie au comptoir que, s'il y a présence d'une femme enceinte, elle peut utiliser certains répulsifs mais qu'il faut être vigilant à la concentration de la

substance active et que le nombre d'applications est plus faible que pour une personne adulte.

De même, 6,5 % des voyageurs estiment que les répulsifs sont utilisables dès la naissance. Le pharmacien doit donc appuyer sur le fait que les répulsifs ne sont utilisables qu'à partir de 6 mois (sauf exception) et que les concentrations des substances actives doivent être adaptées et que le nombre d'applications est plus faible. Le meilleur moyen de protection pour les enfants de moins de 6 mois est la moustiquaire imprégnée sur la poussette ou le berceau.

4,7 % des personnes interrogées pensent que tous les répulsifs sont actifs contre les moustiques qui vectorisent le paludisme. Là encore, le pharmacien doit préciser à la délivrance qu'il est nécessaire d'utiliser un répulsif contenant au moins une des 4 substances actives : DEET, IR 3535, citriodiol ou KB3023 à la concentration adéquate (43). Les répulsifs cutanés sont désormais soumis à une demande d'autorisation de mise sur le marché avec notamment des tests d'activité permettant d'attester de leur efficacité sur les insectes et/ou acariens indiqués. A l'heure actuelle, seul le DEET à 30% a été démontré comme étant efficace sur les anophèles.

Il est à noter qu'il y a tout de même 6,5 % (soit 7 personnes interrogées) qui ne se prononcent pas.

n. Comparaison de l'action répulsive d'une huile essentielle à action répulsive et d'un répulsif cutané

Il était ensuite demandé aux voyageurs d'indiquer quel produit, huile essentielle répulsive ou répulsif cutané, protégeait le plus longtemps contre les moustiques.

Les résultats sont exprimés en pourcentages et présentés par un diagramme circulaire (Figure 33).

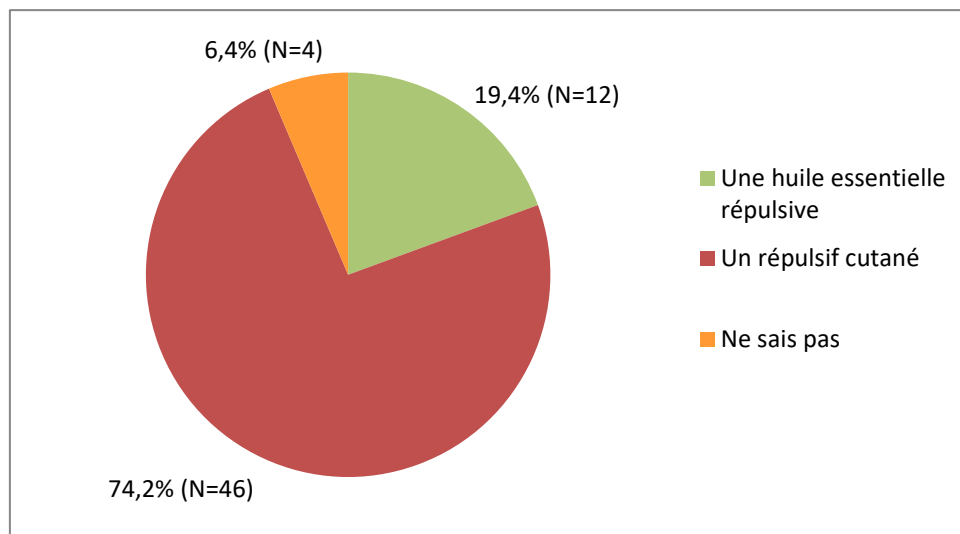


Figure 33 : Représentation graphique des réponses des voyageurs sur le choix du meilleur produit à action répulsive

(N = Nombre de personnes ayant coché la proposition, sur un total de 62)

74,2 % des voyageurs conviennent que le répulsif cutané assure une protection supérieure contre les piqûres de moustiques. Néanmoins, il y a tout de même 25,8 % des personnes qui ne le savent pas, et parmi eux, 19,4 % qui seraient prêtes à utiliser des huiles essentielles répulsives pour se protéger contre le paludisme.

Le pharmacien doit donc rappeler aux voyageurs que l'efficacité des huiles essentielles ne dépasse pas les 20 minutes et que leur utilisation est donc proscrite par le BEH pour la protection contre les moustiques (2).

o. Durée d'efficacité des huiles essentielles utilisées comme répulsif

Les voyageurs devaient indiquer la durée d'efficacité des huiles essentielles à action répulsive, selon eux.

Les résultats sont exprimés en pourcentages et représentés par un histogramme (Figure 34).

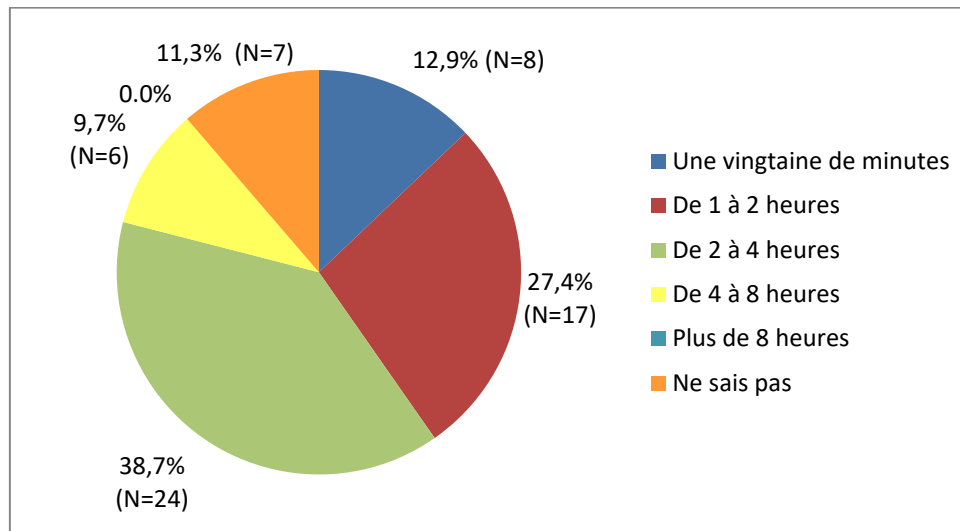


Figure 34 : Représentation graphique des réponses des voyageurs sur la durée d'efficacité des huiles essentielles à action répulsive

(N = Nombre de personnes ayant coché la proposition, sur un total de 62)

Seules 8 personnes sur 62 (12,9%) sont conscientes que la durée d'efficacité des huiles essentielles à action répulsive est seulement d'une vingtaine de minutes. Ce qui signifie que 87,1 % des voyageurs pensent que les huiles essentielles ont une durée d'efficacité beaucoup plus longue. Parmi eux, 38,7 % jugent la durée d'efficacité des huiles essentielles à action répulsive de 2 à 4 heures. Cependant, aucune personne ne pense qu'une huile essentielle à action répulsive peut être efficace plus de 8 heures.

Il est important que le pharmacien en parle avec les personnes partant en voyage, afin de les sensibiliser au fait que l'action répulsive des huiles essentielles est très faible et qu'elles présentent des risques allergiques et photosensibilisant reconnus (43). De plus, rien n'a été démontré sur leur efficacité contre les anophèles jusqu'à présent.

p. Durée moyenne d'efficacité d'un répulsif

De même que pour la durée d'efficacité des huiles essentielles, il était intéressant de savoir à combien les voyageurs estimaient la durée d'efficacité d'un répulsif.

