

ANNÉE 2015

N° 055

THÈSE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Benjamin BOCCARA

Présentée et soutenue publiquement le 10 Décembre 2015

**Etat des lieux des traitements prophylactiques du
Paludisme : le point en 2015**

Président : **Professeur Gaël Grimandi**

Membres du jury : **Docteur Nidia Alvarez Rueda, Directeur de Thèse**

Docteur Nathalie Pesme, Pharmacien

Table des matières

Introduction.....	10
Chapitre I.....	14
Le paludisme.....	14
A. Epidémiologie.....	15
1. Actualités sur le contexte mondial (1,2,3).....	15
2. Actualités sur le contexte français (2,4).....	16
3. Etiologie.....	17
a) Caractéristiques des espèces parasitaires (2,5,6).....	17
b) Les vecteurs biologiques du parasite (7–9).....	18
c) Le cycle parasitaire (5,8,12–14).....	20
4. Rôle des eaux de surface dans la transmission (14,16).....	22
5. Rôle de la température dans la transmission (9,14).....	22
B. Physiopathologie (5,9).....	24
1. Physiopathologie de l'infection dans les organes.....	24
a) La fièvre.....	24
b) Le sang.....	25
c) La rate.....	26
d) Le foie.....	26
e) Le cerveau.....	26
2. Physiopathologie de l'accès grave.....	26
a) La séquestration.....	26
b) Cytokines et autres médiateurs.....	27
C. Diagnostic clinique (16,21,22).....	28
1. La primo invasion à <i>Plasmodium falciparum</i>	28
2. L'accès palustre.....	29
a) Stade de frissons.....	29
b) Stade de chaleur.....	29
c) Stade de sueurs.....	29
3. Le paludisme grave (23).....	30
a) Le début.....	30
b) Phase d'état.....	30

c) Évolution	31
4. Complications	31
a) Le paludisme viscéral évolutif	31
b) Splénomégalie palustre hyper-réactive	31
c) La fièvre bilieuse hémoglobinurique	32
5. Formes cliniques	32
a) Le paludisme chez l'enfant	32
b) Le paludisme chez la femme enceinte	34
c) Paludisme sous chimioprophylaxie	34
d) Paludisme transfusionnel et/ou post-transplantation	34
D. Diagnostic biologique (5,9,21,25)	35
1. Signes d'orientation	35
2. Examen de laboratoires non spécifiques	35
a) La numération de la formule sanguine (NFS)	35
b) Analyse du liquide céphalorachidien (LCR)	35
3. Diagnostic direct (22, 25)	35
a) Frottis Sanguin	36
b) Goutte épaisse	36
c) Diagnostic parasitaire	36
d) Morphologie du parasite	36
e) Structure de l'hématie parasitée	37
f) Autres modes de dépistage des Plasmodium spp. (5, 27, 28, 29)	40
g) Diagnostic biologique indirect ou immunologique (30)	41
Chapitre II	42
Traitement prophylactique	42
du paludisme	42
A. Histoire de la chimioprophylaxie antipaludéenne(22, 31, 32, 33).....	43
B. Le principe de la prévention antipaludéenne(1,21).....	46
C. Contexte d'utilisation de la chimioprophylaxie antipaludéenne (31, 37).....	47
D. Classification de la chimioprophylaxie antipaludéenne (31, 37, 38, 39)	48
1. Schizonticides sanguins	48
2. Schizonticides tissulaires	49
3. Gamétocytocides	49

E.	La quinine (22, 36, 38)	49
1.	Mécanisme d'action	50
2.	Procédé d'extraction de la quinine	50
3.	Structure de la quinine	51
4.	Relation structure – activité	52
5.	Propriétés physico chimiques.....	52
6.	Propriétés pharmacocinétiques	53
7.	Indications et posologies	53
8.	Spécialités disponibles.....	54
9.	Précautions d'emploi.....	55
10.	Effets indésirables	56
11.	L'intoxication aigüe	57
12.	Contre-indications.....	58
13.	Interactions médicamenteuses.....	58
F.	La méfloquine (Lariam®) (22, 37, 42, 43, 44, 45)	59
1.	Mécanisme d'action de la méfloquine	59
2.	Structure de la méfloquine.....	59
3.	Relation structure activité	60
4.	Propriétés pharmacocinétiques de la méfloquine	61
5.	Indications et posologies	61
6.	Les effets indésirables	62
7.	Contre-indications	62
8.	Interactions médicamenteuses	63
G.	Les 4-aminoquinoléines (22, 36, 37, 39, 43)	64
1.	Structure	64
2.	Pharmacocinétique.....	65
3.	Indication et posologie	65
4.	Effets secondaires.....	66
5.	Contre-indications	66
6.	Interaction médicamenteuses.....	67
H.	L'artémisinine et ses dérivés (43, 44, 45, 42, 49, 50, 51)	67
1.	Le mécanisme d'action de l'artémisinine.....	67
2.	La structure de l'artémisinine.....	68

3.	La structure des dérivés de l'artémisinine	68
4.	Propriétés physico chimiques.....	69
5.	Propriétés pharmacocinétiques	69
6.	Indications et posologies	69
7.	Effets indésirables.....	69
8.	Interactions médicamenteuses	70
9.	Contre-indications	71
I.	Schizonticides d'action lente : le proguanil (22, 37, 42, 43, 44, 45).....	71
1.	Structure	71
2.	Propriétés pharmacocinétiques	72
3.	Indications et posologies	72
4.	Effets indésirables.....	73
5.	Contre-indications	73
6.	Interactions médicamenteuses	74
J.	Schizonticides d'action lente : l'atovaquone	74
1.	Le mécanisme d'action	74
2.	La structure.....	75
	75
3.	Propriétés pharmacocinétiques	75
4.	Indications et posologies	75
5.	Effets indésirables.....	76
6.	Contre-indications	76
7.	Interaction médicamenteuses.....	76
K.	Association atovaquone / proguanil (Malarone [®]) (37) (22) (43) (44) (45) (42) (56) (57) 77	
1.	Mode d'action.....	77
2.	Posologie et mode d'administration	77
3.	Précautions d'emploi.....	78
4.	Effets indésirables.....	78
L.	La doxycycline (22, 37, 42, 43, 44, 45, 58).....	78
1.	Mécanisme d'action	78
2.	Structure	79
3.	Propriétés physicochimiques.....	81
4.	Propriétés pharmacocinétiques	81

5. Indications et posologies	82
6. Effets indésirables.....	82
Chapitre III	83
Stratégies chimioprophylactiques.....	83
A. Les différents types de voyages	84
1. Voyage à faible risque de transmission (1,45,61,62)	85
2. Voyage dans des régions sensibles à la chloroquine.....	85
3. Voyage dans des régions résistantes à la chloroquine (63)	86
4. Voyage dans des régions résistantes à la méfloquine.....	90
5. Voyage avec des enfants (25, 26)	90
6. Voyage en cas de grossesse ou d'allaitement (1, 22, 24, 25, 28).....	92
a) La femme enceinte	92
b) La femme allaitante (1,45,61)	93
B. Les prophylaxies anti-palustre les plus prescrites.....	94
C. Répartition des vente de traitements chimioprophylactique palustre dans une pharmacie de Nantes.....	97
Chapitre IV.....	99
Prise en charge générale du voyageur en zone d'endémie palustre.....	99
A. Introduction.....	100
B. Les mesures de prévention collectives et individuelles dans la lutte contre le paludisme	101
1. Les méthodes physiques de protection individuelle (29, 30, 31).....	101
2. Les répulsifs cutanés (24, 29, 32, 33, 45).....	102
a) Le DEET.....	102
b) L'IR 3535.....	103
c) Le KBR ou Icaridine.....	103
d) Le Citridiol	103
3. Le choix de protection contre les moustiques (42, 67).....	104
C. Conseils spécifiques selon certaines pathologies spécifiques (31,47,48).....	105
1. Les patients atteints de troubles psychiatriques	105
2. Les patients séropositifs pour le VIH	105
3. Les patients atteints de pathologies cardiovasculaires	106
4. Les patients atteints de pathologies pulmonaires.....	107
5. Le patients atteints du diabète (48, 49).....	107

D.	Les médicaments et le séjour en zone impaludée	109
1.	Les médicaments photosensibilisants (24,37, 38).....	109
2.	Les médicaments induisant une déshydratation	110
3.	Les produits pouvant être emportés en cabine (31, 47, 49 50)	110
a)	La loi de novembre 2006 (73)	110
b)	Les médicaments sur prescription	111
E.	La vaccination du voyageur (10, 27, 38, 47, 48).....	112
1.	Le calendrier vaccinal.....	112
2.	Les vaccinations recommandées en fonction de la zone géographique	113
3.	Le cas particuliers de la femme enceinte	116
F.	Les troubles liés aux transports (12,75)	118
1.	Le mal des transports	118
2.	Le risque thrombotique(45, 80, 81)	120
G.	Les conseils pour les pathologies susceptibles d’être contractées lors d’un voyage	122
1.	Les moyens de prévention(82)	122
a)	Le lavage des mains	122
b)	L’alimentation	122
c)	L’eau.....	123
2.	Conduite à tenir en cas de diarrhée(83, 84, 85)	124
3.	Les personnes âgées	127
	Conclusion	128
	Références bibliographiques.....	139

Table des figures

Figure 1. Classification systématique des Culicidae.(10)	18
Figure 2. Pièces buccales d'un moustique où l'on voit la superposition du canal alimentaire et du canal salivaire (d'après http://www.geocities.ws).(11).....	19
Figure 3. Cycle de développement du Plasmodium (Centers for diseases control and prevention, CDC). (15).....	21
Figure 4. Répartition du Climat mondial. (d'après fr.mapsofworld.com)(17).....	24
Figure 5. Carte de distribution des insectes vecteurs dans le monde. (18).....	24
Figure 6. Physiopathologie du paludisme (D'après P. Bourée. Aide-mémoire de Parasitologie, Edition Flammarion).(19)	25
Figure 7. Leucocyte mélanifère (d'après UMVF® université Médicale Virtuelle Francophone, ANOFEL).(20)	25
Figure 8. Stades morphologiques de principales espèces de Plasmodium (www.ledamed.org)..(26).....	38
Figure 9. Photo de l'écorce de quinquina, (d'après Wikipédia) (34).....	43
Figure 10. Structure biguanides (gauche) ; structure du proguanil (droite).(35)	44
Figure 11. Artemisia annua (source humanosphere.info) (36).....	46
Figure 12. Structure du noyau quinoléine.(40)	50
Figure 13. Structure de la quinine.(41)	51
Figure 14. Structure de la méfloquine.(46)	60
Figure 15. Structure des diastéréo isomères thréo (à gauche) et érythro (à droite).(47)	60
Figure 16. Structure de la chloroquine.(48)	64
Figure 17. Structure de l'artémisinine (52)	68
Figure 18. Structure de la dihydroartémisinine (A), Artéméther (B), artesunate (C), artémisinine (D).....	68
Figure 19. Structure du Proguanil.(53)	71
Figure 20. Structure de l'atovaquone (gauche), Structure de l'ubiquinone ou coenzyme Q10.(54,55).....	75
Figure 21. Structure de la tétracycline. (59).....	80
Figure 22. Structure de la doxycycline (60).....	80
Figure 23. Arbre décisionnel pour un traitement chimioprophylactique antipalustre en zone de résistance à la Chloroquine.	89
Figure 24. Nombre de boîtes vendues en Loire Atlantique en 2014 (Chiffres de la CPAM).	95
Figure 25. Chimioprophylaxie anti-palustre les plus délivrées dans les pharmacies d'officine.	96
Figure 26. Répartition des traitements chimioprophylactique antipaludéen dans une pharmacie de Nantes (Spécialité et générique cumulé).....	97
Figure 27. Zones d'endémie de la fièvre jaune (d'après le BEH).(1)	113
Figure 28. Carte représentant la zone de circulation de l'encéphalite japonaise (d'après le BEH).(1).....	114
Figure 29. Arbre décisionnel de la prise en charge de la diarrhée(87)	125

Table des tableaux

Tableau 1. . Critères pédiatriques du paludisme sévère (selon L'OMS).(24)	33
Tableau 2. Principales caractéristiques différentielles du diagnostic d'espèce de Plasmodium spp.	39
Tableau 3. Les différentes spécialités de la quinine commercialisées en France. (d'après le Dorosz 2015) (42)	55
Tableau 4. Chimio prophylaxie antipaludique chez l'adulte selon les groupes de chimiorésistance, (d'après le BEH 2014).....	85
Tableau 5. Effets secondaires, interactions médicamenteuses et contre-indications de principaux antipaludéens utilisés en prophylaxie.....	87
Tableau 6. . Modalités d'administration de principaux antipaludéens utilisés en prophylaxie..	88
Tableau 7. Bilan de caractéristiques des principaux antipaludéens utilisés en prophylaxie... ..	88
Tableau 8. Tableau des traitements prophylactiques antipaludéen chez l'enfant. (D'après le BEH 2014).....	92
Tableau 9. Dénombrement des traitements chimio prophylactique antipaludéen dans une pharmacie nantaise	97
Tableau 10. Produits répulsifs bénéficiant d'un avis favorable de l'Afssaps, 2009.(42)	104
Tableau 11. Prise d'insuline lorsque le premier jour est raccourci par un voyage vers l'est dépassant 6 fuseaux horaires (42)	108
Tableau 12. Prise de l'insuline lorsque le premier jour est prolongé par un voyage vers l'ouest de plus de 6 fuseaux horaires(42)	108
Tableau 13. Tableau de corrélation entre la perte de poids, signes cliniques et degré de déshydratation(86).....	125

Liste des abréviations

HRP2 : Histidin Rich Protéin 2

A° : Angström

ADN : Acide désoxyribonucléique

AFSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament

ARN : acide ribonucléique

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

Cl: Chlore

CNR Paludisme : Centre National de Référence

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CYP : Cytochrome P

DHFR : Dihydrofolate réductase

ECG: Electrocardiogramme

EP : Embolie pulmonaire

FDA: Food and Drug Administration

G6PD : Glucose-6-phosphate déshydrogénase

GR: Globule rouge

Hb : hémoglobine

ICAM-1 : InterCellular Adhesion Molecule1

IDR : Intradermo Réaction

IG g : Immunoglobine G

IG m : Immunoglobine M

IL : Interleukine

INF : Interféron

INR : International Normalized Ratio

LDH : Lactate déshydrogénase

OMS : Organisation Mondial de la Santé

PCR : Polylérase chain réaction

PfEMP1-26 : P. falciparum Erythrocyte Membrane Protein 1

SRO : Soluté de réhydratation

TAS : Tension artérielle moyenne systolique

TNF : Tumor Necrosis Factor

TVP : Thrombose veineuse Périphérique

Introduction

Le paludisme ou malaria en anglais est une parasitose due à des hématozoaires du genre *Plasmodium*, transmise par des moustiques du genre *Anopheles*. L'origine du mot paludisme repose sur la racine latine *paludis* qui veut dire « marais », le mot malaria vient de l'italien *mal'aria* qui signifie mauvais air. Cette maladie, est surtout importante pour les populations vivant en zone d'endémie (zone intertropicale), mais aussi pour les voyageurs.

La découverte et le développement de médicaments pour traiter et prévenir le paludisme ont été recherchés pendant des siècles par le besoin de protéger les voyageurs, le personnel militaire, les explorateurs et les intérêts commerciaux des puissances impériales présentes dans les régions tropicales d'endémie palustre. Le développement de ces médicaments a largement été réalisé durant les différentes guerres mondiales. La quinine a été le premier médicament efficace contre le paludisme. Pendant 300 ans, elle a été son seul traitement. A ce titre, en 1861, la quinine a été administrée massivement pendant la guerre civile américaine.

En 1891, Erlich a utilisé les propriétés antipaludiques du bleu de méthylène pour effectuer sa pharmacomodulation avec les noyaux quinoléine et acridine, ce qui aboutira à des dérivés tels que la 8-aminoquinoléine (primaquine) et la 4-aminoquinoléine (chloroquine, amodiaquine). La chloroquine a continué à jouer un rôle à la fois dans la prophylaxie pour les voyageurs et comme un médicament de traitement dans les zones d'endémie. Rapidement, de nombreux cas de résistance à la chloroquine ont été recensés. L'épisode le plus marquant de cette résistance du *Plasmodium* à la chloroquine fut décrit lors de la guerre du Vietnam en 1965, pendant laquelle de nombreux soldats américains sont morts à cause du paludisme. C'est ainsi qu'en 1967, un second programme de recherche antipaludéenne a été lancé par l'Institut Walter Reed Army ce qui a conduit à la découverte de la méfloquine.

L'arrivée de la méfloquine sera une avancée majeure dans le traitement prophylactique et curatif du paludisme, tant par sa demi-vie plus longue que par son action sur les souches de *P. falciparum* résistante à la quinine. Les laboratoires Wellcome ont développé l'atovaquone dans les années 80'. Les essais cliniques en monothérapie chez des patients atteints de paludisme à *P. falciparum* ont été décevants, avec des échecs précoces en raison de l'émergence de résistances. Cependant, la combinaison Atovaquone-Proguanil a conduit à une combinaison thérapeutique efficace. A la fin des années 80s, l'armée américaine a conduit des essais cliniques montrant l'efficacité de la doxycycline dans le traitement prophylactique du paludisme. Cette nouvelle indication fut soumise par Pfizer à la FDA (Food and Drug Administration) en 1992. A cette même date, la FDA approuvait la méfloquine en prophylaxie. Grâce aux dérivés de l'arthémisine, le traitement efficace du paludisme peut de nos jours être réalisé dans les zones géographiques de résistances.

Bien que l'incidence mondiale du paludisme infléchisse, la maladie est toujours importante et l'on estime que près de la moitié de la population mondiale vit en zone d'endémie. Aujourd'hui on considère qu'une centaine de pays et qu'environ 40 % de la

population mondiale est en contact avec la pathologie, ce qui fait de celle-ci la parasitose la plus fréquente.

L'Europe connaît de nombreux cas de paludisme dits d'importation, qu'il s'agisse de cas de paludisme chez des immigrants, ou encore des patients européens infectés au cours d'un voyage à l'étranger. La France, connaît une diminution constante du nombre de cas d'importation de paludisme depuis les années 2000 avec une inflexion de cette diminution en 2013. En effet, le nombre de cas de paludisme a augmenté de l'ordre de 14 %, ce qui représente 4100 cas d'importation de paludisme pour l'ensemble de la France métropolitaine. Cette augmentation touche en particulier les sujets d'origine africaine, les caucasiens et les asiatiques. En 2013, on a recensé 10 décès imputables au paludisme, tous dus à l'espèce *P. falciparum*.

L'une des principales stratégies mondiales dans la lutte contre le paludisme repose sur la mise en place de mesures prophylactiques visant à diminuer le risque d'une contamination palustre. Du fait de l'augmentation actuelle du nombre des échanges internationaux vers les zones endémiques pour le paludisme, les professionnels de santé exerçant en France sont confrontés à cette pathologie dans leur pratique quotidienne.

L'objectif de cette prophylaxie contre le paludisme est de prévenir la parasitémie causée par toutes les espèces, dont *P. falciparum*. Les recommandations sont en général applicables aux voyageurs de courts et longs séjours. La prévention du paludisme est constituée d'une combinaison de mesures contre les piqûres du moustique vecteur, ainsi que la chimioprophylaxie. Même si ces recommandations sont bien suivies, elles ne sont pas efficaces à 100 %.

Du fait de la complexité dans la mise en place de ces mesures prophylactiques contre le paludisme, je me suis intéressé pour ce travail de thèse à faire le point en 2015 sur l'ensemble de ces recommandations. Le premier Chapitre de ce manuscrit sera tout d'abord consacré aux généralités concernant la pathologie. Dans cette première partie seront détaillés quelques aspects du paludisme, tels que son vecteur biologique, sa transmission, l'épidémiologie, les signes cliniques, ainsi que son diagnostic clinique et biologique.

Lors du second Chapitre, nous aborderons l'ensemble des traitements prophylactiques mis à la disposition auprès des professionnels de santé. Ce chapitre a comme objectif de présenter les principales caractéristiques des médicaments antipaludiques, les mécanismes d'action, les données de tolérance, contre-indications et interactions médicamenteuses, ainsi que leur efficacité.

Le troisième Chapitre sera consacré à l'analyse de différentes stratégies chimioprophylactiques. Cette analyse reposera alors sur des recommandations, les pratiques officinales, ainsi que la tolérance des patients aux différents traitements. A l'issue de ce chapitre, un tableau décisionnel a été créé afin d'aider les médecins de ville et les pharmaciens à faire un choix dans le traitement le plus adapté au patient. Celui-ci rassemblera des données concernant le patient ainsi que le type de voyage effectué par celui-ci. Le choix de faire ce tableau résulte d'un réel manque, constaté à l'officine.

Le quatrième Chapitre portera sur le conseil aux voyageurs, celui-ci ne sera pas uniquement ciblé sur le paludisme, bien qu'il y soit consacré une part importante. En effet, il est habituel de voir des patients venir au comptoir pour obtenir un ensemble de réponses afin de préparer au mieux leur voyage. C'est pourquoi ce chapitre comporte un ensemble d'éléments permettant de répondre aux questions les plus fréquentes.