Les résultats exprimés en pourcentages sont présentés par un diagramme circulaire (Figure 35).

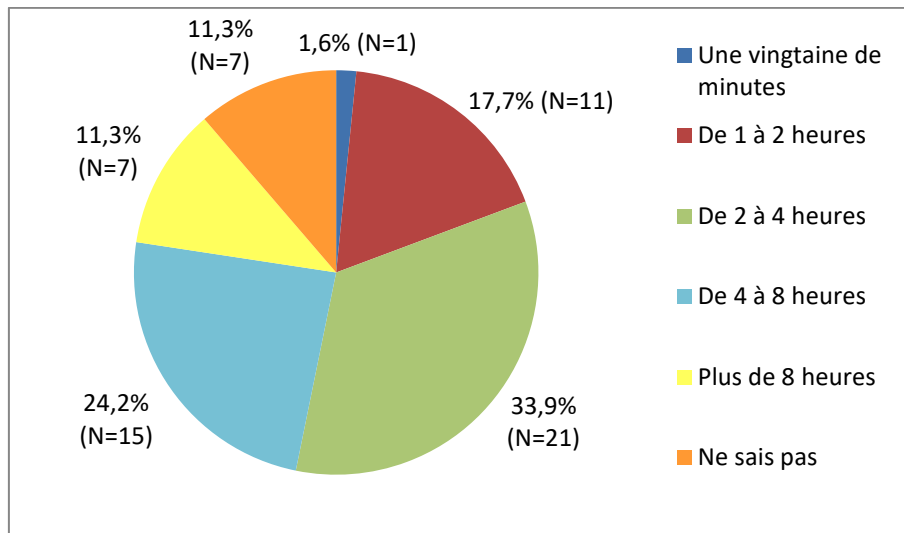


Figure 35 : Représentation graphique des réponses des voyageurs sur la durée moyenne d'efficacité d'un répulsif cutané

(N = Nombre de personnes ayant coché la proposition, sur un total de 62)

Seul 24,2 % des voyageurs savent que la durée moyenne d'efficacité d'un répulsif est de 4 à 8 heures.

33,9 % des voyageurs pensent que les répulsifs agissent environ 2 à 4 heures, il sera donc important de leur rappeler la durée de protection du répulsif lors de la délivrance afin que ces personnes ne dépassent pas le nombre d'applications maximal par jour. A l'inverse, 7 personnes sur 62 (11,3%) pensent que l'efficacité du répulsif est de plus de 8 heures, il faudra donc les conseiller afin qu'ils renouvellent les applications de manière plus fréquente afin de rester protégés, sachant que ces durées de protection varient en fonction de la sudation, des baignades, etc.

5. Conclusion de l'étude

Cette enquête permet de faire un état des lieux des connaissances des voyageurs sur le paludisme et sa prophylaxie. Il s'avère que toutes les personnes se rendant à l'étranger et notamment dans les zones à risques de transmission du paludisme, ne connaissent pas bien le paludisme (de quelle maladie il s'agit, son mode de transmission, sa gravité ...) ni les moyens de prévention (chimio prophylaxie antipaludique, moustiquaire, répulsifs ...) à mettre en place pour s'en protéger, ce qui peut les mettre en danger lors de leur voyage.

Ces résultats soulignent l'importance des consultations par des médecins au centre de vaccination afin qu'ils puissent poser toutes les questions nécessaires, et des conseils des pharmaciens lors de la délivrance de la chimio prophylaxie antipaludique et des moyens de prévention.

Ainsi, le pharmacien doit insister sur certains points essentiels pour une protection optimale contre le paludisme :

- Conseils sur le bon usage des répulsifs : adaptés à l'âge, à une éventuelle grossesse, le nombre d'applications par jour, etc.
- Conseils sur l'utilisation d'une moustiquaire imprégnée d'insecticides
- Importance du délai entre crème solaire et répulsifs pour garder l'efficacité de l'un et de l'autre.
- Conseils sur la chimio prophylaxie : plan de prise, durée du traitement, etc.
- Mise en garde sur les répulsifs « naturels » en vente dans les officines : homéopathie, huiles essentielles, bracelets répulsifs ...
- Insister sur les symptômes du paludisme et insister sur le fait que « toute fièvre de retour d'une zone d'endémie est un paludisme jusqu'à preuve du contraire ».

La fiche conseil (Figure 14), retrouvée à la page 66 de ce manuscrit, peut aider le pharmacien dans les conseils importants à délivrer aux voyageurs lors de leur passage en officine.

Il est intéressant de noter qu'une autre étude sur la connaissance des voyageurs sur le paludisme a été menée à Rouen, dans le cadre d'une thèse de doctorat en pharmacie en 2015 (59). Les conclusions de cette étude sont comparables aux miennes, quant au fait que les voyageurs ne connaissent pas forcément bien le paludisme et les moyens de prévention à mettre en place pour se protéger de cette maladie vectorielle.

II. Idées reçues

De nos jours, les gens recherchent de plus en plus le naturel, le bio, etc. et se tournent de plus en plus vers des médecines alternatives. De plus, afin de préparer leur voyage, les voyageurs se renseignent sur internet et recherchent des informations sur la prévention des maladies auxquelles ils seront exposés, et notamment sur le paludisme.

Malheureusement, beaucoup d'articles sur internet, de forums de voyageurs, d'ouvrages de recettes de grand-mère relaient de fausses informations, ce qui peut avoir des conséquences sur la prévention des voyageurs. Ainsi, certains sites, comme le site *planete healthy* (60) par exemple, déconseillent l'utilisation des répulsifs cutanés contenant des substances chimiques agressives et dangereuses pour la santé, ou encore l'utilisation d'une chimioprophylaxie antipaludique du fait des nombreux effets indésirables de certains médicaments, mais aussi de leur coût...

Ainsi, de nombreux « répulsifs naturels » sont conseillés pour éviter les piqûres de moustiques, comme : les huiles essentielles, l'homéopathie, la supplémentation en vitamine B1, les appareils à ultrasons, les bracelets anti-moustiques, l'artémisine ou encore les raquettes électriques ou papiers et autocollants gluants. C'est pourquoi, il est intéressant de faire un point sur les études scientifiques qui ont été menées sur ces différents produits.

1. Huiles essentielles

L'aromathérapie est de plus en plus utilisée par les patients. De nos jours, les huiles essentielles (HE) peuvent être achetées en pharmacie mais aussi sur internet et dans certaines grandes surfaces, et de nombreuses recettes de mélanges d'HE à action répulsive circulent sur internet.

Les huiles essentielles, extraites de plantes, sont des liquides concentrés et hydrophobes de composés aromatiques volatils. Certaines de celles-ci possèdent une activité insecticide et répulsive envers les arthropodes (43). Cependant, la substance active de l'HE n'est souvent pas strictement identifiée puisque ce sont généralement les mélanges complexes de composants de l'HE (dérivés terpéniques et aromatiques, etc.) qui lui confèrent son activité

répulsive (61). Ce sont des composés très volatils, c'est pourquoi l'addition de vanilline permet d'augmenter leur activité répulsive (45).

Strickman et al (62), ont ainsi rédigé une synthèse des différentes plantes utilisées à travers le monde dans la lutte contre les arthropodes. L'huile essentielle de citronnelle (de Ceylan (*Cymbopogon nardus*) et de Java (*Cymbopogon winterianus*)) serait la plus efficace, mais son action répulsive reste discutée (44). D'autres huiles essentielles peuvent être utilisées comme le géranium, le clou de girofle, la menthe, le soja, le neem, etc. Cependant, ces HE ne sont pas aussi efficaces que les répulsifs de synthèse et leur durée d'action répulsive est en général inférieure à 20 minutes vis-à-vis des principaux vecteurs (43), c'est pourquoi il n'est pas recommandé d'utiliser les huiles essentielles comme répulsif cutané (2).

De plus, bien que ces huiles essentielles soient des produits naturels, elles ne sont pas pour autant dénuées de toxicité. En effet, des irritations cutanées dues à certains composés aromatiques, des réactions allergiques et une photosensibilisation peuvent survenir (43).

2. Homéopathie

Une des souches les plus utilisées, pour la prévention des piqûres de moustiques est le *Ledum palustre*, qui est le lédon des marais (*Rhododendron tomentosum*) sous forme d'extrait.

Cependant, très peu d'études scientifiques ont été menées pour démontrer l'action répulsive de cette plante sous forme homéopathique. Delaunay et al (63) ont décrits un cas de paludisme avec une parasitémie de 7% chez une femme ayant utilisée une prophylaxie antipaludique homéopathique, et affirment que l'homéopathie est inefficace et non recommandée dans la prévention contre le paludisme. La souche homéopathique *Ledum palustre* peut éventuellement être utilisée pour éviter la réaction inflammatoire liée à la piqûre d'insecte, mais en aucun cas pour empêcher la piqûre. Le BEH contre indique l'utilisation de l'homéopathie dans la prévention palustre (2).

De plus, le contexte actuel n'est pas en faveur de l'homéopathie. En effet, la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a rendu, en juin 2019, un avis défavorable au maintien du remboursement des médicaments homéopathiques. La commission de transparence a considéré que ces médicaments n'ont pas démontré scientifiquement une efficacité suffisante pour justifier d'un remboursement (64).

3. Vitaminothérapie

La supplémentation par voie orale de vitamine B1 est un remède maison, répulsif « naturel » largement répandu sur internet afin d'éloigner les moustiques et donc éviter leurs piqûres. La prise de vitamine B1 modifierait l'odeur de la sueur et donnerait ainsi une odeur nauséabonde pour les moustiques mais non détectée par l'Homme.

Cependant, de nombreuses études et notamment celles de Ives et al (65), de Khan AA (66), et de Fradin et Day (67) ont montré l'inefficacité répulsive de la vitamine B1 dans la protection contre les moustiques. Il est donc important de rappeler aux voyageurs que cette méthode n'est pas recommandée et qu'elle ne peut pas remplacer l'utilisation d'un vrai répulsif.

4. Appareils sonores type Ultrasons

De nombreux appareils sonores type ultrasons sont commercialisés et affirment une grande efficacité pour repousser les moustiques, et donc éviter les piqûres et prévenir certaines maladies et notamment l'infection palustre. Ces répulsifs électroniques sont conçus pour repousser les moustiques femelles en émettant des sons aigus presque inaudibles à l'oreille humaine. Ils sont faciles d'utilisation et se transportent facilement.

Cependant, il a été prouvé dans de nombreuses études, et notamment celles de Foster et Lutes (68) et de Enayati et al (69), l'absence d'efficacité de ces appareils à ultrasons, quelles que soient les fréquences proposées, contre les piqûres de moustiques et donc la prévention du paludisme.

L'utilisation de ces appareils sonores type ultrasons n'est donc pas recommandée pour se protéger contre le paludisme (2). Il est important que le pharmacien le précise lors de la délivrance de la chimioprophylaxie.

5. Bracelet anti-moustiques à la citronnelle

D'après Daniel Camus, professeur à l'institut Pasteur de Lille et également responsable de la publication du BEH, les bracelets anti-moustiques « sont totalement inefficaces » et ne devraient pas être utilisés (70). Selon une étude, les bracelets, testés en cage puis dans une

petite pièce plus représentative de l'exposition du corps, ne diffuseraient que de quelques centimètres autour du point d'application et offriraient donc un effet très localisé (49). En effet, les répulsifs contenus dans ces bracelets, trop volatils, ne se diffuseraient pas sur la peau, et n'apporteraient donc aucune protection contre les piqûres de moustiques. De même, le BEH contre indique leur utilisation (2).

3 bracelets répulsifs (Manouka®, Pharmavoyage® et Para'kito®) ont été évalué par l'Union Fédérale de Consommateurs « Que choisir » et ont été jugé comme mauvais en test en salle (49). Ces bracelets sont pourtant très présents dans les officines dans les rayons anti-moustiques. Il est donc très important que le pharmacien fasse la part des choses et adapte son conseil selon les situations.

6. Artémisinine

Une plante, l'*Artemisia annua*, fait de plus en plus parler d'elle, en France et en Afrique, pour la prévention et le traitement du paludisme. En effet, certaines associations, médias et même certaines personnalités en font la promotion. De plus en plus de voyageurs utilisent cette plante entière, sous forme de tisane ou de gélules, comme prophylaxie antipaludique, bien que l'efficacité prophylactique de ces médications n'ait pas encore été démontrée.

Ce nouvel essor inquiète les autorités de santé et l'Académie Nationale de Médecine, car, premièrement il y a un risque d'aggravation de la maladie, le voyageur pensant prendre une prophylaxie efficace, ne va pas faire le lien avec les symptômes du paludisme et donc risque de retarder la prise en charge. De plus, cet usage détourné de compléments alimentaires à base d'artémisinine ou de phytothérapie à base de plantes sèches d'*Artemisia annua* risque de faire apparaître des résistances aux traitements à base d'artémisinine.

Plusieurs informations sont à retenir sur les tisanes, gélules ou autres préparations dérivées de la plante entière *Artemisia annua*, extraites du BEH 2019 (2) :

- Les produits de phytothérapie à base de cette plante n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans le cadre d'études cliniques méthodologiquement contrôlées et rigoureuses
- Leur innocuité n'est pas établie
- Leur usage est prohibé par l'OMS depuis 2012
- Ils ne disposent pas d'autorisation de mise sur le marché en Europe ou aux USA

- En France, l'ANSM est intervenue à trois reprises, en 2015 et en 2017, pour interdire la vente de produits à base d'*Artemisia annua* proposés sur Internet ou par l'intermédiaire d'associations
- L'Académie Nationale de Médecine, dans son communiqué de 19 février 2019, met également en garde contre l'utilisation de cette phytothérapie

D'après un article du World Health Organisation (WHO) (71), il a été montré que la concentration en artémisinine contenue dans les feuilles était variable selon des facteurs génétiques, agricoles et environnementaux. Ainsi, la saison, les processus de séchages, et les conditions de stockage influencent la teneur en artémisinine.

De plus, un des principaux risque du traitement contre le paludisme avec de la tisane d'*Artemisia annua* est que le patient ne reçoive pas une dose suffisamment forte. En effet, l'étude de R  th et al (72) a prouvé que la concentration d'artémisinine contenue dans un litre de tisane d'*Artemisia annua*, était toujours inférieure à 20 % de celle contenue dans une dose pharmaceutique d'artémisinine de 500 mg. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'artémisinine est peu soluble dans l'eau et instable à haute température. Pour recevoir une dose équivalente à 500 mg d'artémisinine pharmaceutique, le patient devrait ainsi boire au minimum 5 litres de tisane d'*Artemisia annua*, pendant au moins 7 jours consécutifs.