Chapitre I

Le paludisme

A. Epidémiologie

1. Actualités sur le contexte mondial (1,2,3)

Selon les dernières estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en décembre 2013, le paludisme est présent dans 97 pays et territoires dans le monde (6 régions de l'OMS) soit environ 3,3 milliards de personnes exposées au risque d'infection (1,2 milliards à très haut risque d'exposition). En 2013, 198 millions de cas ont été recensés, (avec une marge d'incertitude comprise entre 124 millions et 283 millions). Cette même année, le nombre de décès attribués au paludisme a été de 584 000 personnes, avec une très large marge d'incertitude (entre 367 000 et 755 000). Cette pathologie touche principalement l'Afrique, où le taux de décès est de 90% des personnes atteintes dans la population générale. Chez les enfants de moins de 5 ans le paludisme se montre particulièrement grave, on estime à 78% la proportion de décès (un enfant meurt chaque minute du paludisme).

Dans la majorité des pays d'endémie palustre, la maladie survient le plus souvent chez les personnes les plus pauvres, qui ont un accès limité aux services de santé.

En comparant l'incidence et la mortalité actuelle du paludisme au niveau mondial par rapport aux données obtenues entre 2000 et 2012 ; on constate une diminution de 42% de la mortalité et de 49% en Afrique. En effet, l'intensification des interventions de lutte antipaludique a contribué à faire diminuer le nombre de décès. 3,3 millions de vies ont ainsi été épargnées selon les estimations. Ce taux de mortalité a également diminué de 54% chez les enfants de moins de 5 ans.

Parmi les 106 pays à forte prévalence du paludisme en 2000, 55 pays sont en train de faire reculer l'incidence de la pathologie de 75% en 2015. En 2013, deux pays n'ont, pour la première fois, déclarés aucun cas de paludisme : Azerbaïdjan et le Sri Lanka. Dix autres pays continuent à ne déclarer aucun cas de paludisme : Argentine, Arménie, Iraq, Géorgie, Kirghizstan, Maroc, Oman, Paraguay, Turkménistan et Ouzbékistan.

Malgré ces avancées historiques dans la lutte contre le paludisme qui s'intègrent dans « les objectifs du Millénaire » définis par les Nations Unies, le paludisme représente une perte humaine et une charge financière énorme pour les populations. Pour ces raisons, les efforts de contrôle s'accroissent dans tous les pays demandeurs de médicaments.

2. Actualités sur le contexte français (2,4)

En France, on observe une diminution constante du nombre de cas d'importation de paludisme depuis les années 2000 avec une inflexion de cette diminution en 2013. En effet, le nombre de cas de paludisme a augmenté de l'ordre de 14% avec le même nombre de déclarants, ce qui représente 4100 cas d'importation de paludisme pour l'ensemble de la France métropolitaine, dont 2171 cas déclarés au Centre National de Référence pour les Maladies d'Importation (CNR paludisme) Cette augmentation touche en particulier les sujets d'origine Africaine (plus 15,5%), les caucasiens (plus 6,3%), à la différence des asiatiques (moins 50%).

Les pays de contamination sont majoritairement localisés en Afrique subsaharienne (95,9%), et touchent principalement des patients d'origine africaine (80,1%), résidant en France ou arrivant d'Afrique. L'espèce largement mise en cause dans le paludisme est le *Plasmodium falciparum* (88,3%), espèce principalement présente dans cette zone. En France 10 décès imputables au paludisme en 2013 ont été recensés, tous dus au *P. falciparum*.

Les caractéristiques démographiques des cas de paludisme en 2013 au sein du réseau de surveillance (n=2171) sont les suivantes : l'âge moyen et médian des sujets était de 37 +/- 17 ans, avec une proportion d'enfants de 9,8% (entre 3 et 14 ans); d'adultes de 79,5% (entre 15 et 59 ans) et d'adultes de plus de 60 ans de 8,9%. Le sexe ratio homme/femme quant à lui était de 1,8.

En France on observe une augmentation du nombre de cas d'importation de paludisme, suivant la tendance européenne. Cette augmentation peut s'expliquer par différents facteurs dont les principaux sont :

- Une augmentation du nombre de voyageurs vers les zones endémiques ;
- Une diminution des mesures de préventions par négligence ;
- Une diminution de l'efficacité des traitements, avec des phénomènes de résistances vis-à-vis de l'association chloroquine-proguanil de plus en plus fréquentes ;
- Absence d'un vaccin commercialisé.

Du fait de l'augmentation actuelle du nombre des échanges internationaux, les médecins et les pharmaciens exerçant en France sont confrontés au paludisme dans leur pratique quotidienne. Chaque année, moins de 20 personnes meurent en France du paludisme.

3. Etiologie

a) Caractéristiques des espèces parasitaires (2,5,6)

Le paludisme est une pathologie infectieuse due à un protozoaire parasite de l'Homme du genre *Plasmodium*. Plus de 140 espèces ont été identifiées, mais seules cinq d'entre elles parasitent l'Homme : *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium knowlesi*. Cette dernière espèce est un parasite habituel des singes (macaques) d'Asie qui vient de parasiter récemment l'Homme.

P. falciparum est l'espèce la plus répandue géographiquement, la plus pathogène pour l'Homme et la plus résistante aux traitements dans les régions endémiques. *P. falciparum* est responsable d'accès fébriles simples, mais susceptibles d'évoluer vers un accès grave potentiellement mortel en l'absence de traitement. Cependant les trois autres espèces sont uniquement responsables d'accès simples. L'infection est mono spécifique dans 98,32% des cas avec pour espèce plasmodiale prédominante le *P. falciparum* dans 86,8% des cas, 6,33% de *P. ovale*, 2,42% de *P. vivax*, 2,0% de *P. malariae* et 0,70% de *P. knowlesi*. En cas d'infection par plusieurs parasites, *P. falciparum* est dans la majorité des cas présent dans l'association.

Chaque espèce de *Plasmodium* comporte des caractéristiques biologiques, cliniques et de répartition géographique spécifiques.

P. falciparum est l'espèce prédominante en Afrique et donc responsable de la majorité des infections diagnostiquées en France. En Afrique équatoriale, sa transmission à un caractère saisonnier. Dans les régions sub-tropicales, la transmission se fait pendant la période chaude et humide. Elle est interrompue en altitude car la température est inférieure à 18°C (1500 mètres en Afrique et 2500 mètres en Amérique Latine).

P. vivax est rarement présent en Afrique. En effet, les sujets portant le groupe sanguin Duffy négatifs, localisés majoritairement en Afrique, ne possèdent pas le récepteur de la membrane de l'érythrocyte nécessaire à l'infection. Il est présent en Asie et en Amérique du Sud. Dans ces populations, cette espèce ne présente pas de problèmes de mortalité, en revanche, il peut avoir des répercussions graves en terme d'anémie chez l'enfant.

P. ovale sévit en Afrique intertropicale du Centre et de l'Ouest. Son évolution est bénigne mais on peut observer des rechutes tardives à 5 ans.

P. malariae sévit dans les trois continents mais de façon plus sporadique.

P. knowlesi était seulement un parasite du macaque en Asie du Sud-Est. Actuellement, plusieurs centaines des cas ont été rapportés chez l'Homme.

b) Les vecteurs biologiques du parasite (7–9)

Le *Plasmodium* se transmet à l'Homme par la piqûre d'un moustique du genre *Anopheles*, hôte définitif du parasite. Seules les femelles hématophages peuvent transmettre la maladie. La piqûre survient à partir du coucher du soleil avec un maximum d'activité entre 23 heures et 6 heures.

Le parasite se transmet via un hôte intermédiaire qu'est l'anophèle femelle. La transmission du parasite est donc modulée par différents facteurs environnementaux, principalement climatiques, auxquels répondent les zones endémiques. En effet, la durée de vie d'un anophèle dépend de la température (20-30°C de façon optimale), sa longévité étant de l'ordre des 30 jours.

L'anophèle est un moustique qui appartient à l'ordre des Arthropodes, Insectes, Diptères. Il appartient à la famille des *Culicidae*, qui contient 35 genres dont le genre *Anopheles*, qui lui est composé de 400 espèces réparties dans 6 sous-genres. Seulement une quarantaine d'espèces d'Anophèles peuvent transmettre le paludisme (Figure 1).

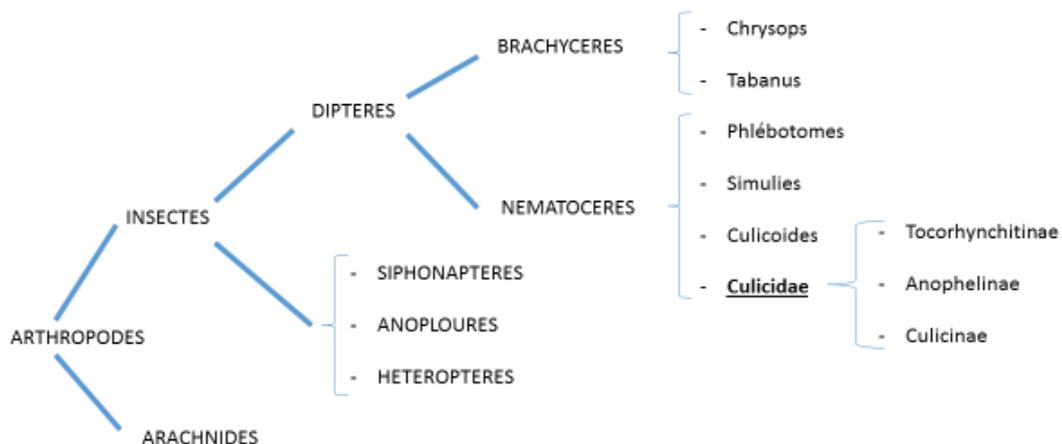


Figure 1. Classification systématique des Culicidae (10).

Chez le moustique, seule la femelle nécessite un repas sanguin, le mâle lui se nourrit exclusivement d'aliments sucrés issus de nectars de fleurs et de fruits. Chez la femelle, le repas sanguin n'est pas indispensable, puisque son alimentation est aussi composée de sucre, et que le repas sanguin n'est nécessaire que pour produire ou pondre les œufs.

Le repas sanguin s'effectue de préférence la nuit et à la suite de l'accouplement. Lors de la piqûre par l'anophèle les pièces buccales vont pomper le sang de l'hôte par le canal alimentaire, et injecter de la salive par le canal salivaire qui contient potentiellement des sporozoïtes infectants. La charge parasitaire présente dans ces glandes salivaires entraîne une gêne mécanique qui oblige la femelle à régurgiter au moment du repas sanguin. A la

suite du repas sanguin, les femelles digèrent le sang et iront chercher un lieu de ponte (Figure 2).

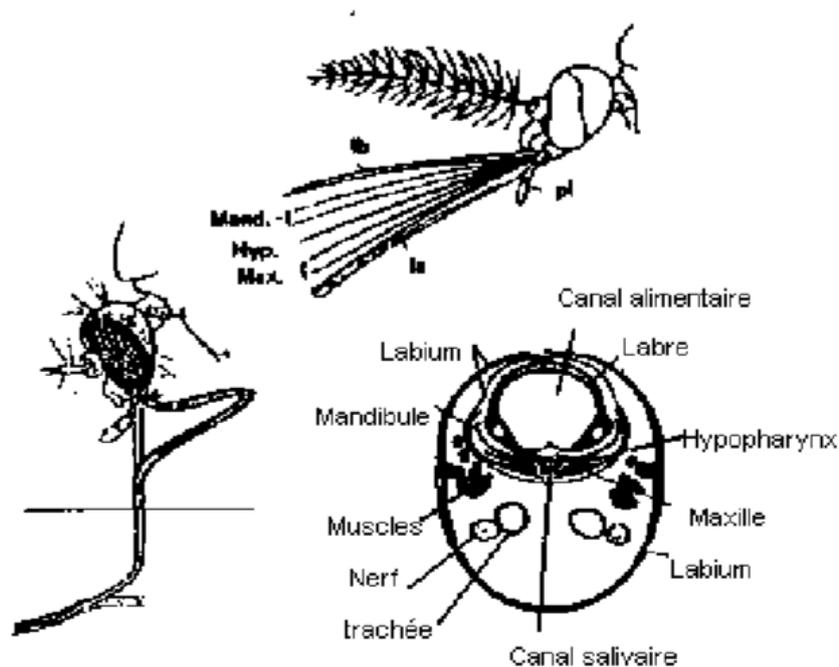


Figure 2. Pièces buccales d'un moustique où l'on voit la superposition du canal alimentaire et du canal salivaire (d'après <http://www.geocities.ws>) (11).

Le cycle trophogonique ou gonotrophique (repas sanguin, maturation des œufs, et ponte) est répété de nombreuses fois tout au long de la vie du moustique. Sa durée dépend de l'espèce considérée, mais aussi des conditions de température. Le nombre d'œufs pondus, quant à lui dépendra de l'espèce, tout comme le choix du lieu de ponte qui est variable en fonction des espèces, et qui se fera en fonction de l'humidité, de la qualité de l'eau (douce, saumâtres), de la température, de la végétation. Les anophèles eux préfèrent une eau pure, non polluée, dont les œufs resteront à la surface de l'eau avant d'éclore dans les 2-3 jours suivant la ponte.

Les larves issues de ces œufs, se développent, et se nourrissent de micro-organismes animaux ou végétaux. Les larves subiront quatre mues successives pour se transformer en nymphes pendant une à deux journées. Une fois l'évolution terminée cette dernière se positionnera sous la surface de l'eau d'où l'insecte émergera. Le moustique restera à la surface de l'eau le temps que sa cuticule et ses ailes durcissent. L'accouplement se déroulera dans les premiers jours suivant l'éclosion.

La durée de vie des femelles est de 2 à 3 semaines. Cette durée est d'importance considérable quant à l'efficacité de l'espèce en tant que vecteur de la pathologie. Seule une faible proportion de chaque espèce vit suffisamment longtemps pour être capable de

transmettre le paludisme (le temps nécessaire au développement complet du parasite chez le vecteur sera le facteur limitant).

c) *Le cycle parasitaire (5,8,12–14)*

Le cycle parasitaire se déroule chez deux hôtes successifs : l'Homme, où a lieu la reproduction asexuée d'une part et le moustique vecteur, l'anophèle femelle, chez qui se réalise la reproduction sexuée d'autre part. L'anophèle transmet à l'Homme le parasite sous forme de sporozoïtes lors du repas sanguin. Survient alors une première phase d'incubation cliniquement asymptomatique appelée phase hépatique ou pré-érythrocytaire, suivie par la phase clinique de la maladie qui correspond à la phase sanguine ou érythrocytaire (Figure 3).

La phase pré-érythrocytaire :

Les sporozoïtes circulent dans le sang avant d'infester les hépatocytes dans lesquelles ils se multiplient pendant une période de 7 à 15 jours, puis ils se transforment successivement en schizontes pré-érythrocytaires (formes multinucléés) ou « corps bleus » et éclatent enfin en libérant des milliers de mérozoïtes (forme capable d'infester les globules rouges) dans le sang. La schizogonie hépatique est unique dans le cycle du protozoaire, qui ne peut infecter la cellule hépatique que sous la forme sporozoïtes.

Pour *P. falciparum* et *P. malariae*, la libération dans la circulation sanguine des mérozoïtes par l'éclatement des hépatocytes n'a lieu qu'en une seule fois. A la différence pour *P. vivax* et *P. ovale*, les passages sanguins peuvent être multiples, par la persistance prolongée dans le foie de formes latentes (hypnozoïtes). La période d'incubation pour *P. vivax* et *P. ovale* est d'environ 15 jours, mais on peut observer des rechutes à 5 ans (*P. vivax*) voir 20 ans (*P. ovale*) dues à ces formes hypnozoïtes.

La phase érythrocytaire :

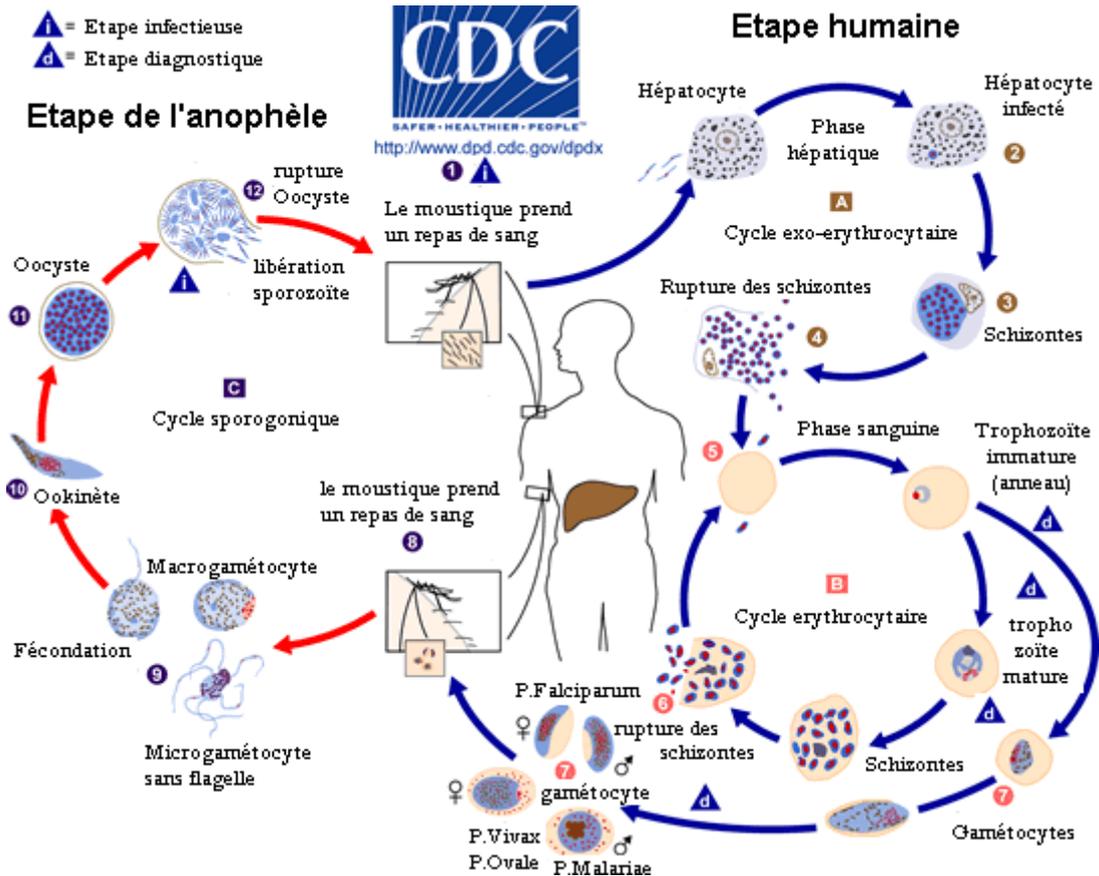
Les mérozoïtes libérés par les hépatocytes pénètrent dans les hématies, où a lieu leur transformation en trophozoïtes puis en schizontes. Cette transformation prend de 24 à 72 heures en fonction de l'espèce.

Les schizontes ainsi formés éclatent et libèrent de 8 à 32 mérozoïtes qui iront à leur tour parasiter d'autres hématies. C'est la phase clinique du cycle parasitaire : la parasitémie s'élève et le sujet devient fébrile. En l'absence de traitement, tous les parasites évoluent progressivement au même rythme, ils deviennent synchrones. Les schizontes arrivent à maturation, entraînant la destruction d'un grand nombre d'érythrocytes. La fièvre reflète cette lyse de globules rouges ; elle survient toutes les 48 heures pour *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale* (fièvre tierce), toutes les 72 heures pour *P. malariae* (fièvre quarte) et toutes les 24 heures pour *P. knowlesi* (fièvre quotidienne).

A la suite de nombreux cycles de différenciations, certains mérozoïtes peuvent subir une maturation d'une dizaine de jours qui donneront des gamétocytes mâles ou femelles qui resteront dans la circulation sanguine durant 10-15 jours. Le potentiel sexuel est bloqué

jusqu'au prochain repas sanguin par l'anophèle femelle, ou les gamétocytes se transforment et deviennent à nouveau capables de fécondation.

Lors de la fécondation, ils vont fusionner en zygotes libres et mobiles (les ookinètes). Ces ookinètes quittent la lumière du tube digestif qu'ils occupaient et se fixent sur la paroi externe de l'estomac où ils se transforment en oocystes. Dans l'oocyste, les cellules parasites se multiplient et produisent des centaines de sporozoïtes qui, après avoir migré vers les glandes salivaires du moustique, pourront à nouveau infecter l'Homme lors d'une future piqûre par l'anophèle. La transmission du parasite vers l'Homme, est faite par



l'intermédiaire de la salive de l'anophèle qui contient le parasite et qui est inoculée à l'Homme lors du repas sanguin.

Figure 3. Cycle de développement du Plasmodium (Centers for diseases control and prevention, CDC) (15).

4. Rôle des eaux de surface dans la transmission (14,16)

Dans les pays tropicaux on peut observer deux saisons (saison sèche et saison humide). Pendant la saison sèche les eaux de surface des pays tropicaux s'évaporent, il n'y aura alors plus de moustique, interrompant temporairement la transmission du parasite. Cependant lors de la saison humide, les moustiques se développeront à nouveau et il y aura une recrudescence de la transmission du parasite.

Dans les pays équatoriaux, il n'y a pas de saison sèche, la transmission parasitaire est donc continue tout au long de l'année.

5. Rôle de la température dans la transmission (9,14)

La fluctuation de la température de l'arthropode va influencer le développement du parasite. Une température minimale est nécessaire au bon déroulement de la sporogonie : si la température est trop basse, la sporogonie ralentit ou s'interrompt, et ne reprendra qu'avec le retour de températures plus hautes (Figure 4).