Enfin, du fait des expositions répétées à des doses sous-thérapeutiques d'artémisinine, des résistances sont en train émerger (73). Ces résistances à l'artémisinine seraient désastreuses pour le contrôle mondial du paludisme.

Il est donc très important que le pharmacien, lors de la délivrance de la chimioprophylaxie et/ou de la PPAV, explique au patient qu'il ne faut pas utiliser les tisanes ou gélules d'artémisinine pour se protéger contre le paludisme, car aucunes études scientifiques et cliniques n'ont montré leur efficacité.

En 2015, le professeur Youyou Tu a partagé la prix Nobel en physiologie ou en médecine pour ses découvertes concernant l'*Artemisia annua*, à partir de laquelle a été isolée l'artémisinine qui a bouleversé la prise en charge du paludisme grâce au développement de nombreux médicaments. Depuis ces découvertes et d'autres études cliniques, les associations médicamenteuses à base de dérivés synthétiques d'artémisinine sont recommandées par l'OMS et utilisées dans le traitement du paludisme, car ils ont fait l'objet d'essais scientifiques validant leur efficacité et leur sécurité d'emploi et ont donc obtenus une AMM européenne.

7. Raquettes électriques

Les raquettes électriques sont destinées à éradiquer tous les insectes volants, en leur donnant une impulsion électrique pendant leur vol. Néanmoins, aucune étude scientifique n'argumente l'efficacité de cet outil. De plus, cette méthode de protection contre les moustiques perd toute son efficacité durant le sommeil du voyageur et ne peut donc pas être recommandée dans le cadre de la protection personnelle individuelle.

8. Papiers et autocollants gluants

Enfin, l'efficacité des papiers et autocollants gluants n'a pas été argumentée par des études scientifiques, à l'heure actuelle mais leur utilisation n'est pas recommandée dans le BEH (2).

De même, éteindre la lumière ne fera pas fuir les moustiques, car ces derniers ne sont pas attirés par la lumière mais par notre respiration et notre odeur (49).

En conclusion, un bon nombre des informations circulant sur internet ou dans les médias sont erronées ou n'ont pas été étudié scientifiquement.

Malgré la définition de « naturels » des produits cités précédemment, ils s'avèrent inefficaces dans la prévention contre le paludisme et leur utilisation n'est donc pas recommandée par le BEH (2).

Le pharmacien a donc là encore un rôle à jouer afin d'expliquer pourquoi ces produits alternatifs « naturels » ne doivent pas être utilisés et représentent même un danger pour les voyageurs s'ils n'utilisent que ça pour se protéger du paludisme.

III. Consultation aux voyageurs :

Bien que cette thèse soit centrée sur le paludisme, sa prévention et les conseils aux voyageurs, il ne faut pas négliger les autres pathologies susceptibles d'être contractées lors d'un voyage dans une zone tropicale.

La notion que « toute fièvre de retour d'une zone d'endémie est un paludisme jusqu'à preuve du contraire », doit toujours rester en tête. Cependant, après avoir écarté ce diagnostic, d'autres diagnostics différentiels sont envisageables (Fièvre jaune, fièvre typhoïde, dengue, etc.)

Voici une liste non exhaustive des pathologies infectieuses que l'on peut contracter lors d'un voyage en zones tropicales ou inter tropicales :

➤ Chikungunya (74) :

Maladie due à un virus (arbovirus du genre alphavirus). Elle se transmet par la piqûre d'un moustique infecté du genre *Aedes*. Elle se manifeste par des douleurs articulaires aiguës persistantes, des douleurs musculaires, une fièvre et des maux de tête. Le traitement est uniquement symptomatique et la prévention consiste à se protéger des piqûres de moustiques, principalement la journée.

➤ Dengue (75):

Maladie due à un virus (arbovirus du genre flavivirus). Elle se transmet par la piqûre d'un moustique infecté du genre *Aedes*. Elle se manifeste par une forte fièvre accompagnée de maux de tête, de nausées, de vomissements, de douleurs articulaires et musculaires et d'une éruption cutanée ressemblant à celle de la rougeole. Des complications sont possibles, on parle de dengue hémorragique. La prévention consiste là encore à se protéger des piqûres de moustiques, principalement la journée.

➤ Fièvre jaune (76) :

Maladie due à un virus (arbovirus du genre flavivirus). Elle se transmet par la piqûre d'un moustique infecté du genre *Aedes*. Elle se manifeste par de fortes fièvres, douleurs musculaires et maux de tête et peut provoquer en 8 jours des hémorragies et un ictère sévère. Elle est mortelle dans 80% des cas. La vaccination est indispensable dans les zones à risques. Une seule injection 10 jours minimum avant le départ et valable à vie.

➤ Fièvre typhoïde (77) :

Maladie bactérienne (bactéries du genre Salmonella) retrouvée dans les régions où l'hygiène est précaire. Elle se transmet par l'eau et les aliments contaminés. Elle se manifeste par de fortes fièvres, pouvant évoluer vers des complications digestives, cardiovasculaires et neurologiques graves. La vaccination doit être réalisée selon les conditions et la durée du voyage et l'effet protecteur perdure 3 ans.

➤ Hépatite A :

Maladie due à un virus (genre Hepatovirus). Elle se transmet par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés ou par contact direct avec une personne infectée. Elle se manifeste par des troubles digestifs, un ictère et une fatigue intense prolongée. La vaccination doit être réalisée selon les conditions et la durée du séjour. Le schéma d'administration consiste en une dose au minimum 10 jours avant le départ puis un rappel 6 et 12 mois plus tard pour une protection à vie.

➤ Hépatite B :

Maladie due à un virus. Elle se transmet par voies sexuelle et sanguine (transfusions). Elle se manifeste par des troubles hépatiques, elle est parfois asymptomatique et elle peut provoquer des complications plus ou moins tardives (cirrhose, cancer du foie ...). La vaccination est intégrée au calendrier vaccinal de l'enfant.

De nombreuses pathologies infectieuses peuvent être contractées lors d'un voyage et il convient de s'en prévenir du mieux possible. Les vaccinations peuvent être réalisées au centre de vaccination après consultation avec un médecin et adaptées selon la destination, les conditions, la durée du séjour, etc.

Le pharmacien d'officine a un rôle très important dans la prévention des différentes maladies. Une fiche conseils, distribuée lors des consultations au centre de vaccination du CHU de Pontchaillou à Rennes, peut notamment lui servir de base (Annexe 1). De plus, de nombreuses sources peuvent lui permettre de mettre à jour ces connaissances et d'adapter les conseils à chaque patient et à chaque destination. Ainsi, le BEH publie chaque année un bulletin des recommandations (2), l'Institut Pasteur de Lille propose l'application Métis (78) qui regroupe l'ensemble des recommandations disponibles pour un pays choisi et enfin le site internet des pharmacies d'aéroport de France et d'Allemagne (79).

CONCLUSION

Le paludisme est une maladie aux conséquences dévastatrices sur la santé, qui touche majoritairement les populations pauvres et les groupes défavorisés, dans les pays d'endémie palustre. De nombreux progrès ont été faits dans le monde, et globalement les stratégies thérapeutiques, l'arsenal médicamenteux et la lutte anti-vectorielle se sont améliorés. Cependant, il reste encore énormément de progrès à faire avant d'atteindre les objectifs de la Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030, c'est-à-dire de réduire l'incidence et la mortalité du paludisme de 90 % d'ici 2030. En effet, la croissance de la population mondiale, et donc l'augmentation des personnes vivants en zones d'endémie (3), l'apparition de résistances aux traitements médicamenteux et aux insecticides, du fait de l'adaptation et de l'évolution des parasites, mais aussi le changement climatique et la mondialisation des échanges (5) sont autant de raisons qui inquiètent l'OMS.

A une toute autre échelle, le paludisme représente un danger pour les voyageurs se rendant en zone impaludée, ils doivent donc être sensibilisés aux risques encourus et être informés afin d'éviter une possible contamination.

Le pharmacien est un acteur de première ligne dans la prévention du paludisme. Ainsi, il a pour rôle de conseiller les voyageurs lors de la délivrance de leur chimioprophylaxie, d'insister sur l'importance de son observance, mais il doit aussi leur rappeler que la chimioprophylaxie doit toujours être accompagnée d'une protection individuelle efficace. Il est important qu'il adapte ces conseils aux différentes populations. L'éducation du patient est une étape importante dans la lutte contre le paludisme.

De plus, de nos jours, les patients peuvent trouver des informations sur internet, dans les médias, etc. Ces informations sont bien souvent erronées ou approximatives. De ce fait, le pharmacien doit les trier et surtout réactualiser ses connaissances tout au long de sa carrière afin de donner les recommandations les plus précises possibles aux voyageurs.

1. Organisation mondiale de la santé. World malaria report 2018. 2018.
2. BEH hors-série - Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2019 / 2019 / Archives / BEH - Bulletin épidémiologique hebdomadaire / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2019/BEH-hors-serie-Recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2019>
3. Organisation mondiale de la santé. Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme, 2016-2030. 2015.
4. Institut de Veille Sanitaire (InVS). Aide mémoire Paludisme [Internet]. [cité 7 juin 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr./layout/set/print/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Paludisme/Aide-memoire>
5. Robert V. Les changements globaux aggravent le risque d'expansion du paludisme [Internet]. The Conversation. [cité 20 juin 2019]. Disponible sur: <http://theconversation.com/les-changements-globaux-aggravent-le-risque-dexpansion-du-paludisme-115951>
6. Rapport annuel d'activité du Centre national de référence du paludisme pour l'année 2016. [Internet]. 2017. Disponible sur: https://anofel.net/wp-content/uploads/2019/07/RA_CNR_Paludisme_2016.pdf
7. Jacquemin P, Jacquemin J-L. Parasitologie clinique. Masson. 1986.
8. Wéry M. Protozoologie médicale. De Boek Université. 1995.
9. Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT). E. Pilly. Maladies Infectieuses et Tropicales. 26^{ème} édition. Alinea Plus; 2018.
10. ANOFEL (Association Française des Enseignants de Parasitologie. Parasitologie Mycologie. 2002. (Références).
11. Dayananda KK, Achur RN, Gowda DC. Epidemiology, drug resistance, and pathophysiology of Plasmodium vivax malaria. J Vector Borne Dis. mars 2018;55(1):1-8.
12. Mendes C, Dias F, Figueiredo J, Mora VG, Cano J, de Sousa B, et al. Duffy negative antigen is no longer a barrier to Plasmodium vivax--molecular evidences from the African West Coast (Angola and Equatorial Guinea). PLoS Negl Trop Dis. juin 2011;5(6):e1192.
13. Okafor CN, Finnigan NA. Malaria (Plasmodium Ovale). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 [cité 1 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519021/>
14. Collins WE, Jeffery GM. Plasmodium malariae: parasite and disease. Clin Microbiol Rev. oct 2007;20(4):579-92.

15. Kantele A, Jokiranta TS. Review of Cases With the Emerging Fifth Human Malaria Parasite, *Plasmodium knowlesi*. *Clin Infect Dis*. 1 juin 2011;52(11):1356-62.
16. Carnevale P, Robert V. Les anophèles : Biologie, transmission du *Plasmodium* et lutte antivectorielle. IRD Editions. 2009. (Didactiques).
17. Mouchet J. Vecteurs et facteurs d'environnement du paludisme. *Transfusion Clinique et Biologique*. 1 févr 1999;6(1):35-43.
18. Pages F, Orlandipradines E, Corbel V. Vecteurs du paludisme: biologie, diversité, contrôle et protection individuelle. *Médecine et Maladies Infectieuses*. mars 2007;37(3):153-61.
19. Véronique D. Haute Autorité de Santé (HAS) - Evaluation des actes de diagnostic biologique des infections à *Plasmodium*. déc 2016;104.
20. Parasite du paludisme : la stratégie du cheval de Troie démasquée [Internet]. Institut Pasteur. 2013 [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/parasite-du-paludisme-strategie-du-cheval-troie-demasquee>
21. Danis M, Mouchet J. Paludisme. Ellipses. 1991.
22. Gachot B, Bruneel F, Pays J-F. Paludisme. Edition Doin. 2004. (Conduites).
23. Ndour PA. Role of the spleen in human malaria. In: *Encyclopedia of Malaria* [Internet]. 2015. Disponible sur: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-1-4614-8757-9_89-1.pdf
24. ANOFEL (Association Française des Enseignants de Parasitologie. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. 5^{ème} édition. 2016.
25. Silamut K, Phu NH, Whitty C, Turner GD, Louwrier K, Mai NT, et al. A quantitative analysis of the microvascular sequestration of malaria parasites in the human brain. *Am J Pathol*. août 1999;155(2):395-410.
26. Argy N, Houzé S. Paludisme grave : de la physiopathologie aux nouveautés thérapeutiques. *Extrait du Journal des Anti-infectieux*. 2014;16:13-7.
27. Khoury DS, Cromer D, Best SE, James KR, Kim PS, Engwerda CR, et al. Effect of Mature Blood-Stage *Plasmodium* Parasite Sequestration on Pathogen Biomass in Mathematical and In Vivo Models of Malaria. *Infection and Immunity*. janv 2014;82(1):212.
28. Saïssy J-M. Paludisme grave. Arnette. 2001.
29. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). La prise en charge du paludisme grave [Internet]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s20170fr/s20170fr.pdf>

30. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Prise en charge et prévention du paludisme d'importation : Mise à jour 2017 des Recommandations de Pratique Clinique (RPC) 2007. :71.
31. Houzé S, Paris L. Apport des tests de diagnostic rapide en parasitologie: intérêt et limites. Revue Francophone des Laboratoires. juill 2015;2015(474):29-36.
32. Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Recommandations de prévention du paludisme pour les voyageurs. 2015.
33. VIDAL - Paludisme : prophylaxie - Prise en charge [Internet]. [cité 31 mai 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1470/paludisme_prophylaxie/prise_en_charge/
34. Bianchi V, El anbassi S. Médicaments - Prépa pharma. De boeck. 2014.
35. Fiches modèles OMS d'information a l'usage des prescripteurs: Médicaments utilisés en parasitologie - Deuxième édition: Protozoaires: Paludisme: Doxycycline [Internet]. [cité 6 juin 2019]. Disponible sur: <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2923f/2.5.8.html>
36. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM). Thériaque - Monographie Doxycycline. [Internet]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
37. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) - Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) - Malarone. [Internet]. [cité 2 juin 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61638010&typedoc=R&ref=R0323869.htm>
38. Fiches modèles OMS d'information a l'usage des prescripteurs: Médicaments utilisés en parasitologie - Deuxième édition: Protozoaires: Paludisme: Mefloquine [Internet]. [cité 6 juin 2019]. Disponible sur: <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2923f/2.5.5.html>
39. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM). Thériaque- Monographie Lariam. [Internet]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
40. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM). Thériaque - Monographie Nivaquine. [Internet]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
41. Fiches modèles OMS d'information a l'usage des prescripteurs: Médicaments utilisés en parasitologie - Deuxième édition: Protozoaires: Paludisme: Chloroquine [Internet]. [cité 6 juin 2019]. Disponible sur: <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2923f/2.5.1.html>
42. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM). Thériaque - Monographie Savarine. [Internet]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>