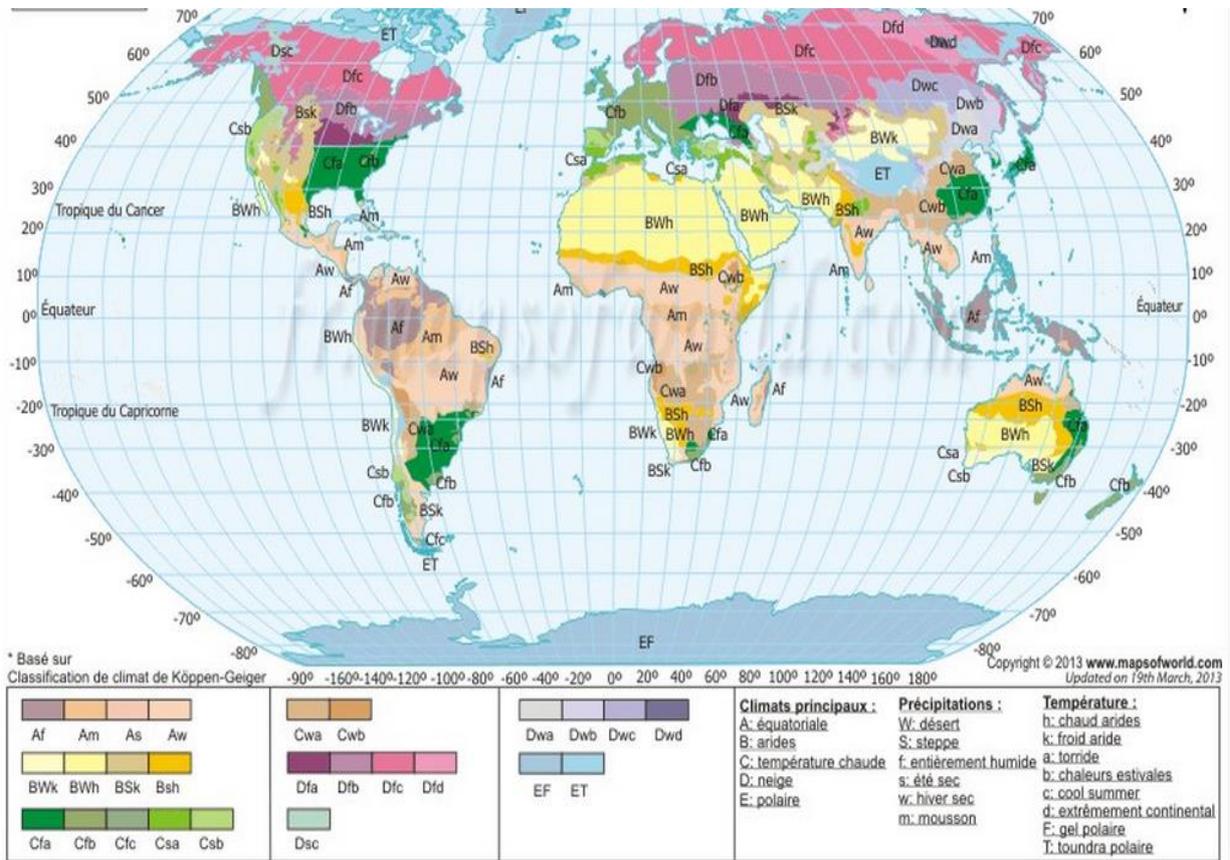
Les exigences thermiques varient en fonction de l'espèce du parasite.

- Pour le *P. vivax* et *P. ovale* à 16°C en continu, la sporogonie dure 4 semaines ;
- Pour le *P. malariae* à 17°C en continu, la sporogonie dure 4 semaines ;
- Pour le *P. falciparum* 21°C en continu, la sporogonie dure 2 à 3 semaines.

De façon générale, pendant l'hiver la transmission parasitaire est interrompue dans les pays tempérés, et ne reprend qu'à la fin du printemps (Paludisme saisonnier).

Dans les pays équatoriaux la transmission est permanente.

Dans les pays tropicaux, le rythme des précipitations influe d'avantage dans la transmission parasitaire par rapport à la température. La maladie évolue donc de façon endémique dans les pays intertropicaux, avec des épidémies saisonnières liées à l'élévation de l'humidité, à la différence des épidémies saisonnières liées à l'élévation de la température (estivale-automnale) pour les pays tempérés. La répartition géographique du paludisme découle donc de ces facteurs environnementaux.



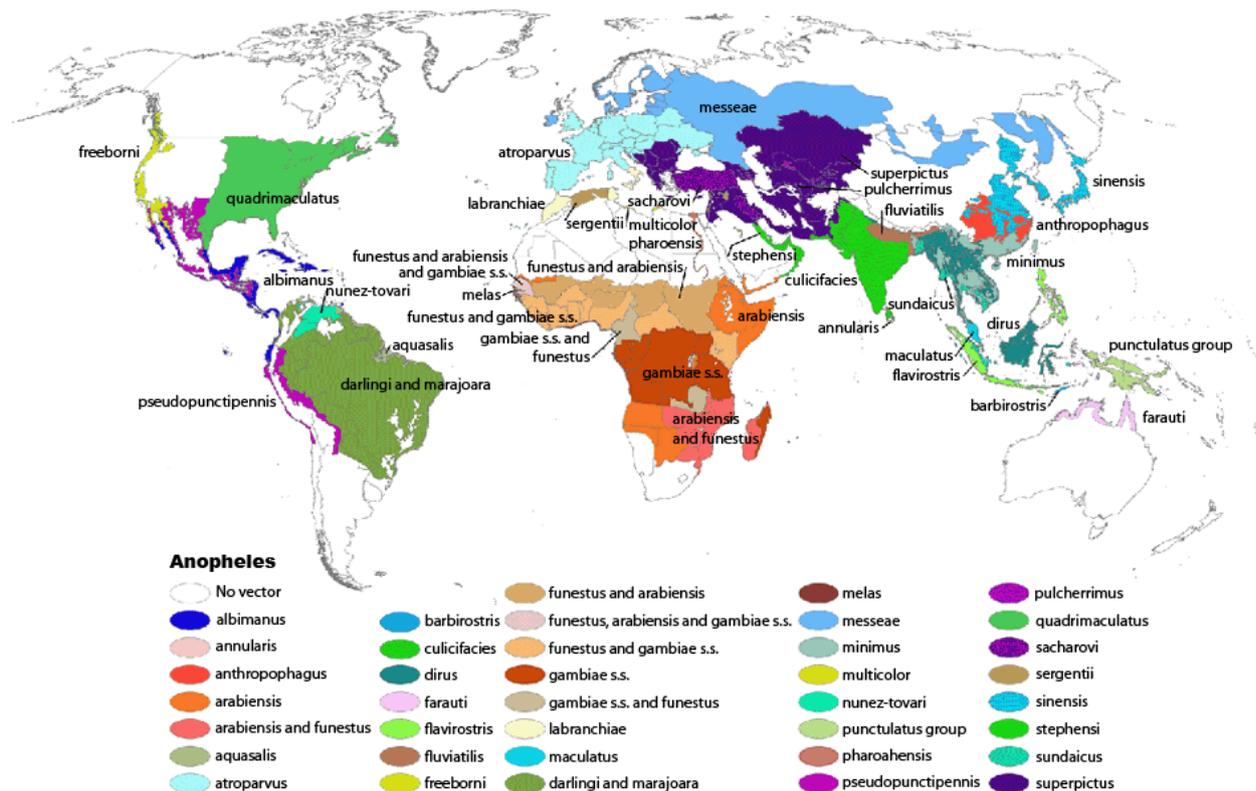


Figure 4. Répartition du Climat mondial (d'après fr.mapsofworld.com)(17).

Figure 5. Carte de distribution des insectes vecteurs dans le monde (18).

B. Physiopathologie (5,9)

1. Physiopathologie de l'infection dans les organes

La période de schizogonie exo-érythrocytaire, durant laquelle les sporozoïtes sont dans les hépatocytes est sans conséquence clinique. En revanche, lorsque les hématies éclatent et libèrent les mérozoïtes, il y a alors une expression clinique : hémolyse avec fièvre, anémie et ictère (Figure 6).

a) La fièvre

Elle est secondaire au cycle endo-érythrocytaire qui lors de l'éclatement de l'hématie libèrera de l'hemozoïne (granule de pigment restant après l'utilisation de l'hémoglobine par le parasite). Les accès fébriles sont variables en fonction de l'espèce de *Plasmodium* considéré, en fonction de la durée du cycle endo-érythrocytaire, soit 48h pour le *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale* avec un pic thermique tous les 2 jours (J1, J3, J5). Quant à *P. malariae* le cycle dure 72h, soit un pic thermique à J1, J4 et J7.

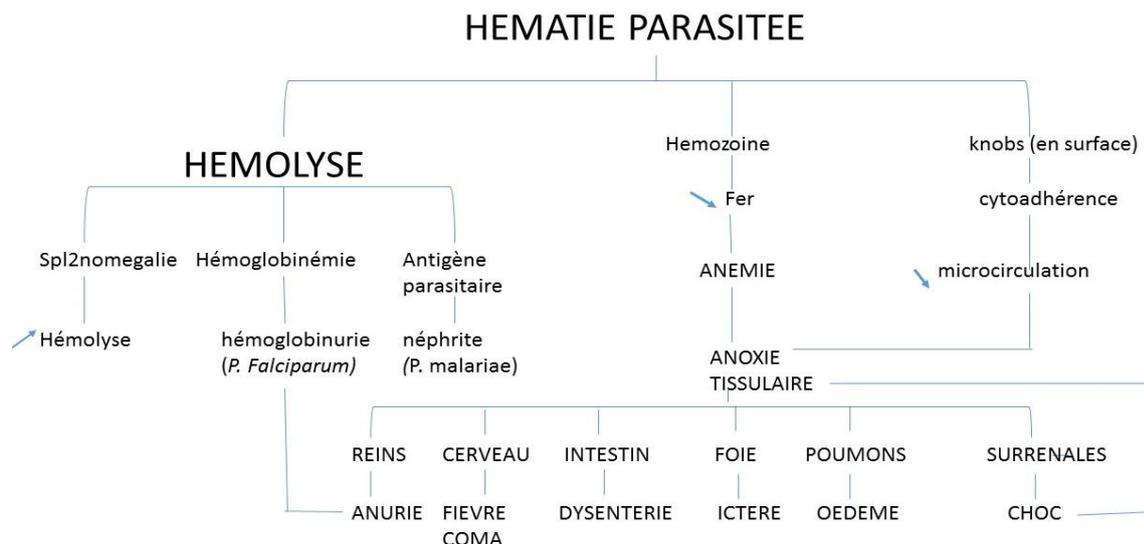


Figure 6. Physiopathologie du paludisme (D'après P. Bourée. Aide-mémoire de Parasitologie, Edition Flammarion) (19).

b) Le sang

Il y a une hémolyse qui résulte de la phase érythrocytaire après laquelle il y a destruction des hématies infectées par les mérozoïtes. Cette destruction se réalise par opsonisation ainsi que par la présence d'auto-anticorps anti-érythrocytaire et par la présence à leur surface d'antigènes du mérozoïtes, par l'intermédiaire duquel les anticorps vont exercer leurs actions.

De plus lors de cette phase de lyse il y aura libération d'hémoglobine qui sera prise en charge, d'une part, par le foie qui le dégradera en bilirubine, et d'autre part par le rein (en excès) ceci provoquera une surcharge rénale et ainsi une hémoglobinurie. Enfin cette hémoglobine sera utilisée par le parasite qui la précipitera dans son cytoplasme et libèrera des granules de pigment : l'hemozoïne (Figure 7). De plus on observe une thrombopénie, précoce au cours de l'accès palustre. Il y a en effet une séquestration des plaquettes dont le mécanisme reste mal défini.



Figure 7. Leucocyte mélanifère (d'après UMVF® université Médicale Virtuelle Francophone, ANOFEL) (20).

c) La rate

La rate, par sa fonction, séquestre et détruit les hématies parasitées et les hématies sensibilisées aux antigènes du parasite. Les hématies hébergeant des trophozoïtes jeunes seront faiblement retenues par la rate, à la différence des hématies infectées par des formes matures du parasite (trophozoïtes âgés, schizontes) qui seront retenues en grande proportion par la rate. La rate a donc pour rôle, dans la lutte contre le parasite, de contrôler la parasitémie ; cependant, elle tend à aggraver l'anémie. Progressivement, la rate deviendra hypertrophique, molle et congestive.

d) Le foie

La phase de schizogonie exo-érythrocytaire ne provoquera aucune lésion inflammatoire, il y aura une absence de signes cliniques et la destruction de cellules du parenchyme hépatique passera inaperçue.

e) Le cerveau

Au fur et à mesure de l'accès pernicieux, il y aura des lésions diffuses au niveau cérébral entraînant une anoxie cérébrale par thrombolyse vasculaire. Ces lésions sont dues à l'adhérence et la séquestration des hématies parasitées par le *P. falciparum*. De plus, on observe une augmentation de la perméabilité vasculaire ainsi que des hémorragies, facilitées par l'action de cytokines.

2. Physiopathologie de l'accès grave

Les principales complications du paludisme à *P. falciparum* sont l'anémie grave ainsi que le neuro paludisme. De nombreuses théories sont retenues actuellement pour décrire ces complications. Parmi celles-ci, les plus probables sont :

- La séquestration d'hématies parasitées par des formes mature de *Plasmodium* par la rate, et leurs adhérences aux cellules endothéliales des capillaires sanguins.
- L'action de cytokines ou de médiateurs sanguins.

a) La séquestration

La séquestration est due à l'action de la rate sur les hématies infectées par des formes matures du parasite, pour contrôler la parasitémie, ce qui a tendance à aggraver l'anémie.

De plus, la séquestration dans les capillaires d'organes profonds tels que le cerveau, les poumons, les reins, ou le placenta pour les femmes enceintes aura tendance à aggraver

l'anémie. Cette séquestration se fait par l'adhérence entre les cellules endothéliales et les globules rouges parasités. Cette adhérence est facilitée par l'interaction entre les récepteurs spécifiques des cellules endothéliales ICAM-1 et les récepteurs moléculaires parasitaires (PfEMP1).

La séquestration des globules rouges provoque une altération des cellules endothéliales, accompagnée d'une diminution du flux sanguin, et d'une anoxie des organes concernés.

b) Cytokines et autres médiateurs

La défaillance multi-viscérale peut s'expliquer par l'action conjuguée de nombreux facteurs de l'inflammation en cascade tels que le $TNF\alpha$, $INF\gamma$, IL-1, IL-6, le NO et l'acide lactique.

C. Diagnostic clinique (16,21,22)

Les signes cliniques d'orientation du paludisme classique sont les accès fébriles cycliques, à la suite d'un voyage en zone endémique. C'est pourquoi toute fièvre survenant dans les 6 mois après un voyage en zone endémique doit faire évoquer un possible paludisme.

99,5% des patients atteints de paludisme guérissent si le traitement est mis en place correctement. Les accès palustres non compliqués peuvent évoluer dans 12,1% des cas vers des formes graves, 90% d'entre eux évoluent vers un décès. 0,2% des patients déclarent un paludisme viscéral évolutif.

Le délai d'apparition des symptômes, entre la date de retour du voyage et le début des manifestations cliniques, est de 5 jours. Cependant, cette médiane varie en fonction de l'espèce plasmodiale considérée. 4 jours pour *P. falciparum*, 40 jours pour *P. vivax*, 40 jours pour *P. ovale* et 19 pour *P. malariae*.

Le délai diagnostique médian est de 3 jours pour *P. falciparum*. Le délai diagnostique est calculé comme étant la date du diagnostic moins la date d'apparition des symptômes. Du fait d'un retard de diagnostic fréquent, il est nécessaire de maintenir un taux de vigilance important à la suite d'un voyage dans une zone d'endémie dans les 3 mois suivant le retour. En particulier pour *P. falciparum*, responsable d'accès palustres graves pouvant entraîner la mort en cas d'absence de traitement.

Parmi les patients présentant un accès palustre à leur retour de voyage, 75% d'entre eux n'utilisaient aucune prophylaxie contre le vecteur (chimio prophylaxie, moustiquaire, répulsifs). Parmi ces mêmes patients présentant un accès palustre, 28,7% ont utilisé la chimio prophylaxie afin de se protéger, dont 92,3% déclarent avoir pris correctement leurs traitements (durée et modalité de prise). Cependant 14,2% de ces patients n'ont pas été soumis à une prophylaxie adaptée en fonction de la zone d'endémie considérée.

1. La primo invasion à *Plasmodium falciparum*

Après une période d'incubation qui dure entre 7 à 15 jours sans signes cliniques, suit la phase d'invasion. Elle est marquée par l'apparition d'une fièvre continue, de céphalées et de myalgies d'une part. D'autre part on peut constater les signes cliniques d'un embarras gastrique fébrile, qui se définit par une anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissement, diarrhée, hépatomégalie (en particulier chez les enfants), et de rares urines foncées.

Le tableau clinique de la primo invasion du paludisme étant non spécifique, il est nécessaire d'être attentif à toute fièvre hémorragique chez un patient qui revient d'un voyage en zone endémique.

2. L'accès palustre

Cette phase se définit par des accès thermiques accompagnés d'autres signes cliniques spécifiques des trois stades de l'accès palustre. L'accès palustre n'est pas spécifique à toutes les formes de paludisme, mais uniquement des infestations à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. Cependant, il peut faire suite immédiatement à la phase de primo-invasion ou au contraire se déclarer après une longue phase de latence.

L'accès palustre est précédé de manière constante par une phase prodromique qui se caractérise par l'association de troubles digestifs ainsi que d'une asthénie.

Les trois stades de l'accès se déroulent souvent le soir et durent une dizaine d'heures. Avec respectivement pour les stades de frissons (1h), de chaleur (3-4h) et de sueur (2 à 4h).

a) Stade de frissons

Le patient est envahi par d'intenses frissons, sa température s'élève à 39°C, la rate s'hypertrophie et la tension artérielle baisse.

b) Stade de chaleur

Le patient ressent une chaleur très importante, sa température pouvant atteindre jusqu'à 41°C. La rate diminue de volume.

c) Stade de sueurs

Le patient est atteint de sueurs profuses, qui sont associées à des urines foncées. La température chute brutalement, jusqu'à l'hypothermie. Ce stade dure entre 2 et 4 heures, s'accompagnant d'un état général de bien être qui conclut la crise.

L'accès palustre correspond à la schizogonie érythrocytaire. Le rythme d'apparition de cette crise est donc fonction de l'espèce infectante :

- Fièvre quotidienne, avec un pic thermique toutes les 24h, pour les cas d'infestation par deux clones de *P. knowlesi*, chacun décalés d'une journée.
- Fièvre tierce avec un pic thermique à J1, J3, J5. Le pic thermique correspond à une schizogonie de 48h. Elle est régulière et elle correspond aux infestations par *P.*

vivax et *P. ovale*. Cependant si elle est irrégulière elle est résultante d'une primo invasion à *P. falciparum*.

- Fièvre quarte avec un pic thermique survenant à J1, J4, J7. Le pic correspond alors à une schizogonie de 72h, et est observé que pour les infections à *P. malariae*.

Quel que soit le rythme d'apparition des crises, l'accès s'accompagne d'une anémie et d'une splénomégalie. C'est pourquoi toutes les espèces plasmodiales peuvent, à terme, avoir des répercussions graves, en particulier chez l'enfant.

3. Le paludisme grave (23)

Le paludisme à *P. falciparum* est potentiellement mortel. Le décès survient après la défaillance aigüe d'une ou de plusieurs fonctions, et il peut être observé même après la mise en place d'un traitement curatif.

Les critères de gravité du paludisme à *P. falciparum* sont donc primordiaux afin de pouvoir identifier les patients qui nécessitent une hospitalisation d'urgence. La forme la plus importante du paludisme grave est l'atteinte cérébrale.

Le neuropaludisme se définit comme toutes les manifestations neurologiques consécutives de l'atteinte cérébrale pendant l'accès palustre : convulsions et perte de conscience.

a) Le début

Il survient de manière progressive ou brutale. Le neuropaludisme à début progressif est caractérisé par l'apparition d'une fièvre irrégulière, d'un syndrome algique diffus, associé à des troubles digestifs. A l'examen clinique, on peut entrevoir des signes neurologiques, qui orientent le diagnostic vers un paludisme grave. En clinique tout signe d'altération de la conscience ou signe neurologique au retour d'une zone d'endémie doivent être traités en urgence comme un neuropaludisme.

L'accès pernicieux à début brutal est marqué par une triade symptomatique (fièvre, coma, convulsions) qui est souvent accompagné d'une détresse respiratoire. On l'observe fréquemment chez l'enfant en zone endémique de moins de 5 ans. Le neuropaludisme à début brutal entraîne la mort en quelques heures.

b) Phase d'état

La température est élevée et le tableau clinique neurologique peut associer des troubles de la conscience constants, d'intensité variable, allant du coma profond à l'obnubilation. Le coma est calme, sans rigidité de la nuque ni photophobie.

Des convulsions dont la fréquence diminue avec l'âge. Elles peuvent être espacées dans le temps ou rapprochées, généralisées ou localisées. De plus, elles peuvent être pauci

symptomatiques, et alors caractérisées par une clonie des lèvres, des muscles faciaux salivation importante, ou encore des mouvements oculaires rapides.