43. Société de Médecine des Voyages (SMV) et Société Française de Parasitologie (SFP). Recommandations de Bonne Pratique. Protection personnelle antivectorielle ou protection contre les insectes piqueurs et les tiques. [Internet]. 2010. Disponible sur: <https://www.medecine-voyages.fr/publications/ppavtextecourt.pdf>
44. Combemale P. La prescription des répulsifs. *Médecine Tropicale*. 2001;61(1):99-103.
45. Duvallat G, De Gentile L. Protection personnelle antivectorielle. IRD Editions. 2012. (Didactiques).
46. Directive 98/8/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides [Internet]. 123, 31998L0008 avr 24, 1998. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/1998/8/oj/fra>
47. Ministère des Solidarités et de la santé - risques microbiologiques, physiques et chimiques - espèces nuisibles et parasites [Internet]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/especes-nuisibles-et-parasites/repulsifs-moustiques>
48. Prescrire - Mieux se protéger des infections liées aux moustiques - Répulsifs et moustiquaires imprégnées d'insecticide. juin 2008; Disponible sur: <https://www.prescrire.org/aLaUne/dossierSeProtegerMoustiques.php>
49. Chesnais E. Produits antimoustiques, comment se protéger ? Tests et conseils. *Que choisir*. août 2019;(582):24-9.
50. Le Moniteur des Pharmacies. Cahier Formation n°3231 - Les troussees pour le voyage. [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/>
51. Hougard J-M. Pour la science - Les moustiquaires imprégnées. avr 2008;(n°366). Disponible sur: <https://www.pourlascience.fr/sd/medecine/les-moustiquaires-impregnees-2756.php>
52. OMS | Questions et réponses sur le programme de mise en œuvre de la vaccination antipaludique (MVIP) [Internet]. WHO. [cité 27 août 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/media/malaria-vaccine-implementation-qa/fr/>
53. Vandoolaeghe P, Schuerman L. Le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 chez les enfants âgés de 5 à 17 mois au moment de la première vaccination. *Pan Afr Med J* [Internet]. 19 juin 2018 [cité 27 août 2019];30. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6201624/>
54. ANSES. Les résistances aux insecticides, antiparasitaires, antibiotiques ... Comprendre où en est la recherche [Internet]. Les cahiers de la recherche - Santé, Environnement, Travail.; 2013. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/CDLR-mg-Antibioresistance3.pdf>
55. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Plan mondial pour la gestion de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme [Internet]. 2012. Disponible sur: https://www.who.int/malaria/vector_control/gpirm_executive_summary_fr.pdf?ua=1

56. Organisation mondiale de la santé. World malaria report 2018. 2018.
57. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Paludisme [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
58. Worldwide antimalarial resistance network. Résistance aux médicaments antipaludiques : Vue d'ensemble [Internet]. Disponible sur: <https://www.wwarn.org/fr/propos-de-nous/resistance-aux-medicaments-antipaludiques-vue-densemble>
59. Elie M. Le paludisme et sa prévention : niveau de connaissance et prophylaxie mise en place par les voyageurs à destination intertropicale. Université de Rouen; 2015.
60. Prévention et Traitement du paludisme : Les alternatives naturelles [Internet]. <https://planetehealthy.com/>. [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: <https://planetehealthy.com/prevention-traitement-paludisme-alternatives-naturelles/>
61. Charpentier G. Les répulsifs contre les insectes hématophages. Bulletin de la société d'entomologie du Québec. 2006;13(2).
62. Strickman D, Frances SP, Debboun M. Prevention of bug bites, stings, and disease. Oxford University Press. 2009.
63. Delaunay P, Cua E, Lucas P, Marty P. Homoeopathy may not be effective in preventing malaria. *BMJ*. 18 nov 2000;321(7271):1288.
64. Médicaments homéopathiques : une efficacité insuffisante pour être proposés au remboursement [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 4 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3066934/fr/medicaments-homeopathiques-une-efficacite-insuffisante-pour-etre-proposes-au-remboursement
65. Ives AR, Paskewitz SM, Inter-L&S 101, Biology Interest Groups, Entomology Class 201. Testing vitamin B as a home remedy against mosquitoes. *J Am Mosq Control Assoc*. juin 2005;21(2):213-7.
66. Khan AA, Maibach HI, Strauss WG, Fenley WR. Vitamin B1 is not a systemic mosquito repellent in man. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc*. 1969;55(1):99-102.
67. Fradin MS, Day JF. Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites. *N Engl J Med*. 4 juill 2002;347(1):13-8.
68. Foster W, Lutes K. Tests of ultrasonic emissions on mosquito attraction to hosts in a flight chamber. juin 1985; Disponible sur: https://www.biodiversitylibrary.org/content/part/JAMCA/JAMCA_V01_N2_P199-202.pdf
69. Hemingway J, Garner P, Enayati A. Electronic mosquito repellents for preventing mosquito bites and malaria infection. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 18 avr 2007 [cité 16 juin 2019];2007(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6532582/>

70. Bracelets répulsifs, ultrasons ces méthodes pour chasser les moustiques sont-elles fiables ? [Internet]. LCI; 2019. Disponible sur: <https://www.lci.fr/bien-etre/bracelets-repulsifs-ultrasons-ces-methodes-pour-chasser-les-moustiques-sont-elles-fiables-2117475.html>
71. World Health Organization. WHO Position Statement : Effectiveness of Non-Pharmaceutical Forms of Artemisia annua L. against malaria [Internet]. 2012. Disponible sur: https://www.who.int/malaria/diagnosis_treatment/position_statement_herbal_remedy_artemisia_annua_1.pdf?ua=1
72. R ath K, Taxis K, Walz G, Gleiter CH, Li S-M, Heide L. Pharmacokinetic study of artemisinin after oral intake of a traditional preparation of Artemisia annua L. (annual wormwood). Am J Trop Med Hyg. f evr 2004;70(2):128-32.
73. Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyto AP, Tarning J, et al. Artemisinin Resistance in Plasmodium falciparum Malaria. New England Journal of Medicine. 30 juill 2009;361(5):455-67.
74. Chikungunya [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [citée 26 août 2019]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/chikungunya>
75. Dengue [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [citée 26 août 2019]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/dengue>
76. Fièvre jaune : informations et traitements - Institut Pasteur [Internet]. [citée 26 août 2019]. Disponible sur: https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/fievre-jaune?emkfid=EMF-22701181460-k--77618669180-b-s&gclid=EAIAIQobChMI4oX437Ch5AIVQ7DtCh0GZwe0EAAYASAAEgKucPD_BwE
77. Fièvres typho ide et paratypho ide [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [citée 26 août 2019]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/fievres-typhoide-paratyphoide>
78. Application M tis - Institut Pasteur de Lille [Internet]. Disponible sur: <https://www.pasteur-lille.fr/vaccinations-voyages/>
79. Pharmacies d'aéroport - Conseils santé par pays [Internet]. Disponible sur: <https://pharmacies-aeroport.fr/votre-destination/>

ANNEXES

Annexe 1 : Fiches informatives distribuées au centre de vaccination du CHU de Pontchaillou à Rennes lors d'une consultation aux voyageurs


CHU
Rennes

Centre de vaccination anti-amarille
et de conseils aux voyageurs

Quelle que soit votre destination, prévoir son voyage pour mieux le réussir

CONSEILS AUX VOYAGEURS

Avant votre départ en voyage



VACCINS

Vos vaccins sont-ils à jour ?
Le dernier rappel de DT
Polio (Diphthérie, Tétanos,
Polioomyélite) date-t-il de plus
de 20 ans ?