Il est important de les différencier des convulsions hyperthermiques et doivent donc être repérées, elles surviennent plus de deux fois par jours et avec une phase de trouble de la conscience de plus de 15 minutes.

Les troubles du tonus arrivent généralement quand le malade est hypotonique. La raideur et l'opisthotonos sont des formes de mauvais pronostic. Les signes cliniques associés sont neurologiques dans la plus part des cas, mais peuvent être associés à des manifestations viscérales. Le tableau est une défaillance multi-viscérale. L'anémie profonde est courante chez les enfants et pour l'adulte souffrant d'insuffisance rénale.

c) Évolution

La rapidité du diagnostic est essentielle afin d'améliorer le pronostic. En absence de traitement, le neuropaludisme est mortel. Malgré une prise en charge adaptée, la mortalité est encore élevée (10 à 30%). Si le traitement est efficace, la guérison peut se faire sans séquelle, sauf chez l'enfant chez qui elles sont définitives dans 5 à 10 % des cas.

4. Complications

a) Le paludisme viscéral évolutif

C'est la manifestation chronique, liée à l'inoculation répétée du parasite. Elle touche préférentiellement les enfants vivant en zones endémiques ou les adultes non prémunis.

Les signes cliniques associés sont :

- Une anémie importante (caractérisée par une pâleur, dyspnée, asthénie) ;
- Une splénomégalie ;
- Une fièvre autour de 38°C avec des poussées thermiques importantes ;
- Un retard pondéral chez l'enfant.

La sérologie est positive, mais le taux d'anticorps présent est moins important qu'en présence d'une splénomégalie. La parasitémie est elle aussi plus faible. D'autre part le taux d'IgG est élevé, à la différence du taux d'IgM, qui lui reste normal.

b) Splénomégalie palustre hyper-réactive

Principalement décrite chez l'autochtone, et chez l'adulte (à la différence du paludisme viscéral évolutif), elle est la résultante d'une réaction excessive de la rate à la stimulation prolongée des phagocytes mononuclées par des complexes immuns circulants. On observe donc une splénomégalie associée à un hypersplénisme, ce qui provoque une

pancytopénie (diminution des 3 lignées sanguines), et la production d'IgG et d'IgM en quantité disproportionnée. Le diagnostic est donc posé en présence d'une sérologie anti-malarique fortement positive, associé à une splénomégalie. Le traitement s'effectue par les antipaludiques classiques, mais l'évolution est très lente.

c) La fièvre bilieuse hémoglobinurique

Syndrome immuno-allergique observé de manière exceptionnelle, elle survient suite à une chimio prophylaxie irrégulière à la quinine. Le syndrome est la résultante d'une hémolyse intravasculaire. La manifestation est brutale, marquée par des lombalgies violentes et un état de prostration. On observe aussi une hyperthermie, des vomissements (alimentaire puis bilieux), un ictère hémolytique, une anémie, collapsus et une oligo-anurie.

Le syndrome se déclenche classiquement à la suite d'une prise de quinine ou par le froid. Récemment on a pu observer des symptômes similaires avec la prise d'halofantrine ou de méfloquine.

La capacité à corriger l'anémie et la reprise de la diurèse (avant l'insuffisance rénale) est déterminante dans le pronostic du patient.

5. Formes cliniques

a) Le paludisme chez l'enfant

Le nombre de cas d'importation augmente de façon importante dans les pays développés, cependant, les formes graves restent encore rares. Les signes de gravité de l'OMS ne sont pas évalués chez l'enfant voyageur, cependant les signes de gravité majeurs chez l'enfant sont neurologiques. Toute convulsion fébrile, ou fièvre au retour d'une zone d'endémie chez un enfant doit évoquer un paludisme grave.

D'une manière générale, les signes cliniques apparaissent plus tardivement que chez l'adulte, soit au minimum en 6 jours après le contact avec le parasite (plus tardif en générale).

Les signes cliniques sont proches de ceux de l'adulte, cependant les troubles digestifs sont beaucoup plus fréquents, et sont associés à une anorexie, une irritabilité, et une léthargie chez le jeune enfant. On retrouve de plus des signes tels que des céphalées associées à une asthénie et des myalgies chez l'enfant plus grand.

Pour un paludisme sévère, il y a l'apparition d'autres signes cliniques, avec des complications neurologiques, respiratoires, métaboliques, rénales, hématologiques et circulatoires. Le paludisme sévère chez l'enfant est défini par l'OMS en fonction de certains critères (définis dans le tableau ci-dessous), et ne sont pas identiques à ceux de l'adulte avec

des cas de convulsions, et d'hypoglycémies plus fréquents que chez l'adulte. Cependant les problèmes rénaux et pulmonaires sont moins fréquents chez l'enfant.

Tableau 1. Critères pédiatriques du paludisme sévère (selon L'OMS) (24).

Critères cliniques	
Prostration	Extrême faiblesse
Trouble de la conscience	Score de Glasgow modifié* <10 Ou score de Balntye <3**
Convulsions répétées	Au minimum 2/24 heures
Détresse respiratoire	Signes de détresse respiratoire ou respiration acidosique.
Collapsus cardiovasculaire	Hypotension avec TAS < 50 mmHg avant 5 ans, TAS < 80 mmHg après cinq ans et signes périphériques d'insuffisance circulatoire.
Œdème pulmonaire	Définition radiologique
Ictère	Ictère clinique ou biliruinémie totale > 50 micomol/l.
Saignement anormal	Définition clinique.
Hémoglobinurie macroscopique	Urines foncées avec bandelette urinaire positive pour Hb.
Critères biologiques	
Acidose	Bicarbonates < 15 mmol ou BE > -10 ou pH < 7,35
Hyperlactémie	Lactases plasmatiques >5 mmol/l.
Hypoglycémie	Glycémie < 2,2 mmol/l
Anémie sévère	Hématocrite <15 % ou Hb <5 g/dl
Insuffisance rénale	Diurèse < 12 ml/hg par 24 heures ou créatininémie supérieure à la forme après réhydratation.
*Le score de Glasgow modifié est coté de 3 à 14 par la suppression de l'item « réponse motrice non orientée à la douleur ».	
**Le score de Blantyre est un score neurologique dérivé du score de Glasgow et adapté aux enfants < 5 ans.	
TAS : tension artérielle systolique ; BE : base excess.	

Le traitement de l'enfant dépendra de l'espèce de plasmodium ainsi que de la sévérité des symptômes. Pour un paludisme non compliqué à *P. falciparum* il est généralement conseillé d'administrer un dérivé de l'artémisine. Dans le cas d'autres espèces plasmodiales, la chloroquine est administrée.

En cas de paludisme sévère le traitement se fait par une injection intraveineuse de quinine.

b) Le paludisme chez la femme enceinte

Le paludisme chez la femme enceinte est considéré comme grave, avec un double risque d'accès chez la mère et un risque pour le fœtus, avec un avortement spontané, un accouchement prématuré, ou un enfant de petit poids à la naissance.

Le traitement de la femme enceinte qui présente un accès palustre est donc primordial. Il s'effectue par la quinine ou des dérivés de l'artémisine (qui passent la barrière placentaire) aux deuxième et troisième trimestres.

En zone endémique la répercussion du paludisme grave chez la femme enceinte est grave car :

- Les femmes enceintes présentent un risque d'accès grave supérieur au reste de la population (à âge égal et même région endémique) par des mécanismes physiopathologiques encore mal connus.
- L'accès palustre majore le risque de mort maternelle à l'accouchement.

Cependant le paludisme congénital reste peu fréquent.

c) Paludisme sous chimiprophyllaxie

Le cas d'un paludisme sous chimiprophyllaxie est envisagé en cas de traitement inadapté (à la zone géographique), ou lors d'une observance par le patient faible (par une prise irrégulière du traitement ou par un arrêt prématuré du traitement au retour du voyage).

Par ailleurs une chimiprophyllaxie adaptée et bien prise ne doit pas écarter un diagnostic de paludisme. Le tableau clinique d'un cas de paludisme sous chimiprophyllaxie est difficile à diagnostiquer. La fièvre est peu élevée, ou absente ; et la parasitémie est faible avec une morphologie parasitaire altérée.

d) Paludisme transfusionnel et/ou post-transplantation

Il est possible car les hématozoaires ont la capacité de résister à de faibles températures (4°C) pendant plusieurs semaines. Les donneurs de sang ayant voyagé en zones endémiques (entre 4 mois et 3 ans après le retour) sont dépistés de façon systématique par sérologie.

De plus, après avoir constaté quelques cas de transmission de paludisme par le don d'organe, le dépistage de paludisme est devenu systématique chez ces donneurs. En cas de positivité du donneur, la greffe n'est pas exclue, mais le patient recevra un traitement.

D. Diagnostic biologique (5,9,21,25)

1. Signes d'orientation

Lors d'un retour de voyage en zone endémique le diagnostic de paludisme est posé à priori en cas d'état fébrile. Les formes cliniques de la maladie étant multiples, on distingue:

- l'accès de primo invasion, qui se déclenche après 7 à 15 jours d'incubation silencieuse en fonction de la piqûre. Ces accès peuvent donner suite à diverses complications.

- une complication précoce ;

- une complication tardive.

2. Examen de laboratoires non spécifiques

a) La numération de la formule sanguine (NFS)

L'anémie, contemporaine de l'accès fébrile varie selon la durée et la gravité de l'infection entre 3 à 4 millions de GR /mm³. Celle-ci involue en 3 semaines lors des rémissions. Lors d'accès de reviviscence et de paludisme viscéral évolutif (peu fréquent en France), celle-ci peut être plus importante en cas d'accès grave au *P. falciparum*.

b) Analyse du liquide céphalorachidien (LCR)

La ponction du LCR lors d'un coma palustre montre un liquide normal, qui ne contient pas d'hématozoaires. Cependant une ponction médullaire peut présenter de rares trophozoïtes.

3. Diagnostic direct (22, 25)

Le diagnostic biologique du paludisme repose sur la mise en évidence des formes érythrocytaires dans le sang par l'examen microscopique de frottis sanguins après l'étalement, la fixation et la coloration, ce qui permet de les différencier des cellules hôtes. Le diagnostic présente un caractère d'urgence qui doit être rendu au clinicien dans un délai de 2 heures, avec la parasitémie et l'espèce en cas de diagnostic positif. Le diagnostic est réalisé par l'observation d'un frottis sanguin coloré et d'une goutte épaisse déshémoglobinisé et colorée de sang veineux prélevé sur anticoagulant.

a) *Frottis Sanguin*

Le frottis sanguin est coloré au May-Grunwald-Giemsa, Giemsa Sul (plus rapide), ou par une coloration rapide de type RAL555. Il permet l'observation de parasites intra-érythrocytaires. Le diagnostic de l'espèce ainsi que la densité parasitaire sont indispensables. Cette dernière est évaluée par la proportion d'hématies non-parasitées et d'hématie parasitées par rapport au nombre total d'hématies.

b) *Goutte épaisse*

La goutte épaisse consiste en l'étalement d'une goutte de sang sur une surface de 1 cm de diamètre. Cette méthode permet la concentration et la découverte de parasite en faible nombre, suite à une déshémoglobinisations, fixation et coloration Giemsa. La goutte épaisse peut rendre un diagnostic après l'observation de 1000 leucocytes. La charge parasitaire rendue est le nombre d'hématozoaires observés pour 1000 Leucocytes. Le diagnostic par la goutte épaisse permet difficilement le diagnostic d'espèce.

c) *Diagnostic parasitaire*

Le diagnostic parasitaire est fait par identification des formes hématozoaires dans les hématies quelle que soit l'espèce. Cependant l'identification de l'espèce n'est possible qu'en présence d'une coloration de qualité, qui est évaluée par l'aspect des hématies observées dans la préparation. Le diagnostic de l'espèce se fait en fonction de critères morphologiques du parasite et de son environnement.

d) *Morphologie du parasite*

Trophozoïtes jeunes : de petit diamètre, cytoplasme annulaire autour d'une vacuole. Le noyau est excentré, unique, situé dans l'anneau. Le cytoplasme peut être allongé en particulier pour le *P. malariae*.

Trophozoïtes âgé : de taille supérieure et plus polymorphe, il peut être quadrangulaire. De plus on peut observer des pigments d'hemozoïne dans le cytoplasme du parasite.

Schizontes : très volumineux, comportent de 6 à 20 noyaux à maturité (en fonction l'espèce).

Mérozoïtes : agglutinés dans l'hématie avant leur libération, ils permettent le diagnostic différentiel de l'espèce de *Plasmodium* par leurs agencements. Ils forment les corps en rosace bien dessinés chez *P. malariae*, et en paquet chez *P. vivax* et *P. ovale*. Chez le *P. falciparum* ce stade de la schizogonie se déroule dans les capillaires viscéraux et

cérébraux. La présence de schizozoïtes de *P. falciparum* dans le sang périphérique est le signe de paludisme grave.

Gamétocytes : proches des trophozoïtes âgés, ils comportent un gros noyau unique. Le diagnostic de l'espèce *P. falciparum* est posé par l'analyse de la morphologie des gamétocytes uniquement par leurs formes caractéristiques de corps en banane.

e) Structure de l'hématie parasitée

La paroi globulaire altérée par le parasite constitue des grains dispersés (« grains de Schuffner ») spécifiques de *P. vivax* et de *P. ovale*. De plus les taches de Maurer sont spécifiques de *P. falciparum*. Enfin le *P. malariae* présente un pigment noir (hemozoïne) de façon abondante et de manière précoce, localisé dans le cytoplasme parasitaire.

Diagnostic du paludisme : *Plasmodium* à divers stades. Aspects sur frottis minces

	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Plasmodium vivax</i>	<i>Plasmodium ovale</i>	<i>Plasmodium malariae</i>
Trophozoïtes jeunes				
Trophozoïtes âgés				
Schizontes rosaces				
Gamétocytes				

Figure 8. Stades morphologiques de principales espèces de *Plasmodium* (www.ledamed.org) (26).

Tableau 2. Principales caractéristiques différentielles du diagnostic d'espèce de *Plasmodium* spp.

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
Aspect du frottis	Monotone, pluriparasitisme fréquent	Frottis bigarré	Frottis bigarré	Frottis bigarré
Taille des hématies	Hématies normales	Hématie > normale	Hématie fragilisées ovalisées	Hématie < normale
Formes parasitaires	Trophozoïtes jeunes et gamétocytes	Toutes présentent	Toutes présentent	Toutes présentent
Pigment (hemozoïne)	Absent	Rares	Rare	Très abondant
Granulations cytoplasmiques De l'hématie	Généralement non observé dans le sang périphérique	Schuffner	Schuffner (très précoce)	Absente
Trophozoïtes (aspect caractéristique)	Formes annulaires (à 2 noyaux)	Corps amoeboïdes		En bande équatoriale
Schizozoïtes	Absents	Rosace irrégulière (12 à 18 mérozoïtes)	Rosace irrégulière (8 mérozoïtes)	Rosace régulière (8 mérozoïtes)
Gamétocyte	En banane	Occupe la totalité de l'hématie	Inferieur au volume de l'hématie	Occupe la totalité de l'hématie
Parasitémie	Parfois élevée	Faible	Faible	Très faible

f) *Autres modes de dépistage des Plasmodium spp. (5, 27, 28, 29)*

Le **QBC Malaria test** (quantitative Buffy coat) repose sur le potentiel de l'acridine à rendre fluorescent les noyaux et éléments parasitaires du sang. L'examen est effectué après centrifugation des capillaires, ce qui permet de concentrer les hématies parasitées en dessous de la couche des granulocytes. L'observation se fait au microscope à fluorescence.

Cette méthode de dépistage permet de détecter de faibles concentrations de *Plasmodium* (10 hématies parasitées par μL de sang), de façon très rapide et sensible. Cependant le diagnostic d'espèce est difficile, et ce test nécessite un appareillage spécifique.

La **PCR** (polymerase chain reaction) détecte par l'intermédiaire de sondes nucléotidiques spécifique de l'ADN parasite amplifié. Cette méthode permet l'identification précise de l'espèce plasmodiale. Mais bien qu'elle soit très sensible (permettant de détecter un parasite dans 10 μL de sang), celle-ci n'est pas utilisée dans le diagnostic d'urgence car elle est longue et très coûteuse.

Le **test immunochromatographique** pour la détection d'antigènes existe actuellement, et est commercialisés par de nombreux laboratoires. Le principe est comparable aux tests de détection rapide de grossesse ou du VIH. Les tests sont prêts à l'emploi, avec des résultats rapides qui ne nécessitent aucun matériel. Les tests disponibles vont rechercher la présence:

- De la glycoprotéine HRP2 (Histidin Rich Protéin 2) spécifique de *P. falciparum*.
- D'une enzyme isomère de la lactate déshydrogénase (LDH) commune à toutes les espèces plasmodiales.
- D'une enzyme isomère de la lactate déshydrogénase (LDH) spécifique de *P. vivax*.
- D'une enzyme isomère de la lactate déshydrogénase (LDH) spécifique de *P. falciparum*.

Les tests reposent sur le principe de l'immunochromatographie, avec un échantillon (quelques microlitres) de sang (capillaire ou veineux), qui est déposé sur une membrane de nitrocellulose, ainsi que de quelques gouttes de solution tampon qui vont faciliter la lyse des globules rouges et la migration de l'échantillon.

Si le sang contient l'antigène cherché (HRP2 ou LDH) alors il se liera avec un anticorps marqué à l'or colloïdal. Les complexes formés (antigènes-anticorps) vont migrer par chromatographie et l'antigène sera capturé en sandwich par un anticorps de capture fixés sur la membrane. A l'issue de cette réaction de capture, on observera l'apparition d'une ligne mauve.

L'excès du complexe anticorps-antigène continuera à migrer sur la membrane jusqu'à être capturé à son tour par un anticorps anti-lapin ou anti-souris fixés sur la membrane. Cette capture entraînera à nouveau une coloration d'une ligne mauve. Cette ligne mauve représente la ligne de contrôle, c'est elle qui valide le test. En présence d'un test négatif,

seule la ligne de contrôle doit apparaître. Pour considérer comme positif le test, l'apparition des lignes doit être effective en quelques minutes. Si le test ne révèle que la ou les bandes réactives (s) qu'après plusieurs heures, alors le test est considéré comme négatif.

La cytométrie en flux est une méthode de dépistage qui utilise la capacité du thiazol orange de marquer l'ADN parasitaire contenu dans les hématies. C'est une méthode très sensible, spécifique et quantitative, mais elle ne permet pas faire de diagnostic d'espèce et elle n'est pas indiquée dans le diagnostic d'urgence.

g) Diagnostic biologique indirect ou immunologique (30)

Le parasite induit la formation d'anticorps sériques spécifiques, qui sont détectables par un examen biologique utilisant des antigènes réactifs appropriés.

Les indications sont :

- Le contrôle du donneur de sang ;
- Le diagnostic rétrospectif d'accès palustre ;
- Le diagnostic d'un paludisme viscéral évolutif ;
- Lors d'une enquête épidémiologique.

Il est possible de détecter les anticorps paludéens dès la 4^{ème} semaine de colonisation par le parasite. Leurs taux augmentent pendant les mois qui suivent, se maintiennent, puis le taux diminue lentement jusqu'à la fin de la première année et stagne à un taux faible pendant plusieurs années. Cependant, le taux d'anticorps augmente dès qu'il y a une nouvelle infestation. La sérologie a pour intérêt de diagnostiquer les patients asymptomatiques, en particulier les donneurs de sang, ou encore les patients dont la parasitémie est quasiment nulle du fait de l'administration précoce d'antipaludiques.

Chapitre II

Traitement prophylactique du paludisme

A. Histoire de la chimioprophylaxie antipaludéenne(22, 31, 32, 33)

Parmi les nombreuses fièvres redoutées, la « fièvre des marais », se distingue par sa périodicité, la splénomégalie et parce qu'elle survient chez les personnes ayant séjourné dans des zones marécageuses. Dans le milieu des années 1700, cette fièvre est dénommée même mot latin *mal'aria* (« mauvais air »). La découverte et le développement de médicaments pour traiter et prévenir le paludisme ont été recherchés pendant des siècles par le désir et le besoin de protéger les voyageurs, le personnel militaire, les explorateurs et les intérêts commerciaux des puissances impériales quand ils sont allés dans les régions tropicales d'endémie palustre.

Les missionnaires jésuites vivant au Pérou dans les années 1620 ont appris le pouvoir de guérison de la poudre d'écorce des arbres de quinquina qui poussent dans les forêts du haut Pérou et de haute Bolivie. Les quinquinas sont des arbres de haute altitude de la Cordillère des Andes. Ils font partie du genre *Cinchona* parmi lequel le quinquina rouge et le quinquina jaune ont des propriétés antipaludiques (Figure 9). Cette poudre des écorces était souvent connue comme « l'écorce de jésuites ». Les propriétés antipaludiques et antipyrétiques de l'écorce de quinquina ont été mises en évidence dès 1630. En 1672, dans un opuscule intitulé *Pyretologia*, Robert Talbor, a fait l'éloge de la poudre de quinquina, mais il mit en garde les lecteurs contre ses effets dangereux lorsqu'elle est mal administrée.



Figure 9. Photo de l'écorce de quinquina, (d'après Wikipédia) (34).

En 1768, James Lind, un chirurgien de la marine britannique, a recommandé que «chaque homme doit recevoir une ration quotidienne de poudre de quinquina » aussi longtemps qu'un navire était à l'ancre dans un port tropical. Ces recommandations sont apparues presque 100 ans avant que le concept de chimioprophylaxie soit accepté.