Le vaccin contre la fièvre
jaune est-il obligatoire ou
conseillé (pour l'Afrique et l'Amérique Inter-
tropicale) ?

Votre médecin traitant a-t-il attesté des vaccins,
pratiqués en plus de celui de la fièvre jaune, sur la
dernière page du Certificat International de
Vaccination ?

Votre carnet de santé n'est pas utile en voyage
mais...

**IL EST IMPORTANT DE VOYAGER AVEC VOTRE
CARNET INTERNATIONAL DE VACCINATION***

* Dans certains pays, le Carnet International de
Vaccination est obligatoire.


⚠

Tout mineur doit être accompagné d'un
parent ou fournir une autorisation parentale
de vaccination.

A votre retour

Ne pas oublier que votre traitement antipaludéen doit
être poursuivi.

Consulter immédiatement votre médecin traitant en
cas de fièvre, en précisant le récent séjour à l'étranger.



LEXIQUE

Antalgique : Traitement qui calme la douleur.


Antipyrétique : Traitement contre la fièvre.

Espèce plasmodiale : Mot dérivé du plasmodium, parasite
des globules rouges et tissus.

Fièvre jaune : Infection virale qui peut être mortelle et qui
est contractée par le virus amaril, transmis par les piqures
d'un moustique de type Aedes.

Paludisme : Maladie parasitaire la plus répandue dans le
monde, due au parasite du genre Plasmodium, transmise par
l'anophèle femelle (moustique).

PHARMACIE




Avez-vous préparé votre
pharmacie de voyage ?
Penser à prendre des
antalgiques (éviter
l'aspirine), des pansements et
un antiseptique cutané

Tenir compte, si vous prenez un traitement
(contraceptif, anticoagulant, insuline, ...) du
décalage horaire à l'arrivée, afin d'éviter tout
risque de surdosage.

VETEMENTS

Avez-vous pris des vêtements adaptés
à votre destination ?
Vêtements chauds pour les séjours en
altitude, escalas en pays froids ...
Vêtements adaptés aux fortes
chaleurs et contre les moustiques
(amples, couvrants, légers).



**NE PAS OUBLIER LES LUNETTES DE
SOLEIL, CHAPEAU OU CASQUETTE**

ASSURANCES

Avez-vous souscrit une assurance
en France ?
Quelle est votre couverture
sanitaire au-delà des frontières ?
Dans tous les cas, il est préférable
de souscrire une assurance
rapatriement sanitaire.

Horaires d'ouverture du secrétariat :
Du lundi au vendredi 9h00-16h30 (Fermé le
mardi)

**Permanence téléphonique pour prise de
rendez-vous :**
Du lundi au vendredi 9h30-12h00 (Sauf le mardi)
☎ 02 99 28 43 23

Document version n°3 réalisé par l'équipe soignante - Fév./Mars 2007

PENDANT LE SEJOUR

LE PALUDISME

Votre destination comporte-t-elle un risque de contracter le paludisme? Il existe des médicaments antipaludisme efficaces en prévention de cette maladie potentiellement grave. Certains antipaludiques sont à débiter le jour du départ, d'autres doivent être initiés 10 jours avant pour tester leur tolérance.

Dans tous les cas, votre médecin traitant ou celui du centre de vaccination sera le plus compétent pour vous conseiller et vous prescrire le traitement quivous convient.



ALIMENTATION

En dehors des très grandes villes, utiliser seulement une eau capsulée et de marque connue, pour votre consommation mais aussi le brossage des dents, ou la désinfecter par vos soins.

Pour la désinfection de l'eau : la filtrer, la faire bouillir pendant au moins 1 minute ou l'additionner de produits chlorés (ex : Aquatabs, filtres). Ne consommer ni glaçons, ni glaces.

Bien se laver les mains avant et après le repas (les mains sales transmettent les maladies).

Consommer bien cuits les viandes, poissons et crustacés.

Eviter de consommer les légumes crus et les fruits sans enveloppe.

Laver et peler les légumes et les autres fruits avant de les manger.

Ne pas les rincer avec l'eau locale après les avoir pelés.



SOLEIL

Sous les tropiques, on brûle, on ne bronze pas !

S'adapter très progressivement au soleil et s'en protéger par une garde-robe appropriée.

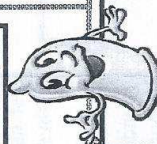
Penser à mettre de la crème solaire, un chapeau et des lunettes de soleil.

Bien s'hydrater : Boire au moins 2L d'eau par jour

HYGIENE

Une hygiène corporelle simple (douche) diminue le risque de maladies cutanées.

Ne pas oublier de consulter son dentiste (une carie est toujours gênante en voyage)



PREVENTION DU PALUDISME / DES MOUSTIQUES

Limiter les zones de peau découverte : port de vêtements amples et clairs, couvrant bras et jambes surtout à la tombée de la nuit.

Double protection avec des répulsifs sur la peau (à base de DEET, type *Insect Ecran*) et sur les vêtements (à base de perméthrine).

Dormir sous moustiquaire imprégnée d'insecticide avec éventuellement des répulsifs chimiques ou électriques.

ANIMAUX

Ne pas s'approcher, ni caresser d'animaux. Une caresse peut transmettre des parasites et une morsure pourrait transmettre la rage.

Prendre garde aux animaux venimeux (regarder où l'on marche, où l'on s'assoit, ...)

LES BAINNADES

Ne pas se baigner en eau douce, chaude et stagnante (risque de contamination par des parasites pénétrants la peau), se baigner seulement en piscine ou en mer.

Pour les mêmes raisons, ne pas marcher pieds nus sur les sols boueux ou humides et ne pas s'étendre à même le sol ou le sable des plages tropicales.

Eviter de se baigner seul en mer et de se baigner si la mer est dangereuse.

ATTENTION : la plongée sous-marine est dangereuse, un examen médical préalable est nécessaire.

IST / SIDA

Toutes les infections sexuellement transmissibles dont le SIDA peuvent être évitées grâce au préservatif.

Le refus de toute injection ou transfusion sanguine non-urgente permet de se prémunir contre les maladies infectieuses transmissibles par cette voie (certaines hépatites virales ou SIDA).

ALTITUDE

S'adapter progressivement à l'altitude.

Au-dessus de 2500 m, ne pas monter trop haut et trop vite (ne pas dépasser 400 m de dénivelé par jour).