En 1820, les pharmaciens chimistes français, Joseph Pelletier et Joseph Caventou, ont isolé les principes actifs du quinquina rouge et du quinquina jaune, la Quinine. L'Académie de médecine examine leur communication le 11 septembre et le 16 octobre 1820. Cela donnera lieu à publication en février 1821 dans le *Journal de pharmacie et des sciences accessoires*. Les deux alcaloïdes actifs furent appelés *quinine* et *cinchonine*. Ils ont permis une meilleure disponibilité et une plus large utilisation de la quinine. Un atelier de fabrication est ainsi installé en France pour transformer 138 tonnes d'écorce de quinquina et extraire 1800 kilos de sulfate de quinine. Quelques entrepreneurs allemands se sont également lancés dans l'extraction à grande échelle de la quinine, marquant ainsi les débuts de la grande industrie pharmaceutique.

Le chirurgien écossais William Balfour Baikie a donné en 1854, 6-8 grains (1 grain = 65 mg) de quinine dissous dans le sherry, le tout administré en deux prises à tous les membres d'équipage du navire lors de l'expédition de 118 jours dans la rivière Benue dans le Nigeria. Aucun homme n'est mort pendant cette expédition. Cet accomplissement sans précédent, a conduit progressivement à accepter que le paludisme puisse être évité par la chimioprophylaxie. A ce titre, en 1861, la quinine a été administrée massivement pendant la guerre civile américaine.

En 1880, le médecin militaire français Alphonse Laveran, travaillant en Algérie, a découvert le parasite du paludisme dans le sang d'un soldat français. L'identification de l'agent infectieux et de son cycle de vie a été une étape essentielle ouvrant la voie à la mise au point d'agents prophylactiques efficaces.

Afin de contourner le monopole hollandais de la quinine, quelques chimistes allemands ont poursuivi la synthèse de nouveaux médicaments antipaludiques avec l'introduction de la pamaquine et mépacrine pendant les années 1930. Des chercheurs américains ont rapidement mis au point un procédé de fabrication de la mépacrine. Ce médicament a été administré en tant que traitement prophylactique et curatif sous le nom d'Atabrine. Un grand programme de découverte de médicaments antipaludiques a ainsi vu le jour. En 1945, plusieurs nouveaux médicaments avaient été introduits, notamment le proguanil (Figure 10) et la chloroquine. D'une part, les recherches sur les sulfamides antibactériens, ont permis de mettre en évidence des propriétés antipaludiques sur des structures guanidiniques, les biguanides, avec en particulier le proguanil.

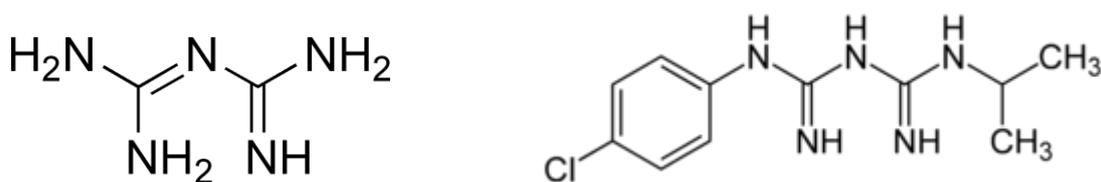


Figure 10. Structure biguanides (gauche) ; structure du proguanil (droite) (35).

D'autre part, les propriétés antipaludiques du bleu de méthylène avaient été découvertes en 1891 par Ehrlich. La pharmacomodulation sur cet actif a permis de mettre en évidence un regain d'activité par l'ajout d'une chaîne amino-alkyle. Cet élément de pharmacomodulation fut greffé sur la quinoléine et l'acridine, ce qui aboutira à des dérivés tel que la 8-aminoquinoléine (primaquine), la 4-aminoquinoléine (chloroquine, amodiaquine). La chloroquine a continué à jouer un rôle à la fois dans la prophylaxie pour les voyageurs et comme un médicament de traitement dans les zones d'endémie. Dix ans plus tard, le premier cas de chloroquinorésistance a été déclaré. De nombreux cas de résistance à la chloroquine ont entraîné la mort des soldats américains pendant la guerre du Vietnam en 1965. C'est ainsi qu'en 1967, un second programme de recherche antipaludéenne a été lancé par l'Institut Walter Reed Army ce qui a conduit à la découverte de la Méfloquine.

L'arrivée de la méfloquine sera une avancée majeure dans le traitement prophylactique et curatif du paludisme, tant par sa demi-vie plus longue que par son action sur les souches de *P. falciparum* résistante à la quinine. Sa demi-vie de 20 jours permet une administration hebdomadaire pour la prophylaxie antipaludéenne et un traitement curatif par 3 administrations à 8 heures d'intervalle.

En 1971, au cours des études chez des patients volontaires, il a été observé que la tétracycline, administrée pour traiter des infections bactériennes, semblait exercer une activité schizonticide sanguine contre *P. falciparum* chloroquino-résistant. Quelques études supplémentaires ont été réalisées avec la tétracycline, la doxycycline, et la minocycline, mais aucun développement formel de ces médicaments en tant qu'antipaludéen n'a été poursuivi.

En 1980, les laboratoires Wellcome ont développé l'Atovaquone comme un médicament antipaludique. Les essais cliniques en monothérapie chez des patients atteints de paludisme à *P. falciparum* ont été décevants, avec des échecs précoces en raison de l'émergence de résistances. Cependant, la combinaison Atovaquone-Proguanil a conduit à une combinaison thérapeutique efficace.

Les études sur le cycle pyrimidine ont mis en évidence en 1982 l'intérêt des 2,4-diamino pyrimidine et ont conduit à l'avènement de la Triméthoprime ainsi que de la Pyriméthamine. De nombreuses spécialités en contiennent telle que la Savarine[®], la Malarone[®] ou encore le Fansidar[®]. Ce dernier a été recommandé par la CDC dans la chimioprophylaxie antipaludéenne chez les voyageurs à risque de contracter le paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine.

A la fin des années 80s, l'armée américaine a conduit des essais cliniques montrant l'efficacité de la doxycycline dans le traitement prophylactique du paludisme. Cette nouvelle indication fut soumise par Pfizer au FDA (Food and Drug Administration) en 1992. La même année, le FDA approuvait la Méfloquine (Lariam[®]) en prophylaxie.

Le Qinghaosu est connu comme possédant des propriétés antipaludiques en Chine depuis de nombreuses années (Figure 11). L'arthéméter, l'artésunat ainsi que l'artéflène en sont issus, suite à des modifications structurales effectuées sur l'arthémisine (principe actif de cette variété d'armoise). Certains de ces dérivés sont encore utilisés en traitement curatif du paludisme dans les zones de résistance.



Figure 11. *Artemisia annua* (source humanosphere.info) (36).

B. Le principe de la prévention antipaludéenne(1,21)

L'objectif de la protection contre le paludisme est de prévenir la parasitémie causée par toutes les espèces, non seulement *P. falciparum*. Les recommandations sont en général applicables aux voyageurs à la fois à court séjour et à long séjour. La prévention du paludisme est constituée d'une combinaison de mesures contre les piqûres du moustique vecteur et la chimioprophylaxie. Même si ces recommandations sont bien suivies, elles ne sont pas efficaces à 100 %.

La prévention du paludisme nécessite que toutes les personnes à risque d'infection utilisent les mesures de prévention recommandées, tout en empêchant les rares cas d'effets indésirables, notamment chez les personnes qui utilisent la prophylaxie inutilement. L'évaluation du risque individuel devrait être effectuée pour tous les voyageurs, en tenant compte non seulement du pays de destination, mais aussi de l'itinéraire détaillé, y compris des villes spécifiques, des types d'hébergement, de la saison, et du style de voyage. Par ailleurs des conditions particulières telles que la grossesse, l'enfance, l'utilisation d'autres médicaments et la résistance aux antipaludéens, conditionnent également l'évaluation des risques.

Selon le niveau de risque d'infection, les mesures préconisées peuvent aller de l'application de mesures contre les piqûres de moustiques, jusqu'à l'utilisation concomitante de la chimioprophylaxie. Dans les zones de transmission intense, comme l'Afrique de l'Ouest, l'exposition même pendant de courtes périodes de temps, peut entraîner la transmission du paludisme. Pour cette raison, les voyageurs dans ces zones sont considérés à risque élevé d'infection. La transmission du paludisme est spécifique à chaque pays d'endémie. En effet,

certaines régions géographiques présentent un plus haut risque de transmission par rapport à d'autres à l'intérieur d'un même pays. Même si le pays présente un risque général modéré de transmission, un voyageur se rendant dans une zone à haut risque pendant une courte période, doit prendre des mesures de prévention de haut risque.

La géographie constitue un aspect dans la détermination du risque de transmission chez un voyageur. Le risque peut également différer sensiblement chez les voyageurs selon que les comportements et les circonstances de voyage sont différents. Les voyageurs séjournant dans les hôtels climatisés peuvent être à risque plus faible que les routards ou voyageurs d'aventure. De même, les résidents de longue durée vivant dans un logement climatisé sont moins exposés à la transmission du paludisme que les personnes vivant dans les conditions climatiques locales. Le risque le plus élevé est associé à des immigrants de première et de deuxième génération vivant dans les pays non endémiques qui retournent dans leur pays d'origine pour visiter des amis et des parents. Ces voyageurs se considèrent souvent comme n'ayant pas de risque parce qu'ils ont grandi dans un pays d'endémie palustre et se considèrent immunisés. Toutefois, l'immunité acquise est perdue rapidement. Ces voyageurs sont ainsi considérés comme ayant le même risque que les voyageurs non immunisés.

C. Contexte d'utilisation de la chimioprophylaxie antipaludéenne (31, 37)

Tous les schémas de chimioprophylaxie primaire impliquent de prendre le médicament, avant, pendant, et après le voyage dans une région endémique pour le paludisme. Débuter le médicament avant le voyage permet à l'agent antipaludéen d'être dans le sang avant que le voyageur ne soit exposé au parasite. En choisissant ce type de chimioprophylaxie avant le voyage, le voyageur et le personnel de santé doivent tenir compte de plusieurs facteurs. Ainsi, l'itinéraire de voyage doit être examiné en détail et comparé avec les informations sur les endroits où la transmission du paludisme se produit dans le pays de destination. Déterminer si le voyageur se rendra dans ces zones de transmission du paludisme et vérifier si la résistance aux antipaludiques a été signalée à cet endroit. D'autres facteurs sont à considérer telles que les autres maladies subjacentes chez le voyageur, ainsi que les médicaments étant pris par le voyageur.

La résistance de *P. falciparum* à la chloroquine a été confirmée dans toutes les zones d'endémie sauf les Caraïbes, l'Amérique Centrale, à l'ouest du canal de Panamá, et dans certains pays du Moyen-Orient.

La résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine est très répandue dans le bassin amazonien, une grande partie de l'Asie du Sud-Est et en grande partie en Afrique.

La résistance à la méfloquine a été confirmée au niveau des frontières de la Thaïlande et de la Birmanie (Myanmar), dans les provinces de l'Ouest du Cambodge, dans les Etats de

l'Est de la Birmanie, à la frontière entre la Birmanie et la Chine, le long des frontières du Laos et de la Birmanie, et dans le sud du Vietnam.

La résistance de *P. vivax* à la chloroquine a été confirmée en Papouasie- Nouvelle-Guinée et l'Indonésie.

En plus de la prophylaxie primaire, une thérapie anti rechute (aussi connue comme prophylaxie finale) utilise un médicament vers la fin de la période d'exposition (ou immédiatement après) pour prévenir les rechutes ou des présentations cliniques d'apparition retardée du paludisme causés par les hypnozoïtes (stades hépatiques latents) de *P. vivax* et *P. ovale*. Parce que la plupart des régions impaludées du monde (à l'exception des Caraïbes) ont au moins 1 espèce pouvant causer des rechutes, les voyageurs dans ces régions sont à risque d'acquisition de *P. vivax* ou *P. ovale*, bien que le risque réel pour un voyageur soit difficile à définir. La thérapie anti rechute n'est généralement indiquée que pour les personnes qui ont eu une exposition prolongée dans les zones d'endémie (comme les missionnaires, militaires, ou volontaires).

Les médicaments recommandés pour la chimioprophylaxie du paludisme peuvent également être disponibles dans les destinations d'Outre-Mer. Toutefois, il est important de ne pas combiner la thérapie prescrite avec des médicaments supplémentaires dont l'efficacité n'est pas prouvée. En effet, ils peuvent entraîner des interactions encouragés à obtenir chimioprophylaxie avant leur départ à l'étranger.

D. Classification de la chimioprophylaxie antipaludéenne (31, 37, 38, 39)

La classification des antipaludéens repose sur le lieu d'action au niveau du cycle parasitaire.

1. Schizonticides sanguins

Leur action cible les formes endo-érythrocytaires asexuées du parasite, soit les trophozoïtes et les schizontes, responsables des signes cliniques chez le patient. Ils se divisent en deux grands groupes en fonction de leur activité, ainsi que leur capacité à entraîner des résistances. Cependant, il n'existe pas de résistances croisées entre ces antiparasitaires.

Le premier groupe est dit d'action rapide, avec des résistances variables selon les pays. Ils se composent de la quinine, méfloquine, halofantrine, luméfántrine, 4-aminoquinoléine, ainsi que les dérivés de l'artémisine.

Le second groupe, se caractérise par une action lente dont les résistances apparaissent rapidement. Il comprend:

- Les antifoliniques, dont le 2,4-diamino pyrimidine, et les biguanides.

- Les antifoliques avec les sulfamides, et les sulfones.

Dans les zones de multi-résistance il est possible d'associer aux schizonticides, des antibiotiques comme les tétracyclines (doxycycline) ou des macrolides (érythromycine).

2. Schizonticides tissulaires

Ils agissent sur les formes asexuées (hypnozoïtes et schizontes), ils sont principalement utilisés en prophylaxie, ou lors d'une cure préventive de rechute à long terme due à l'infection à *P. vivax* et *P. ovale*. La primaquine est la seule molécule représentante de cette catégorie.

3. Gamétocytocides

Leurs actions sont ciblées sur les formes sexuées, les gamétocytes, et ont pour intérêt l'interruption de la transmission par les moustiques anophèles. Ils sont dérivés de la 8-aminoquinoléine, et ne sont représentés que par la primaquine, le quinocide et la pamaquine.

E. La quinine (22, 36, 38)

La quinine a été le premier médicament efficace contre le paludisme. Pendant 300 ans, elle a été son seul traitement. Pour cette raison, la recherche de nouvelles structures chimiques efficaces contre les cibles parasitaires a été depuis longtemps un objectif stratégique (Kaur K et al. 2009). Le noyau quinoléine est responsable de l'activité antiparasitaire. Trois types de modifications peuvent être apportées à ce noyau actif afin d'améliorer l'activité de la quinine. Cela inclut la substitution des groupes hydroxyle et vinyle, des variations dans les cycles quinoléine et quinuclidine, ainsi que des modifications dans la stéréochimie des molécules. Le groupement hydroxyle et le cycle quinoléine sont essentiels à l'activité de la quinine dans l'inhibition de la formation du β -hématine (JN. Alumasa, 2011). Le cycle quinuclidine peut être modifié sans perdre l'activité antiparasitaire.

Depuis les années 30' l'unique traitement du paludisme était la quinine, qui fut remplacée progressivement par les produits de synthèse. De nos jours, la quinine connaît à nouveau un fort intérêt en raison du développement de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* d'une part, et de son court délais d'action lors du traitement de l'accès pernicieux.

1. Mécanisme d'action

La quinine et ses dérivés ciblent les stades parasitaires intra érythrocytaires. Cependant, le mécanisme d'action reste encore mal connu. Le parasite ingère de l'hémoglobine durant son cycle de vie afin d'obtenir le fer III (ferriprotoporphyrine IX) et l'accumule dans sa vacuole digestive. Les enzymes de la vacuole digestive du parasite dégradent l'hémoglobine en acide aminé et en ferriprotoporphyrine IX. A la différence des vertébrés, le *Plasmodium* ne contient pas d'hème oxygénase permettant de dégrader l'hème fer(II) libéré à la suite de cette digestion. Cette protoporphyrine IX est toxique pour le parasite car elle est capable de réduire l'oxygène moléculaire et de libérer des espèces réduites tel que H_2O_2 ou encore O_2^- , ces formes réduites de l'oxygène provoquent un stress oxydatif pour le parasite. Afin d'éviter les dommages liés à la présence d'hème libre et toxique, le parasite les agrège et forme un polymère insoluble, microcristallin, non toxique pour le parasite, appelé pigment malarique ou hemozoïne. Ce pigment s'accumule dans la vacuole digestive du parasite, et toute perturbation de cycle de détoxification tendra à détruire le *Plasmodium*.

La ferriprotoporphyrine IX possède une forte affinité pour les quinoléines (Figure 12). Par conséquent les complexes antipaludiques telle que la quinine et ses dérivés se complexent avec l'hème fer(III) ou ferriprotoporphyrine, ce qui empêche leur détoxification par polymérisation, et ainsi provoquent un stress oxydatif et qui empêche la croissance du parasite.

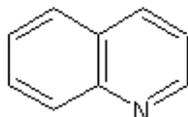


Figure 12. Structure du noyau quinoléine (40).

2. Procédé d'extraction de la quinine

La quinine est un alcaloïde issu du quinquina qui contient plusieurs dizaines d'alcaloïdes, dont les principaux sont deux paires d'isomères, dont la première est composée de la quinine et de la quinidine, la deuxième étant la cinchonine et cinchonidine (principe actif du Quinquimax®). Bien que la synthèse de quinine fût explorée, sa complexité et son coût de production étant trop important, elle fut abandonnée. Actuellement, la quinine est toujours issue de l'extraction du quinquina.

Les alcaloïdes contenus dans le quinquina le sont sous forme de sel, à la suite de la pulvérisation de l'écorce, l'extraction est réalisée par un solvant organique tel que le dichlorométhane dans lequel l'alcaloïde est présent sous forme « Q ». Le filtrat est par la

suite traité à l'acide, ce qui transforme l'alcaloïde sous la forme « QH₂⁺ », soluble dans les solvants polaires, et insolubles dans les solvants organiques tels que le dichlorométhane. Par la suite, un traitement à la soude permet de refaire passer la quinine sous la forme « Q », insoluble dans l'eau, la quinine précipite de cette façon. Le dichlorométhane est à nouveau utilisé pour réaliser l'extraction finale, dans laquelle l'alcaloïde est très soluble. Enfin le solvant est évaporé afin d'obtenir la quinine.

3. Structure de la quinine

La quinine est un amino-alcool hétérocyclique qui se caractérise par la présence d'un noyau quinoléine substitué en 6' par un groupement méthoxy ainsi qu'un noyau quinuclidine porteur d'un groupement vinyle en 3 (Figure 13). Les deux hétérocycles présentés précédemment sont reliés par une chaîne hydroxyméthylène.

La molécule dans son ensemble comporte 4 centres de chiralités dont leur configuration spatiale est primordiale dans l'activité de la quinine.

L'énantiomère de la quinine (la quinidine) est une drogue qui appartient au stabilisant de membrane, celle-ci allonge le potentiel d'action cardiaque en inhibant le canal sodique entrant.

C'est pourquoi à forte dose la quinine présente des effets secondaires tels qu'une hypotension pouvant aller jusqu'au collapsus. Cette hypotension résultante d'une diminution de la conductibilité, de l'excitabilité et de la contractilité du muscle cardiaque.

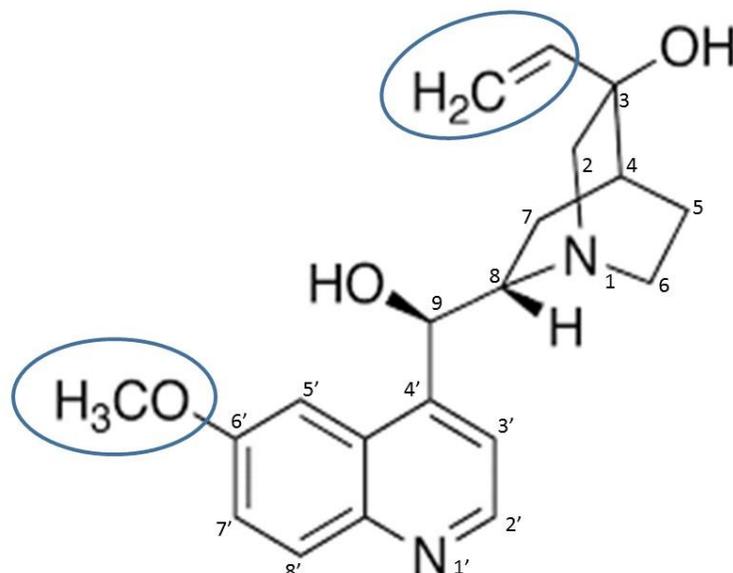


Figure 13. Structure de la quinine (41).

4. Relation structure – activité

L'activité antipaludique de l'alcaloïde repose sur la juxtaposition de l'hydroxyle alcoolique avec l'atome d'azote quinuclidique. Les alcaloïdes présentant une configuration erythro pour les deux carbones sont actifs. La position des carbones conditionne la distance qui relie l'azote et l'oxygène qui doit être inférieure à 3 Å, pour permettre la formation d'une liaison hydrogène. Par conséquent la réduction de la fonction alcool supprime l'activité de la quinine, à la différence de la fonction méthoxy en 6' qui, n'est pas indispensable. L'ajout d'un halogène en 6 ou en 8 permet un regain d'activité, particulièrement s'il s'agit d'un chlore. Par ailleurs l'introduction d'un groupement phényle sur la position 2' du cycle quinoléique entraîne un regain d'activité, par sa capacité à limiter l'oxydation biologique à cette position de l'alcaloïde. Cependant, l'ajout du groupement phényle en 2' entraîne une propriété phototoxique de l'alcaloïde.