Annexe 2 : Questionnaire distribué aux voyageurs au CHU de Pontchaillou à Rennes

Etat des lieux des connaissances sur le paludisme et sa prophylaxie auprès des voyageurs qui consultent le centre de vaccination international et de conseil aux voyageurs au CHU de Pontchaillou à Rennes

Etudiante en 6^{ème} année de pharmacie à Rennes, je réalise, dans le cadre de ma thèse d'exercice de Pharmacie, une enquête auprès des voyageurs sur la connaissance du paludisme et les moyens de prophylaxie associés. Ce questionnaire est anonyme et ne vous prendra que quelques minutes. Il est important de répondre aux questions dans l'ordre, de ne pas lire toutes les questions avant de commencer et de ne pas revenir sur vos réponses. N'ayez pas peur de vous tromper, il s'agit seulement de recueillir vos connaissances sur le sujet.

❖ Votre profil :

- Age : 18 – 25 ans >25 – 40 ans >40 – 50 ans Plus de 50 ans
- Sexe : Féminin Masculin
- Motif du voyage : Vacances Visite à la famille Travail
- Voyage en famille : Présence d'une femme enceinte Enfants de moins de 6 mois
 Enfants de moins de 2 ans

Avez-vous déjà voyagé dans un pays nécessitant un passage par le centre de vaccination ?

- Oui Non

Savez-vous s'il y a du paludisme dans le pays où vous vous rendez ?

- Oui Non

Pays : _____

❖ Concernant le paludisme :

- 1) Pour vous, qu'est ce que le paludisme ?
 - Une maladie virale
 - Une maladie bactérienne
 - Une maladie parasitaire
 - Une maladie due à un champignon
- 2) Savez-vous comment se transmet le paludisme ?
 - Par l'alimentation ou par l'eau
 - Par une piqûre de moustique (genre Anophèle)
 - Par l'air
 - Par une morsure de tique
- 3) Selon vous, existe-t-il des mesures pour se protéger du paludisme ? Oui Non
- 4) En zones tropicales infestées par le paludisme, quelles sont les mesures de protection les plus efficaces selon vous ? Plusieurs réponses possibles
 - Boire de l'eau en bouteille
 - Porter des vêtements longs et couvrants
 - Utiliser une moustiquaire imprégnée par un répulsif
 - Ne pas consommer de légumes et/ou de fruits sans enveloppe
 - Utiliser des répulsifs
 - Prendre des médicaments contre le paludisme (chimio prophylaxie)
- 5) Selon vous, à quel moment de la journée le moustique qui transmet le paludisme pique-t-il le plus souvent ? Plusieurs réponses possibles
 - Plutôt le matin
 - Plutôt l'après midi lorsqu'il fait le plus chaud
 - Dans la soirée
 - Dans la nuit

- 6) Selon vous, le paludisme est une maladie ? Plusieurs réponses possibles
- Bénigne
 - Grave pouvant être mortelle si vous n'êtes pas pris en charge
 - Dont les symptômes se déclarent dans les quelques jours suivant la piqûre
 - Dont les symptômes se déclarent quelques semaines voire quelques mois après la piqûre
- 7) Selon vous, le traitement préventif (chimio prophylaxie) contre le paludisme, doit être pris ?
- Avant/Jour du départ en voyage uniquement
 - Pendant toute la durée du séjour uniquement
 - Après le retour du voyage seulement
 - Avant/Jour du départ, pendant et après le séjour
- 8) Selon vous, existe-t-il un vaccin contre le paludisme ? Oui Non
- 9) Selon vous, les traitements médicamenteux suffisent-ils à vous protéger du paludisme ?
- Oui Non
- Si non, parmi ces produits, lesquels pourraient être utilisés selon vous pour une protection efficace ?
- Bracelet anti-moustiques à la citronnelle
 - Huile essentielle à action répulsive
 - Répulsifs cutanés
 - Homéopathie
 - Moustiquaire imprégnée par un répulsif
 - Ultrasons
 - Vitaminothérapie (Supplémentation en vitamine B1)
 - Vêtements imprégnés par un répulsif
 - Papiers et autocollants gluants
- 10) Chez l'adulte, selon vous, les répulsifs doivent ? Plusieurs réponses possibles
- Etre appliqués avant la crème solaire
 - Etre appliqués après la crème solaire
 - Etre appliqués une seule fois par jour
 - Etre appliqués plusieurs fois par jour
 - Etre rincés avant d'aller au lit
- 11) Selon vous, la crème solaire et le répulsif s'appliquent ?
- L'un après l'autre sans délai d'attente
 - Avec un délai d'attente d'au moins 20 minutes
 - Avec un délai d'attente d'au moins 1 heure
- 12) Selon vous, peut-on utiliser le même répulsif pour toutes les personnes de la famille (Femme enceinte, enfants de moins de 6 mois, enfants de moins de 2 ans ...) ? Oui Non
- 13) A propos des répulsifs, selon vous ? Plusieurs réponses possibles
- Ils sont tous contre indiqués chez la femme enceinte
 - Ils sont utilisables dès la naissance
 - Ils sont commercialisés à différentes concentrations, à adapter individuellement
 - Il existe plusieurs molécules agissant comme répulsifs
 - Tous les répulsifs commercialisés sont actifs contre le moustique qui transmet le paludisme
- 14) Selon vous, lequel des deux produits protège le plus longtemps contre les moustiques ?
- Une huile essentielle répulsive
 - Un répulsif
- 15) A votre avis, quelle est la durée d'efficacité des huiles essentielles utilisées comme répulsifs ?
- Une vingtaine de minutes
 - De 1h à 2 h
 - De 2h à 4h
 - De 4h à 8h
 - Plus de 8h
- 16) A votre avis, quelle est la durée moyenne d'efficacité d'un répulsif (selon la substance utilisée) ?
- Une vingtaine de minutes
 - De 1h à 2 h
 - De 2h à 4h
 - De 4h à 8h
 - Plus de 8h

QUIMERC'H Claire - Paludisme et conseils aux voyageurs

119 feuilles., 35 Figures, X tableaux, 2 annexes, 30 cm.- Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2019 ; N° .

Résumé français :

Le paludisme est une maladie parasitaire, potentiellement mortelle, transmise par un moustique femelle du genre *Anopheles*. On dénombre de plus en plus de voyageurs chaque année, il est donc nécessaire de prévenir les différentes maladies et notamment le paludisme. Le pharmacien a son rôle à jouer dans les conseils à délivrer tant sur la chimioprophylaxie antipaludique que sur la prévention personnelle anti-vectorielle. L'éducation du patient est une étape importante dans la lutte contre le paludisme. Cette thèse a été réalisée en deux temps : la première partie porte sur les généralités sur le paludisme de nos jours. La seconde partie détaille l'étude qui a été réalisée auprès des voyageurs au centre de vaccination du CHU de Rennes. Elle permet de faire un état des lieux des connaissances des voyageurs sur le paludisme et sa prévention.

Rubrique de classement : PARASITOLOGIE

Mots-clés : Paludisme,
voyageurs, prévention, conseils,
officine.

Mots-clés anglais MeSH :
Malaria, travelers, prevention,
advice, pharmacy.

Président : Madame Anne Gougeon

JURY :
Asseseurs : Madame Sarah Dion (Directeur de thèse)
Monsieur Jean Pierre Gangneux
Monsieur Kilian Le coz