De plus la substitution du groupement phényle par un groupement trifluorométhyle permet de conserver ce regain d'activité, tout en évitant la phototoxicité. Cet alcaloïde est la méfloquine.

5. Propriétés physico chimiques

La quinine se présente sous forme d'une poudre blanche, amère, très peu soluble dans l'eau et très soluble dans l'alcool. En solution dans l'acide sulfurique dilué, la quinine est fluorescente, cette fluorescence est atténuée par l'ajout d'acide chlorhydrique.

Son identification peut être faite par une réaction colorée caractéristique, par une coloration vert émeraude lors de sa mise en solution dans l'acide sulfurique, après l'ajout de brome et d'ammoniac. La quinine est une base faible divalente caractérisée par ses deux pKa (pK1 : 5,07 et pK2 : 9,7).

L'identification de la quinine est réalisée par chromatographie sur couche mince, grâce à la réaction de la thaléoquinine, et fluorescente en solution dans l'acide sulfurique.

L'essai de pureté est, quant à lui, réalisé par la détermination du pH dans un premier temps, et par le pouvoir rotatoire dans un second temps (il doit être compris entre 159° et 172°). De plus, la pureté est déterminée par la recherche d'autres alcaloïdes (extraits du quinquina) par CLHP.

6. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption : Par voie orale l'absorption est rapide et presque totale (90 %), avec une biodisponibilité proche de 80 %. Cependant, la résorption est diminuée chez le patient atteint d'accès palustre grave, c'est pourquoi dans cette indication, il est préférable de l'administrer par voie intra veineuse.

Distribution : Le pic plasmatique apparaît entre deux et trois heures, et le taux de quinine sanguin chute ensuite rapidement, jusqu'à disparaître à 24 heures. Le temps de demi-vie est très variable en fonction de l'état du patient, s'il est apyrétique, alors elle sera d'environ 10 heures, de 16 heures si le patient est atteint d'un accès palustre simple et de 18 heures s'il s'agit d'un accès pernicieux. Le taux de quinine contenu dans les hématies est d'un cinquième de celui contenu dans le plasma.

Le passage placentaire ainsi que le passage dans le lait maternel est faible.

Métabolisation : La quinine subit une dégradation hépatique rapide par le cytochrome p 450 CYP 3A4 en métabolite inactif. Le principal métabolite est l'hydroxyquinine, avec une hydroxylation en position 2 du cycle quinoléique.

Élimination : La quinine est en partie éliminée par le rein (20 %) sous sa forme initiale (inchangé), et à 80 % en métabolite actif de la quinine. Les métabolites éliminés dans les urines sont des métabolites hydroxylés de la quinine. On peut observer de la quinine ou ses métabolites dans les urines au bout d'une à deux heures après l'injection et pendant une période de 24 heures. Une petite partie de la quinine est, quant à elle, éliminée dans la bile et les fèces.

7. Indications et posologies

La quinine, schizonticide sanguin, est utilisée dans le traitement des accès graves de paludisme, ainsi que pour le traitement des cas résistants aux dérivés de synthèse.

Pour les accès graves, le traitement est administré sous perfusion dans du sérum glucosé, à la posologie de 8 mg par Kg pour une perfusion de 3 à 4 heures, l'administration est répétée toutes les 8 heures pendant 7 jours. En cas d'échec thérapeutique il est possible de l'associer avec de la doxycycline ou de l'érythromycine. En cas d'évolution favorable, la quinine est relayée par un traitement par voie orale, mieux supporté et moins invasif.

Le traitement des cas de paludisme résistants aux dérivés de synthèse, se fait par l'administration d'un sel de quinine par voie orale ou parentérale à la posologie de 25

mg/kg/24 h en 3 prises journalières, pendant 7 à 10 jours. Le traitement peut lui aussi être associé à d'autres antibiotiques tels que des macrolides ou des cyclines.

8. Spécialités disponibles

La quinine est présente sous différentes formes, en fonction de la spécialité, qu'il s'agisse des comprimés ou d'ampoules injectables (Tableau 3). Il est nécessaire de bien connaître les équivalences et les concentrations en quinine base de chaque spécialité afin de pouvoir faire un choix de posologie.

Tableau 3. Les différentes spécialités de la quinine commercialisées en France (d'après le Dorosz 2015) (42).

Spécialité	Produit actif	Présentation/composition	Equivalence en quinine base et proportion
Quinoforme®	Formiate de quinine	Solution injectable en ampoules de 2ml contenant 500 mg de sel	219 mg/ml soit 87,6 %
Quinimax solution injectable®	Gluconate de quinine et de quinidine, chlorhydrate de cinchonine et de cinchonidine	Solution injectable : ampoules de 1; 2; 4ml contenant par ml : gluconate de quinine : 192,58mg ; gluconate de quinidine : 5,29mg ; chlorhydrate de cinchonine : 1,06 mg et chlorhydrate de cinchonidine : 1mg	120 mg/ml soit 62,3 % d'alcaloïdes-base
Quinimax comprimés®	Chlorhydrate de quinine et de quinidine, de cinchonine et de cinchonidine	Comprimé de chlorhydrate de quinine, de 587,25mg, chlorhydrate de quinidine : 15,42mg, chlorhydrate de cinchonidine: 4,24mg, et chlorhydrate de cinchonidine : 4,03mg	480 mg/comprimé soit 81.7 % (500mg d'alcaloïdes-base par comprimé
Dichlorhydrate de quinine®	Dichlorhydrate de quinine	Solution injectable en ampoule, de 10 ml, contenant de 100 à 300 mg de sel	Solution à 1 % : 8,17 % mg/ml Solution à 3 % : 24,5 mg/ml
Quinine®	Chlorhydrate de quinine	Comprimé de 250 à 500 mg de sel	204 mg/comprimé et 409 mg/comprimé soit 81,7%

9. Précautions d'emploi

Il est nécessaire de surveiller la quininémie en cas d'échec thérapeutique ou d'effets secondaires importants (le taux moyen étant de 5 à 7 mg/L). Il est, par ailleurs nécessaire, de surveiller la glycémie ainsi que l'ECG en cas de traitement prolongé, tout comme la fonction auditive. Si le patient souffre d'insuffisance rénale, il faut diminuer la posologie, avec une demi-dose dès la deuxième perfusion. Enfin, il est bien entendu nécessaire de respecter toutes les conditions d'hygiène et d'asepsie lors de la réalisation de la perfusion.

10.Effets indésirables

Les effets indésirables de la quinine la rendent difficile à prescrire et à manier par les soignants. Ils sont nombreux et peuvent être locaux ou généraux.

Effets indésirables locaux :

- Une irritation de la muqueuse digestive associée à des gastralgies, nausées vomissements en cas de prise per os.
- Par voie intraveineuse, une solution peu diluée, peut provoquer une endophlébite inflammatoire sclérosante. C'est pourquoi, il est nécessaire de la diluer dans un sérum glucosé.
- Lors d'une injection intramusculaire, il y a apparition de douleurs intenses associés à une réaction inflammatoire, cette inflammation peut aller jusqu'à la nécrose des tissus. Il est donc préférable de passer par la orale ou veineuse.
- De la même façon que pour les injections intramusculaire, la voie sous cutanée est très mal supportée, donc à éviter.

Effets indésirables généraux :

Effets fréquents :

- Le cinchonisme : il apparaît à forte posologie. Il se caractérise par une atteinte de la 8^{ème} paire de nerfs crâniens, ce qui explique ses manifestations : hypoacousie, vertiges, bourdonnements (présent dans 2/3 des cas), les symptômes sont réversibles et disparaissent à la diminution de la posologie.
- Le système cardiovasculaire est touché à de fortes doses, ou avec un débit de perfusion trop élevé. Il y a apparition d'une hypotension pouvant aller jusqu'au collapsus par vasodilatation. De plus, on constate une diminution de l'excitabilité, de la conductibilité et de la contractilité du myocarde.
- Des troubles de la vue, comme une photophobie, associée ou non à une baisse de l'acuité visuelle.
- Des troubles digestifs comme ceux décrits dans les effets locaux.

Pour l'ensemble de ces effets secondaires, on observe une régression des symptômes entre 4 et 8 heures après l'arrêt du traitement.

Autres effets secondaires :

Apparaissant à plus faible dose (traduisant une hypersensibilité) :

- Eruptions cutanées, fièvre, prurit.

- En cas de déficit en G6PD il est possible de constater des cas d'anémie hémolytique ainsi que de thrombopénie.
- Fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Au niveau musculaire :

La quinine interagit avec les fibres musculaires lisses, et ainsi stimule leur contraction, en particulier pour les fibres musculaires utérines, qui pendant le travail peuvent entraîner une contraction, mais sans pour autant pouvoir provoquer l'accouchement prématuré.

Par ailleurs, la quinine interagit aussi avec le muscle strié, en provoquant un effet curarisant et antitétanique. La quinine agit en interagissant avec la plaque motrice, en diminuant l'excitabilité musculaire et en augmentant la période réfractaire. La quinine est utilisée pour ses propriétés antitétaniques sous la forme benzoate (Hexaquine®) dans le traitement des crampes musculaire.

Au niveau métabolique :

La quinine provoque une hypersécrétion d'insuline, et donc peut déclencher ou aggraver une hypoglycémie en cours, lors de certains cas particuliers. L'hypoglycémie se déclenche par exemple lors d'un traitement par la quinine en voie intraveineuse, en cas de paludisme grave associé à une parasitémie élevée, car le parasite va augmenter la consommation de glucose. De la même façon, l'hypoglycémie peut apparaître chez un patient qui présente une insuffisance hépatique, car la quinine va avoir tendance à épuiser les réserves. L'hypoglycémie peut être particulièrement grave chez les jeunes enfants ainsi que pour les femmes enceintes, et peut entraîner un coma hypoglycémique.

11.L'intoxication aigüe

L'intoxication apparaît à partir de plusieurs grammes de quinine. Elle se traduit par la perte de la vue liée à l'apparition de spasmes de l'artère centrale et de la rétine. Elle est associée à des chutes de tension, hallucinations, ainsi que des convulsions. Le tout lié à l'atteinte de la 8^{ème} paire de nerfs crâniens. De plus, on peut observer une atteinte vasculaire avec une fibrillation ventriculaire, un collapsus cardiovasculaire. Ces atteintes cardiaques apparaissent dès la dose de 5 grammes.

En cas d'intoxication aigüe, les patients seront pris en charge en soins intensifs. Les traitements évacuateurs du toxique sont : le lavage gastrique, une diurèse osmotique ou encore l'administration de charbon activé, ces traitements évacuateurs ne sont possibles que si la prise en charge a eu lieu dans les premières heures de l'intoxication. Les traitements symptomatiques sont liés à la fonction respiratoire, cardiovasculaire et rénale.

12. Contre-indications

En dehors du contexte de l'urgence de l'accès grave ou pernicieux, la quinine est contre-indiquée principalement en cas de :

- Trouble de la conduction intra-ventriculaire.
- Fièvre bilieuse hémoglobinurique.
- Insuffisance hépatique (pour les risques d'hypoglycémie).
- Insuffisance rénale grave (car l'élimination est principalement rénale).
- Trouble de la conduction (lié à un allongement de l'espace PR).
- Déficit en G6PD, pour le risque d'anémie hémolytique.
- Antécédent d'hypersensibilité à l'un des composants.

13. Interactions médicamenteuses

L'association quinine et astemizole est contre-indiquée car la quinine entraîne une diminution du métabolisme de cette molécule. Cette interaction entraînera un trouble du rythme cardiaque, avec notamment un risque de torsades de pointes majorées. Par ailleurs l'association des deux médicaments entraînera une diminution du métabolisme hépatique de l'antihistaminique par la quinine.

De plus, l'association quinine et méfloquine est déconseillée en raison de l'augmentation du risque de crises convulsives. Il est donc nécessaire de les administrer à minimum 12 heures d'intervalle.

D'autre part, la quinine va augmenter l'action des anti-vitamines K, ainsi que des barbituriques, augmentant donc leurs concentrations sanguines, et donc leur toxicité.

Enfin, la quinine aura tendance à augmenter la concentration sanguine de la digoxine en interagissant avec la réabsorption tubulaire de celle-ci en alcalinisant les urines.

F. La méfloquine (Lariam®) (22, 37, 42, 43, 44, 45)

La méfloquine est un antipaludique de synthèse, appartenant à la classe des schizonticides sanguins, il est efficace sur la plupart des souches de *Plasmodium* dont certaines résistantes aux aminoquinoléines. Cependant, certaines souches plasmodiales sont résistantes à cette molécule.

1. Mécanisme d'action de la méfloquine

Le mécanisme d'action n'est encore connu que partiellement, tout comme celui de la quinine, mais certains aspects ont pu être décrits. La méfloquine est tout comme la quinine un schizonticide sanguin puissant, leurs mécanismes d'action proches est liés à leurs structures très similaires.

La méfloquine possède une forte affinité pour les phospholipides membranaires ainsi que pour la ferriprotoporphyrine IX, d'où sa forte fixation érythrocytaire. Ceci explique donc son activité intra érythrocytaire, et anti malarique importante. Cependant, malgré une structure et un mode d'action proche de la Quinine, la méfloquine elle, ne semble pas avoir d'interaction avec le processus de synthèse de l'ADN ou des protéines.

2. Structure de la méfloquine

La méfloquine est un dérivé de la quinine et qui, est, lui aussi, composé d'un noyau quinoléine (Figure 14). La méfloquine se caractérise donc par ce noyau quinoléine, substitué en 2 et 8 par un groupement trifluorométhyle. De plus, un noyau pipéridinique caractérise la méfloquine. Comme la quinine, les deux hétérocycles sont associés par un groupement hydroxyméthylène.

La structure dans sa globalité présente deux carbones asymétriques, et donc deux formes racémiques érythro et thréo.

Par l'ensemble de ces points communs entre la quinine et la méfloquine, il est possible d'expliquer l'activité proche de ces deux molécules.

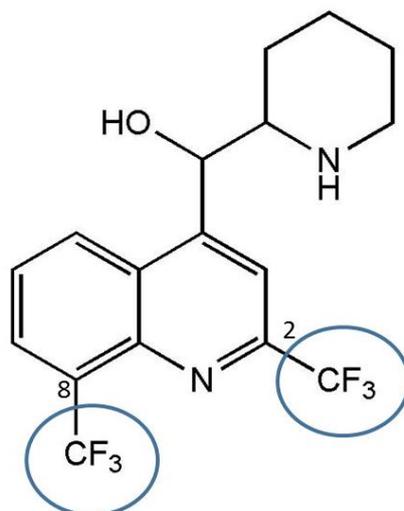


Figure 14. Structure de la méfloquine (46).

3. Relation structure activité

Tout comme la quinine, la méfloquine se présente sous deux formes racémiques : erythro et thréo.

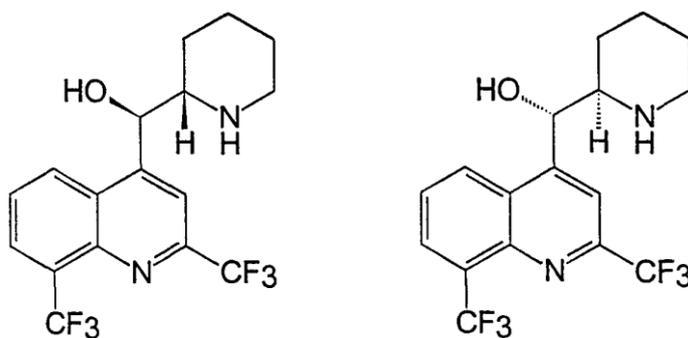


Figure 15. Structure des diastéréo isomères thréo (à gauche) et érythro (à droite) (47).

Le diastéréo isomère le plus actif et la mieux toléré est la forme erythro. Cette dernière est la forme commercialisée.

La présence du groupement trifluorométhyle en position 8 permet d'accroître l'activité anti malarique, à la différence du groupement en 2 qui lui, a pour rôle de limiter l'oxydation biologique en position 2 du cycle quinoléine, et ainsi d'augmenter la demi-vie du composé. En outre, le trifluorométhyle en 2 a pour attrait de limiter la phototoxicité du composé.

4. Propriétés pharmacocinétiques de la méfloquine

La pharmacocinétique de la méfloquine peut subir d'importantes fluctuations en fonction des individus.

La résorption : Par voie orale elle s'approche des 90 %, elle est rapide et importante. Le pic plasmatique est entre 6 et 24 heures, en fonction des patients.

Distribution : La méfloquine est fortement liée aux protéines plasmatiques (environ 98 %), et se lie de façon réversible aux hématies. Le taux de méfloquine lié aux globules rouges, comparé à la concentration plasmatique, est de 2 à 5. Le volume de dispensation est important et est témoin d'une bonne pénétration tissulaire.

Métabolisme : Le foie réalise la métabolisation de la méfloquine dans sa grande majorité. Le foie transforme la méfloquine en 5 métabolites principaux, tous inactifs. Le métabolite majoritaire est l'acide bis 2,8-trifluorométhyl-4-quinolyl carboxylique.

Elimination : Principalement biliaire et fécale, sous forme inactive. La demi-vie de la méfloquine est très longue et de l'ordre de 20 jours (grâce à la présence du trifluorométhyle en position 2).

5. Indications et posologies

Dans le cadre de la chimioprophylaxie, la posologie de la méfloquine est d'un comprimé de 250 mg par semaine, et de 5 mg/kg/semaine chez les enfants. Le traitement doit être commencé 10 jours avant le départ, et la prise doit être renouvelée tous les 7 jours, donc la deuxième prise se fera à trois jours du départ. Le traitement prophylactique doit être poursuivi pendant tout le voyage et poursuivi pendant trois semaines après le retour.

L'intérêt majeur d'une prise de méfloquine dix jours avant le départ, est de permettre de se rendre compte du degré de tolérance du produit par le patient. Dans le cadre d'un traitement prophylactique la méfloquine est réservée au long séjour afin d'en limiter l'émergence de résistances.

Dans le contexte du traitement curatif, la méfloquine peut être utilisée en première intention lors d'accès palustre simple. Cependant, sa prescription est limitée aux formes de paludisme chloroquino- ou polychimiorésistants, qu'il s'agisse d'une prescription à des fins chimio prophylactiques ou à un traitement curatif.

Dans le cadre d'un traitement curatif d'accès palustre grave ou présentant des troubles digestifs, qui ne permettent pas l'administration par la voie orale, la méfloquine peut être utilisée en seconde indication, ou en relais de la quinine.

6. Les effets indésirables

Les effets indésirables de la méfloquine sont très proches de ceux de la quinine. L'apparition d'effets secondaires est dose dépendants et apparaît principalement à des fortes doses, lors d'un traitement curatif.

Les troubles les plus fréquemment rencontrés, sont les troubles neuropsychiques, qui peuvent se déclarer jusqu'à plusieurs semaines après l'arrêt du traitement, ce qui est justifié par la demi-vie importante de la méfloquine. Ils se présentent sous la forme de vertiges, obnubilations, insomnie, céphalées, crises convulsives, syndromes dépressifs, et idées suicidaires. Ces troubles neuropsychiques sont rencontrés avec une fréquence de 1/2 000 patients traités en curatif et 1/15 000 en cas de traitement prophylactique.

Par ailleurs, les troubles digestifs représentent parfois un facteur diminuant l'observance et induisent donc un risque supplémentaire de déclarer un paludisme. Les troubles digestifs rencontrés sont principalement des nausées, vomissements, diarrhées, et troubles gastriques. Ils concernent 7 à 20 % des patients traités. L'ensemble de ces troubles digestifs peuvent être handicapants lors du voyage, d'où l'importance de tester la tolérance de la méfloquine avant le départ (à J-10 et J-3).

Il est aussi possible de constater des manifestations allergiques associant le prurit et des rashes cutanés. De la même façon, il est possible de voir des troubles cardiaques à la suite de la prise de la méfloquine, ceux-ci se manifestent par des bradycardies et troubles du rythme.

Enfin, il est possible de constater d'autres troubles tels qu'une élévation des transaminases, des leucopénies, ou des thrombopénies.

7. Contre-indications

Les patients présentant des antécédents de fièvre bilieuse hémoglobinurique sont à exclure d'un traitement à la méfloquine.

Par les effets indésirables neuropsychiques fréquents, les patients avec des antécédents de dépression ou présentant des troubles psychiatriques sont donc à exclure d'un traitement par la méfloquine, tout comme les patients atteints de crises convulsives.

De plus, la méfloquine est métabolisée par le foie en grande partie, il est donc contre indiqué de la prescrire aux sujets atteints d'insuffisance hépatique.

Chez les enfants de moins de 15 kg, il est déconseillé de prescrire de la méfloquine.

Par ailleurs l'allaitement est à éviter au cours de traitement par la méfloquine.

Pendant longtemps la méfloquine fut contre indiquée chez la femme enceinte, car elle est tératogène chez les animaux. Cependant, actuellement la méfloquine peut être délivrée chez la femme enceinte après une récente révision par l'ANSM.

Une analyse clinique effectuée sur un nombre significatif de grossesses n'a révélé aucun effet tératogène, ou foetotoxique de la méfloquine, à des posologies normales, pour le traitement prophylactique du paludisme. En revanche, l'utilisation de la méfloquine en traitement curatif (à de fortes posologies) laisse à penser qu'il y aurait un risque accru de morts nés malgré le manque de données et d'études réalisés.

D'après ces observations, la méfloquine n'est utilisée dans le traitement prophylactique du paludisme qu'à partir du troisième trimestre de grossesse, et lorsque tout autre traitement est écarté. Par ailleurs, la méfloquine est utilisée chez les patientes voyageant en zone endémique palustre avec des souches de *P. falciparum* résistants à la chloroquine. En outre, lors d'un traitement prophylactique par de la méfloquine, il est nécessaire de s'assurer d'une contraception pendant la durée du traitement à la méfloquine.

Quant au traitement curatif par la méfloquine, il ne sera prescrit qu'en cas de contre-indication absolue à la quinine. Actuellement la découverte d'une grossesse d'une femme sous traitement à la méfloquine ne nécessite pas une interruption de grossesse, en revanche il sera nécessaire d'être particulièrement vigilant au bon déroulement de celle-ci.

8. Interactions médicamenteuses

La méfloquine est contre indiquée chez les patients traités pour l'épilepsie, car comme décrit précédemment, elle peut induire des convulsions. C'est pourquoi toute prescription de méfloquine est contre-indiquée avec des traitements anti-épileptiques, en particulier le valproate, dont le métabolisme est augmenté par l'administration concomitante de méfloquine.

Parmi les associations déconseillées, on retrouve la quinine, qui présente des risques de crises convulsives. En revanche, la méfloquine peut être utilisée en relais de la quinine avec un délai minimum de 12 heures entre les deux administrations.

La méfloquine peut aussi provoquer des bradycardies, ainsi que des arythmies cardiaques, toute association avec des médicaments à tropisme cardiaque et pouvant jouer sur le rythme cardiaque est à proscrire, comme par exemple les digitaliques, quinidine, halofantrine ou bétabloquants.

G. Les 4-aminoquinoléines (22, 36, 37, 39, 43)

La chloroquine est commercialisée sous la spécialité Nivaquine® en France pour l'indication antipaludique. Cependant un dérivé de chloroquine (l'hydroxychloroquine) est commercialisé sous la spécialité Plaquénil® dans une indication bien différente, en effet elle est utilisée pour des traitements rhumatologiques.

1. Structure

La Chloroquine est un dérivé de la quinoléine, elle est substituée en 7 par un Cl et en 4 par une chaîne dialkylamino alkylamino (Figure 16). La pharmacomodulation de la chaîne latérale a mis en évidence une différence d'activité entre deux catégories de dérivés structurels.

- Le composé présent entre 4 et 8 atomes de carbone entre les deux azotes.
- Le composé présent entre 10 et 12 atomes de carbone entre les deux azotes.

La première catégorie, n'est active que sur les souches plasmodiales chloroquinosensibles. La deuxième catégorie est active sur les souches résistantes.

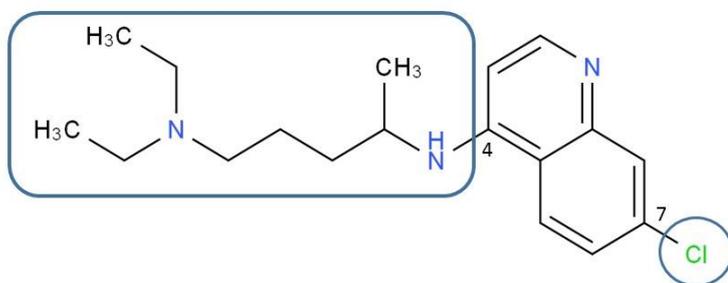


Figure 16. Structure de la chloroquine (48).

La nivaquine appartient à la première catégorie de dérivé 4-aminoquinoléine, et est considérée comme le dérivé possédant le meilleur index thérapeutique. La nivaquine présente un centre de chiralité, n'influençant pas l'activité car les deux formes énantiomériques de la chloroquine possèdent la même activité, ce qui justifie l'utilisation du racémique des deux formes. Afin de conserver une action, on a pu remarquer que l'atome de chlore en position 7 sur le cycle est indispensable à l'activité. De plus, toute substitution du noyau quinoléine en position 2 ou 8 par un groupement alkyle limite l'activité de la molécule.

2. Pharmacocinétique

Résorption : par voie orale, elle est considérée comme importante et rapide avec un taux d'environ 80 %. Le pic plasmatique étant atteint dans les 3 à 4 heures.

Distribution : la chloroquine est fortement fixée aux protéines plasmatiques (environ 50 %), il est important de noter que sa concentration dans les hématies est nettement plus importante dans les hématies parasitées (20 fois plus) que dans les hématies saines, ce qui confère une bonne activité combinée à une bonne tolérance.

D'autre part, il est important de noter une fixation réversible aux tissus tel que le foie, le cerveau et le cœur, où l'élimination est lente (1 à 30 jours), cependant, cette fixation confère à la chloroquine une action prolongée.

Enfin, il est important de noter le passage de la chloroquine par la voie transplacentaire ainsi que dans le lait maternel, En conséquence, la nivaquine peut être utilisée chez la femme enceinte, elle protège ainsi le fœtus de l'infection au même titre que la protection maternelle.

Métabolisme : la chloroquine est majoritairement dégradée en mono-déséthyle chloroquine (métabolisme principal) à hauteur de 30 %. Ce métabolite bien qu'il conserve une bonne activité n'est cependant pas aussi actif que la chloroquine, et son taux plasmatique contribue à une activité sur les hématies parasitées. Par ailleurs il existe un autre métabolite de la chloroquine qui est moins important (5 à 10 %) la bis-déséthyle chloroquine.

Élimination : celle-ci est majoritairement urinaire (60 %), elle se réalise sous forme lente et inchangée pour 70 % de la dose administrée. Une partie est quant à elle, éliminée par voie fécale.

3. Indication et posologie

La 4-aminoquinoléine appartient à la classe des schizonticides, son mécanisme d'action est rapide et prolongé, cependant, elle ne peut être utilisée qu'en zone impaludée exempte de toute chimiorésistance. Elle est utilisée dans le traitement curatif tout comme en traitement prophylactique lors d'un voyage.

La chimiprophylaxie doit être administrée le jour d'arrivée en zone impaludée et être poursuivie jusqu'à un mois après le retour. La chloroquine doit être prescrite uniquement pour les voyages en zone du groupe I et II, respectivement zones sans chloroquinorésistance et zone à chloroquinorésistance faible.

La posologie en zone de groupe I est de 100 mg par jour ou 300 mg deux fois par semaine. Pour des voyages en zone II la posologie est la même, toutefois la prise de

chloroquine doit être combinée à du proguanil (Savarine®). Quant aux enfants la posologie est de 1,7mg/kg/jour.

4. Effets secondaires

La chloroquine est en règle générale bien tolérée, cependant quelques troubles peuvent survenir et ainsi toucher différents systèmes. Dans un premier temps, il est fréquemment rencontré des troubles d'ordre digestif, non permanents et s'estompant au cours du traitement. Ils se manifestent par des nausées, vomissements, ou encore des diarrhées.

D'autre part, des troubles affectant le système nerveux central sont à noter, ils surviennent sous forme de céphalées ou étourdissements, des troubles de l'accommodation et vision floue. En outre, ces troubles sont fréquents, mais il est possible de noter, dans de rares cas, des crises de convulsion, des neuropathies, des troubles extrapyramidaux tels que des dystonies ou dyskinésies. Par ailleurs, des atteintes visuelles graves telles que des rétinopathies (potentiellement irréversibles) peuvent apparaître, ou encore des maculopathies avec une dégénérescence maculaire liée à l'âge précoce, principalement lors de traitement de longue durée ou à de fortes doses.

Il est à noter que ces effets secondaires portant sur le système nerveux central ou oculaire sont rencontrés principalement pour des traitements de rhumatologie, donc à posologie plus importante et avec une durée de traitement bien supérieure.

Enfin, il est important de préciser au patient de possibles troubles cutanéomuqueux, avec des réactions allergiques, se manifestant par des éruptions cutanées, prurit, des crises d'urticaire, ou encore des œdèmes de Quincke, pour les plus fréquents d'entre eux. Il est par ailleurs possible de rencontrer plus rarement des troubles cutanés, se manifestant par des pigmentations des ongles et des muqueuses (pigmentations ardoisées), ainsi que de la photosensibilité dans des cas exceptionnels, ou encore une exacerbation d'un psoriasis latent. Pour l'ensemble de ces troubles cutanéomuqueux, il est important de pouvoir rassurer les patients en leur précisant que la plupart de ces effets délétères régressent à l'arrêt du traitement.

5. Contre-indications

La principale contre-indication à noter est la rétinopathie, car comme expliqué précédemment la chloroquine peut dans de rares cas la déclencher ou l'aggraver si elle est déjà présente. De plus, tous les patients allergiques ou intolérants à la chloroquine ou au blé (excipient utilisé) sont à exclure du protocole de traitement par la chloroquine.

6. Interaction médicamenteuses

Compte tenu des effets secondaires, en particulier, les risques d'épilepsie, il est important de prévenir leur apparition en limitant la prise de tout médicament ayant pour effet de diminuer le seuil épiléptogène. Ces médicaments pro-épiléptogènes sont principalement les antidépresseurs imipraminiques, IRSS, les neuroleptiques, ainsi que la méfloquine, le bupropion ou encore le tramadol.

Par ailleurs, les médicaments modifiant l'acidité gastrique ou étant des topiques gastro-intestinaux, et les charbons sont à manier avec précaution. Parmi ces médicaments on compte les charbons activés, les oxydes et hydroxydes d'aluminium, calcium de magnésium, les IPP ainsi que la cimétidine. En effet, ces médicaments auront tendance à diminuer l'élimination de la chloroquine et ainsi risquent de provoquer un surdosage.

Enfin l'utilisation conjointe de la chloroquine et de la ciclosporine nécessite des précautions d'emploi, car cette association risque d'augmenter les concentrations sanguines de ciclosporines. Cette association nécessite donc un contrôle de la fonction rénale, et une adaptation posologique de la ciclosporine pendant et après l'arrêt de la chloroquine.

H. L'artémisinine et ses dérivés (43, 44, 45, 42, 49, 50, 51)

L'artémisinine est extraite de l'*Artemisia annua*, une plante chinoise connue pour ses propriétés antipaludiques en Chine sous le nom de Qinghaosu. Elle est utilisée en association avec le Luméfantine afin d'éviter l'émergence des résistances, l'ensemble forme la spécialité Riamet®.

1. Le mécanisme d'action de l'artémisinine

L'artémisinine et ses dérivés sont des schizonticides d'action rapide sur les hématies parasitées. Par ailleurs, ils possèdent aussi une action gamétocytocide. Ces molécules sont actives sur les souches de *Plasmodium* résistants à tous les autres antipaludéens (ils sont considérés comme 100 fois plus actifs que toutes les autres molécules).

Leur mécanisme d'action repose sur le pont peroxyde intramoléculaire, ce pont époxyde permet, en présence de Fe²⁺, de donner des radicaux libres intra-érythrocytaires, toxiques pour le parasite. Ces radicaux libres permettront d'alkyler les protéines du parasite présent dans l'hématie.

2. La structure de l'artémisinine

L'artémisinine est une lactone sesquiterpénique avec un groupement endopéroxyde (en bleu sur la Figure 17), qui est indispensable à l'activité antipaludique.

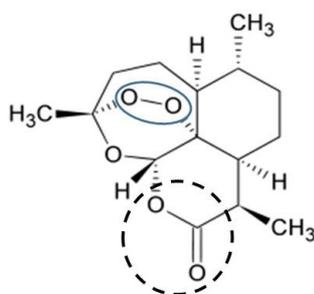


Figure 17. Structure de l'artémisinine (52).

3. La structure des dérivés de l'artémisinine

De nombreux dérivés de l'artémisinine ont été synthétisés, et permettent une meilleure biodisponibilité par voie orale, associée à une meilleure stabilité métabolique. Ces dérivés tels que la dihydroartémisinine, l'artesunate, l'artéméther et l'artéether sont obtenus par réduction du groupement lactone (entouré en pointillés sur la Figure 17), ainsi que par une estérification pour l'artesunate, ou une étherification pour l'artéméther et l'artéether (Figure 18).

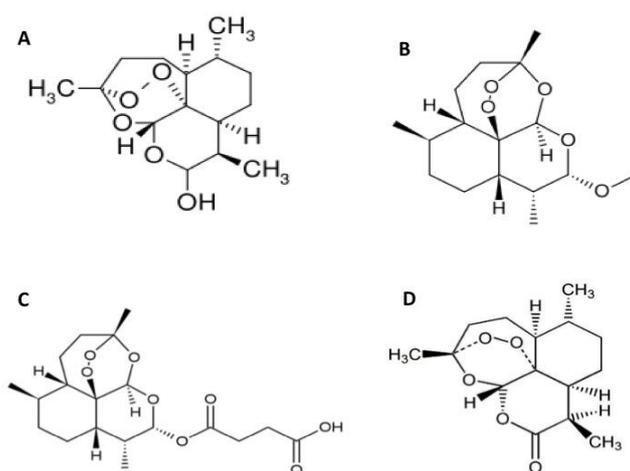


Figure 18. Structure de la dihydroartémisinine (A), Artéméther (B), artesunate (C), artémisinine (D).

4. Propriétés physico chimiques

Parmi les dérivés de l'artémisinine, seul l'artésunate est soluble dans l'eau. L'artémisinine, l'arthemeter et l'artééther sont quant à eux peu solubles dans l'eau. Cependant ces molécules sont solubles dans la plupart des solvants organiques. Dans l'huile, seul l'artéméther et l'artééther sont solubles.

5. Propriétés pharmacocinétiques

Les dérivés de l'artémisinine sont résorbés au niveau digestif, cette résorption est rapide, bien qu'incomplète. Les pics plasmatiques sont atteints en 1 à 2 heures.

La métabolisation est hépatique, le métabolite actif est le dihydroartémisinine. Le dérivé est obtenu par l'intermédiaire du métabolisme du cytochrome P450 3A4 et 2C19. Par la suite, le dihydroartémisinine est transformé en métabolite inactif. L'élimination des métabolites se fait au niveau des urines et des fèces.

La demi-vie de l'artéméther et du dihydroartémisinine est approximativement de 2 heures.

6. Indications et posologies

L'utilisation de l'artémisinine est réservée aux cas de paludisme grave, ou aux cas d'infection à *P. falciparum* résistant aux autres traitements, elle est actuellement utilisée en Afrique et dans le sud-est de l'Asie.

L'arthemeter est administré par voie intraveineuse sous la spécialité Paluther®, la posologie courante est de 3,2 mg/Kg pour la première prise, pour les administrations suivantes la posologie est de 16 mg/kg chez l'adulte comme pour l'enfant (dont le traitement est maximum de 7 jours).

L'artésunat quand à lui est sous forme de comprimé dosés à 50 mg sous la spécialité (Arsumax®), à 100mg (Arinate®) et sous forme injectable à 60 mg (Malacel®).

La posologie est de 2.4 mg/Kg administré en IV puis à 12, 24 h, et enfin tous les jours, l'administration se fait par voie intraveineuse pendant 3 jours avant d'être relayé par des prises per os.

7. Effets indésirables

Par leur sélectivité sur les hématies parasitées, l'artémisinine et ses dérivés sont en règle générale bien tolérés.

Cependant, des troubles sanguins qui se manifestent par une diminution des réticulocytes, et des leucocytes (rencontrés moins fréquemment). D'autre part, une élévation transitoire des transaminases peuvent être observées. De troubles digestifs tels que des nausées, vomissements, ou douleurs abdominales peuvent être rencontrés tout comme des troubles du rythme cardiaque se manifestant par des bradycardies, ou des blocs auriculo ventriculaire.

8. Interactions médicamenteuses

L'artémisine étant métabolisé par le CYP 3A4, de nombreux médicaments auront donc une influence sur l'action et ou la concentration de l'artémisine.

En effet tous les médicaments inducteurs enzymatiques auront donc tendance à limiter son action par une diminution de concentration efficace dans le sang. De plus, l'artémisine pouvant provoquer des arythmies cardiaques, les médicaments impliqués dans des torsades de pointes seront contre indiqués.

Parmi ces derniers on retrouve :

- des antiarythmique de diverses classes ; classe I : la cibenzoline, le disopyramide, le flécaïnide, l'hydroquinidine, la quinidine ; classe III : l'amiodarone, la dronédarone, le dofétilide, l'ibutilide, le sotalol ; le bépridil ; et aussi : l'adénosine ;
- un antiangoreux : la ranolazine,
- des vasodilatateurs : le cilostazol,
- les neuroleptiques y compris la dompéridone, le cisapride,
- des fluoroquinolones,
- des macrolides y compris la spiramycine,
- des inhibiteurs de la protéase du HIV : l'atazanavir, le darunavir, le saquinavir, le lopinavir,
- des antihistaminiques H1, notamment la mizolastine et l'ébastine,
- des antifongiques : le fluconazole, le posaconazole, le voriconazole,
- des médicaments des troubles de l'érection : le sildénafil, le tadalafil, le vardénafil,
- des opioïdes, en particulier la méthadone,
- des antidépresseurs : les IRSNA, IRSS et les antidépresseurs tricyclique;
- un stabilisateur de l'humeur : le lithium,
- les bêta-2 stimulants : qu'ils soient de courte durée d'action tels le salbutamol et la terbutaline, ou d'action prolongée tels le salmétérol, le formotérol, l'indacatérol ; ainsi que le bambutérol et la ritodrine.

9. Contre-indications

En raison de l'ensemble des effets secondaires décrits, l'utilisation de l'artémisine est contre indiquée lorsque le patient présente des troubles hydro électrolytiques tel qu'un déficit en potassium. Pour les mêmes raisons si le patient présente un allongement de l'espace QT ou des troubles du rythme tel que des bradycardies ou des insuffisances cardiaque, l'artémisine est contraindiquée.

De plus toutes patientes allaitantes ou enceinte ne peuvent être sous traitement.

I. Schizonticides d'action lente : le proguanil (22, 37, 42, 43, 44, 45)

Les antifoliniques comme leur nom l'indique ont une activité portée sur la synthèse de l'acide tétrahydrofolique. En effet, cette classe thérapeutique va inhiber l'enzyme responsable de la synthèse d'acide tétrahydrofolique issue de l'acide folique par l'intermédiaire de l'enzyme dihydrofolate réductase (DHFR).

L'ensemble de ces molécules agissent sur la dihydrofolate réductase, dont leur but est d'inhiber sélectivement les DHFR bactérienne et parasitaire tout en épargnant celles d'origine humaine.

Par conséquent, les bactéries et parasites ciblés par cette classe de molécules vont entraîner une déplétion en facteur de croissance, (acide tétrahydrofolique) primordial pour la synthèse de purine, pyrimidine, et protéines. En effet, ce facteur de croissance ayant un rôle primordial dans le transfert de groupement carboné lors de la synthèse de purine et pyrimidine, sa production est donc compromise.

Le proguanil concentre donc son effet au stade hépatique du parasite où a lieu la transformation et la multiplication des schizontes pré-érythrocytaires en mérozoïtes.

1. Structure

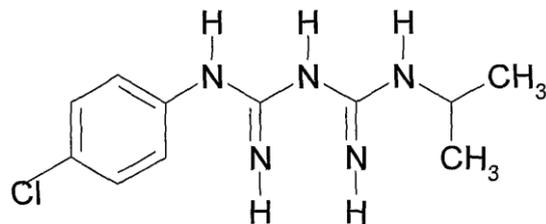


Figure 19. Structure du Proguanil (53).

Le proguanil, ou N-1 (4-chloro phényl) N-5 isopropyl biguanide est une molécule appartenant à la famille des biguanides. Le sel rentrant dans la composition de la spécialité, et prescrit est le chlorhydrate.

2. Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption : elle est très importante (environ 80 %) par voie orale et n'est pas influencée par l'absorption concomitante d'aliments. Cette absorption est rapide, avec un pic plasmatique obtenu dans les 3 à 4 heures suivant la prise du traitement.

La distribution : le proguanil est fortement lié aux protéines plasmatiques avec un taux d'environ 75 %, le volume de distribution en découlant est d'environ 30 à 40 L/Kg chez un patient pesant de 40 à 80 kg.

Métabolisme : bien que l'absorption soit importante, seule une faible proportion du proguanil est excrétée sous forme inchangée. En effet, l'excrétion urinaire de la forme inchangée est d'environ 40 %. La métabolisation du proguanil, par l'intermédiaire du cytochrome p450 CYP2C19 donne deux métabolites, soit le cycloguanil (métabolite actif), soit le 4-chlorophénylguanide, qui sont eux-mêmes éliminés sous une forme inchangée.

Élimination : l'élimination est principalement urinaire avec une clairance de 1,6 à 0,85 L/h/kg chez l'adulte. En outre, cette élimination urinaire, une partie est excrétée par voie fécale. Pour un adulte le T1/2 est d'environ 20 heures.

3. Indications et posologies

Comme précédemment, le proguanil a été décrit comme un schizonticide sanguin tissulaire, dont l'indication principale porte sur le *P. falciparum*. En effet, de nombreuses souches plasmodiales étant résistantes, on évitera de le prescrire lors d'un voyage, où d'autres formes plasmodiales sévices.

En prophylaxie, la posologie initiale est de 2 comprimés par jour dont les prises doivent être débutées la veille du départ, et ne devra être arrêtée qu'après un mois suivant le retour.

4. Effets indésirables

Le proguanil est globalement bien toléré, cependant quelques troubles peuvent entraver l'observance, et dans de rares cas mettre en péril la santé du patient.

Les troubles les plus fréquemment rencontrés sont des effets secondaires touchant le système digestif, se manifestant par des diarrhées, aphtes ou encore des stomatites. En revanche il est à noter que ces intolérances digestives régressent généralement avec la durée du traitement.

Outre ces troubles, il est important de surveiller les patients présentant une insuffisance hépatique, car de rares cas de troubles hépatiques sont retrouvés dans la littérature, ceux-ci se manifestant par des élévations d'enzymes hépatiques, ou encore des hépatites. Ces manifestations sont cependant souvent associées à d'autres troubles, qui permettent de déceler rapidement une intolérance. Les troubles associés se manifestent sous forme de fièvre ou d'éruption cutanée.

Par ailleurs, hormis les troubles digestifs, des affections cutanéomuqueuses peuvent apparaître. Parmi ces manifestations les plus fréquemment rencontrées sont des réactions cutanées allergiques, et des vascularites.

Enfin, des syndromes de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et des symptômes systémiques (DRESS) ont exceptionnellement pu être rapportés. En présence de syndrome de DRESS, qui se manifestent généralement sous forme d'un exanthème maculo-papuleux fébrile associé à des symptômes systémiques (association à des atteintes hépatiques, pulmonaire, rénale, éosinophilie), le patient devra stopper le traitement prophylactique prescrit.

5. Contre-indications

Le proguanil étant éliminé par voie rénale, il est alors préférable d'éviter l'administration de proguanil chez un patient souffrant d'insuffisance rénale sévère. Dans le cas où le patient est sous traitement en dépit d'une insuffisance rénale, alors il sera nécessaire d'adapter la posologie du traitement. En présence d'une clairance inférieure à 10 ml/min un autre traitement est préférable.

6. Interactions médicamenteuses

Le proguanil ne comporte peu d'interactions médicamenteuses, d'une grande importance néanmoins. En effet, la prescription concomitante d'anticoagulants oraux est dangereuse, car le proguanil aura tendance à augmenter l'effet des anticoagulants oraux et de ce fait le risque d'hémorragie. Il sera alors nécessaire de contrôler fréquemment l'INR si possible ou alors d'adapter la posologie de l'anticoagulant.

Par ailleurs, une autre interaction est à noter, s'agissant des patients traités sous levothyroxine. Ces patients substitués sous hormones thyroïdiennes risquent d'être en hypothyroïdie lors d'un traitement concomitant de proguanil et de levothyroxine.

Outre ces interactions, le proguanil étant métabolisé par le CYP2C19, il est donc nécessaire de veiller à ce qu'il ne soit pas associé avec d'autres médicaments tels que les barbituriques qui sont inhibiteurs du cytochrome et susceptibles de provoquer un surdosage de proguanil. Pour les mêmes raisons il est nécessaire d'éviter l'association avec le fluconazole, qui, lui, sera un inhibiteur du cytochrome et présentera un risque de diminution de la concentration active de proguanil. Cette diminution est potentiellement dangereuse pour le patient car elle diminuera la protection du patient vis-à-vis d'une infection palustre.

J. Schizonticides d'action lente : l'atovaquone

1. Le mécanisme d'action

Dérivé de l'hydroxynaphtoquinone est un analogue structural de l'ubiquinone, son mécanisme d'action étant liée à son structure, il a pour effet d'inhiber le transfert d'électrons sur le complexe III (complexe ubiquinone-cytochrome c réductase) au niveau de la chaîne respiratoire du parasite.

Cette inhibition aura pour conséquence l'inhibition de la synthèse des acides nucléiques et de l'ATP, car la synthèse de ces éléments repose sur l'activité de l'enzyme dihydroorotate deshydrogenase, qui elle-même nécessite l'activité du complexe III afin d'être active.

Cette activité sur la chaîne mitochondriale est spécifique et principalement ciblée chez les eucaryotes et parasites protozoaires.

2. La structure

L'atovaquone possède une structure proche du coenzyme Q10 ou ubiquinone, ce dernier est l'un des éléments essentiels de la chaîne respiratoire (Figure 20). C'est par cette analogie structurale que l'atovaquone possède son activité antiparasitaire. L'atovaquone est une molécule fortement lipophile.

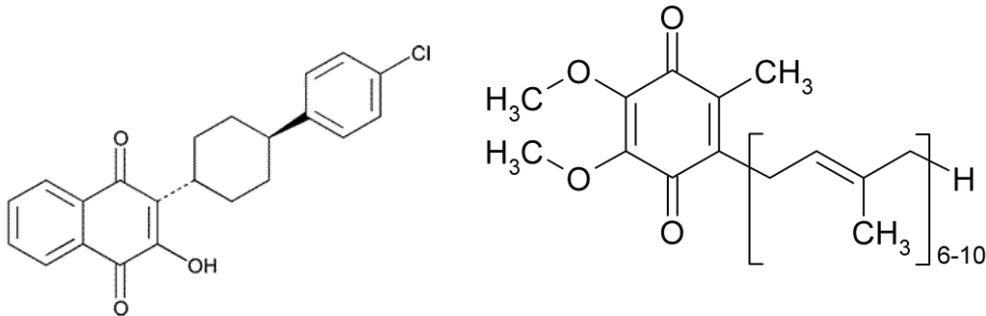


Figure 20. Structure de l'atovaquone (gauche), Structure de l'ubiquinone ou coenzyme Q10 (54,55).

3. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption : par ses propriétés lipophiles, l'atovaquone n'est que faiblement assimilé par voie orale avec un taux d'environ 21 %, cependant, celle-ci est fortement augmentée par l'administration concomitante d'aliments riches en graisses. Ainsi, l'administration du médicament associé à 23 g de matières grasses multipliera jusqu'à 5 fois la dose absorbée comparée à celle-ci prise à jeun.

Distribution : L'atovaquone se fixe très fortement aux protéines plasmatique avec un taux approchant les 100 %, cependant sa forte fixation n'a pas pour effet de déplacer les autres traitements fortement liés aux protéines plasmatique (étude *in vivo*). D'autre part en clinique le déplacement des principes actifs fortement liés aux protéines plasmatiques ne constitue pas une source d'interaction médicamenteuse.

Métabolisme : la métabolisation de l'atovaquone est considérée comme négligeable, avec un taux d'excrétion fécale de l'ordre de 90 % sous sa forme inchangée, et une élimination urinaire proche de zéro.

Élimination : la demi-vie est d'environ 2 à 3 jours, elle se fait sous sa forme inchangée et en grande majorité par voie fécale.

4. Indications et posologies

L'atovaquone seule n'est utilisée que dans le traitement de *Pneumocystis carinii*, et n'est utilisée dans le traitement prophylactique antipaludéen, qu'associé à d'autres molécules.

5. Effets indésirables

Les effets secondaires observés sont de l'ordre digestif et cutané pour la plupart, ils se manifestent par des nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, stomatites, ulcères de la bouche, éruption cutanées et rash. De plus, des troubles centraux peuvent être constatés tels que des céphalées, insomnies, anorexies. Par ailleurs, des troubles électrolytiques ont pu être recensés avec des cas fréquents d'hyponatrémie. Enfin, on a pu constater des troubles touchant le système sanguin avec des cas d'anémie et/ou de neutropénies.

6. Contre-indications

La principale contre-indication de traitement à l'atovaquone est une hypersensibilité à l'un des composants ou à l'atovaquone elle-même. De plus, elle sera déconseillée chez tous les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère, ou pour les femmes enceintes et allaitantes. Ces recommandations dans l'utilisation de l'atovaquone ne sont pas absolues et sont prises par précaution, en l'absence de données d'études.

7. Interaction médicamenteuses

Le risque majeur des interactions médicamenteuses est la diminution des concentrations actives de l'atovaquone. Il est à noter que toute prise concomitante avec des traitements tels que le paracétamol, métoprolol, les benzodiazépines, l'aciclovir, les dérivés opiacés, les laxatifs, ou encore les céphalosporines. Le risque d'interaction est à rappeler impérativement au patient qui projette un voyage en zone impaludée avec une chimioprophylaxie contenant de l'atovaquone.

Pour les traitements tels que le paracétamol, ou encore le métoprolol, le risque est important car de nombreuses prescriptions prophylactiques sont associées à ces traitements que ce soit en prévention d'une fièvre, ou de nausées lors du voyage.

Par ailleurs il est aussi fréquent de rencontrer des prescriptions présentant des benzodiazépines en prévention de l'anxiété, lors d'un voyage en avion.

Lors d'une prescription comportant l'un de ces médicaments, il est nécessaire de contacter le médecin afin d'évaluer avec lui la nécessité d'une prescription de l'une de ces spécialités, et d'échanger, si possible l'un des traitements ou le traitement chimioprophylactique.

K. Association atovaquone / proguanil (Malarone[®]) (37) (22) (43) (44) (45) (42) (56) (57)

Lors d'un voyage dans une zone impaludée, l'association des deux précédentes molécules, commercialisée sous le nom Malarone[®] est l'une des chimioprophylaxie les plus couramment prescrite.

1. Mode d'action

En outre, l'association des deux mécanismes d'action de l'atovaquone et de la proguanil précédemment cités, il existe une synergie entre les deux principes actifs. En effet, le proguanil est en mesure d'augmenter la capacité à faire chuter le potentiel d'action de la membrane mitochondriale chez les parasites.

2. Posologie et mode d'administration

La posologie initiale est de 250 mg d'atovaquone et de 100 mg de proguanil par jour. La première prise s'effectue la veille du départ, ce traitement étant poursuivi jusqu'au septième jour suivant le retour.

Pour les enfants, le traitement peut être pris dès l'âge de trois ans, ou dès 11 kg. Avant cet âge, le traitement n'est pas recommandé, car aucune étude n'a mis en évidence l'innocuité du traitement. La posologie de cette association pour les enfants est de 62,5 mg d'atovaquone et 25mg de proguanil.

Chaque prise doit se faire à heure fixe, de préférence le soir et pendant le repas, car comme expliqué précédemment, l'atovaquone est bien mieux absorbée lors de prise au milieu d'un repas riche en graisses. Par ailleurs la prise se fera de préférence le soir afin que la concentration active de médicament soit la plus forte lorsque le risque d'infestation est le plus grand.

Cette association n'est pas strictement réservée aux formes de paludisme non chimio-résistantes, puisqu'elle peut être administrée chez les patients voyageant en zone de groupe I, II, et III.

D'autre part, le traitement curatif antipaludéen peut être réalisé par l'association atovaquone/proguanil en cas d'accès palustre avec une posologie d'une prise unique par jour de 4 comprimés pendant, 3 jours.

3. Précautions d'emploi

Pour tous patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique légère ou modérée, il n'y aura pas lieu de réaliser une adaptation posologique. Cependant, les patients souffrants d'atteinte sévères seront à exclure d'un traitement par la Malarone®.

4. Effets indésirables

La Malarone® est globalement bien tolérée. Au vu de l'association des deux principes actifs, les effets secondaires respectifs de l'atovaquone et du proguanil se pondèrent. Aucun effet secondaire notable supplémentaire n'a été observé.

Les effets secondaires se répartissent en quatre systèmes :

Système sanguin et lymphatique : anémie, neutropénie, pancytopenie chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

Système endocrinien et métabolique : anorexie et hyponatrémie.

Appareil digestif : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, ulcère de la bouche, stomatite.

Voie hépatobiliaires et pancréas : élévation des taux d'enzymes hépatiques, cholestase, hépatite.

L. La doxycycline (22, 37, 42, 43, 44, 45, 58)

Appartenant à la famille des tétracyclines, la doxycycline est un antibiotique qui présente de grandes qualités dans l'indication de chimioprophylaxie palustre. Ce médicament est d'une part bien toléré et possède un spectre d'action très large, avec une activité étendue aussi bien sur les parasites chloroquino-sensibles ou résistants.

1. Mécanisme d'action

La doxycycline appartient aux groupes des tétracyclines, puissants antibiotiques, possédant par la même occasion une activité antiparasitaire importante. L'activité antibiotique réside dans l'action que les tétracyclines exercent sur les ribosomes 30S, en se fixant sur la sous unité 30S, inhibant ainsi la production de protéines bactériennes.

Quant à l'activité antiparasitaire de ces antibiotiques, elle agit de la même façon que sur les bactéries, sur les ribosomes. Etant donné que le *Plasmodium* possède des ribosomes

30S de structure quasiment identique à celle des bactéries, on suppose donc que leur action est concentrée sur cette entité. L'action de la doxycycline sur les ribosomes des bactéries et des parasites perturbe donc l'élongation des protéines par encombrement stérique et distorsion des ribosomes.

Les tétracyclines n'agissent donc pas de façon immédiate sur le parasite. En effet, en inhibant la synthèse protéique, elle n'agit pas sur la première génération de parasite, qui possède généralement un stock suffisant en protéines afin de subvenir à ses besoins de reproduction. La première génération (sous 48h) étant morphologiquement proche de la normale, seule la deuxième génération sera perturbée, et ne pourra alors pas se reproduire.

Afin d'obtenir une bonne couverture antipaludique, il est donc nécessaire d'être traité pour une période supérieure à 7 jours, de plus, dans le cadre d'une chimioprophylaxie la prise du traitement sera à débiter une semaine avant le départ avec une prise quotidienne, se poursuivant pendant 1 mois après le retour.

Par ailleurs les tétracyclines possèdent de nombreuses actions sur des systèmes enzymatiques microbiens, en chélatant les cations métalliques divalents tels que le Fe^{2+} , empêchant ainsi l'action des enzymes. Ce mécanisme repose sur la capacité de ces molécule à donc former un complexe chélateur-métal 1 :1 , qui par la suite va s'associer à un autre chélateur afin de former un complexe chélateur-métal 2 :1 , qui lui sera lipophile et il pourra ainsi passer facilement la membrane des érythrocytes parasités (et à moindre degrés les érythrocytes non parasités). Une fois la membrane franchie le complexe chélateur-métal 2:1, se dissociera en complexe chélateur-métal 1:1, toxique pour le parasite. Ce dernier exerce une activité sur les enzymes oxydases métalloprotéiques, et/ou les enzymes de la biosynthèse d'ARN.

L'ensemble de ces deux mécanismes (porté sur l'activité ribosomale et les enzymes) confère donc aux tétracyclines et en particulier à la doxycycline son activité antiparasitaire.

2. Structure

Les cyclines présentent toutes des structures polycycliques de type perhydro-naphtacène carboxamide (Figure 21). Parmi l'ensemble de ce groupe d'antibiotiques, la tétracycline est la structure de référence. Le squelette étant un tétracyclique et un octahydronaphtacène. Les variations structurales de la famille sont généralement localisées sur les carbones C-5, C-6, C-7, C-8 et sur le groupement carbamoyle en C-2.

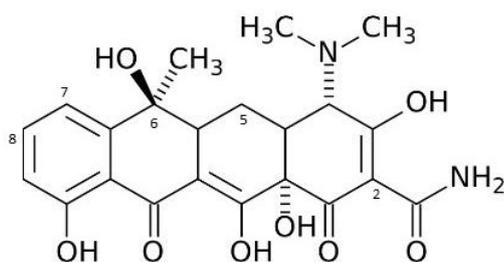


Figure 21. Structure de la tétracycline (59).

La doxycycline se différencie de la tétracycline par une oxydation supplémentaire en C-5 ainsi qu'une déméthylation en C-6 (Figure 22).

Parmi les substituants essentiels à l'activité, on note la présence du groupement carbonyle en 2, indispensable à l'activité des cyclines. Cependant, l'amide, lui, peut être remplacé tout en conservant les propriétés de l'ensemble. La diminution de l'activité suite à la pharmacomodulation de cette structure semble reposer sur les propriétés chimiques, influant donc la lipophilie de l'ensemble.

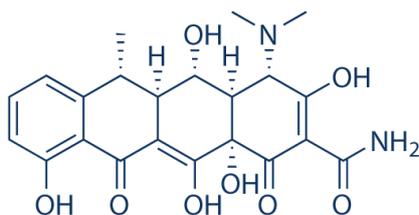


Figure 22. Structure de la doxycycline (60).

La fonction amine tertiaire en C-4 est elle aussi indispensable à l'activité des tétracyclines. Les dérivés 4 hydroxy, 4-hydrazino possèdent malgré tout, une activité *in vitro* mais en sont dépourvus *in vivo*.

La substitution en C-6, quant à elle n'est pas figée, et la pharmacomodulation a permis l'émergence de nombreux dérivés. En effet, la méthylation, ou l'hydroxylation en C-6 permettent d'obtenir une activité importante et parfois supérieure à celle des tétracyclines, par exemple, les dérivés 6 méthyléniques présentent une activité supérieure à la tétracycline. Par la pharmacomodulation en C-6, des substituants du groupe des méthylènes ont vu le jour avec une augmentation de la lipophilie de la molécule. Il en va de même pour la 6-desoxy tétracycline qui voit son activité augmenter par cette variation structurale.

3. Propriétés physicochimiques

La doxycycline est une molécule hydrosoluble. Après pharmacomodulation de la tétracycline de nombreuses molécules ont vu le jour, leur hydrosolubilité est conditionnée par différents groupements et leur pKa respectifs, définissant le pHi et donc le coefficient de partage.

La tétracycline et la doxycycline présentent donc une liposolubilité différente. Bien qu'elles soient les toutes deux hydrosolubles, la présence de l'hydroxyle en C-5 (et non en C-6 comme la tétracycline) permet d'accroître la liposolubilité de la doxycycline.

Ceci s'explique par la présence du groupement méthyle beaucoup plus proche de l'oxygène (dans la tétracycline), et par un effet inducteur positif du méthyle qui repousse les électrons vers l'oxygène et ainsi accroît la polarité ainsi que l'hydrosolubilité de la tétracycline. Ce phénomène contribue à diminuer le coefficient de partage (Kp) de la tétracycline par rapport à la doxycycline, qui est respectivement de 0.105 et 0.63. La doxycycline, tout en restant hydrosoluble est d'avantage liposoluble ce qui permet d'en accroître sa biodisponibilité tissulaire.

4. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption : par voie orale, l'absorption est rapide et pratiquement complète, avec un pic plasmatique obtenu à 2,6 heures, et une absorption principalement réalisée dans la partie haute du tube digestif. Celle-ci n'est pas modifiée par la prise concomitante d'aliments, cependant, elle pourrait être perturbée en présence d'ions di ou trivalents comme le Ca²⁺, ce qui formerait par chélation un complexe insoluble, et ainsi limiterait son absorption.

La biodisponibilité est en revanche de l'ordre de 80 %, donc la prise d'aliments, entre autre de laitage, n'aurait pas suffisamment d'influence pour en limiter l'activité.

Distribution : après administration de 200 mg de principe actif, on atteint un pic sérique supérieur à 3 mg/l, et une concentration de 1 mg/l après 24 heures. La doxycycline est fortement liée aux protéines plasmatiques allant jusqu'à 93 %. La diffusion intra et extracellulaire est considérée comme bonne, avec un Tmax de 2,6 heures et une Cmax de 5,21 mg/l pour une dose de 200 mg per os.

Elimination : la demi-vie plasmatique est de l'ordre de 20 heures, il est à noter que celle-ci n'est pas modifiée en cas d'hémodialyse ou d'insuffisance rénale. L'élimination se fait sous la forme inchangée à 40 % par voie urinaire et 32% par les fèces. Il est important de noter qu'en présence d'insuffisance rénale la demi-vie n'est pas modifiée, en effet, l'élimination rénale est diminuée mais l'élimination par les fèces est augmentée.

5. Indications et posologies

La doxycycline est prescrite en traitement préventif du paludisme lors d'un voyage en zone endémique avec résistance, et en cas de contre-indication ou d'intolérance à la méfloquine. Pour tout traitement, la prise débutera la veille du départ et devra se poursuivre pendant un mois après le retour de la zone endémique.

La posologie initiale est de 100 mg par jour pour l'adulte et de 50 mg pour l'enfant âgé de plus de 8 ans (ou de moins de 40 kg).

La doxycycline est à prendre de préférence au milieu du repas, et devra être prise à au moins une heure de distance du coucher afin de limiter les risques d'œsophagite.

6. Effets indésirables

Les effets indésirables sont répartis en deux catégories, sévère et symptomatique. Parmi les effets secondaires sévères on compte :

Des dyschromies ou hypoplasies dentaires définitives chez le fœtus et le jeune enfant.

Des réactions allergiques (très rares), se manifestant par des urticaires, rash, prurit, ou encore des œdèmes de Quincke, choc anaphylactique, purpura rhumatoïde, péricardite.

Des exacerbations de lupus érythémateux préexistants.

Et dans de très rares cas des entéocolites staphylococciques ou colites pseudomembraneuses.

Parmi les effets secondaires symptomatiques on retrouve :

Des troubles digestifs tels que l'anorexie, nausées, diarrhée, anosmie, dysphagie, candidose digestive, œsophagites et ulcération œsophagienne (en cas de prise du comprimé sans eau, et/ou d'une prise rapprochée d'un positionnement couché du patient).

Des risques de dermatites phototoxique, tel que des lucites, ou photo-onycholyse.

Enfin dans de très rares cas on peut voir apparaître des dermatites exfoliatrices.

i.

Chapitre III

Stratégies chimio prophylactiques

A. Les différents types de voyages

1. Les grandes destinations (1,2,5, 20, 21)

L'OMS classe en 4 grands types épidémiologiques tous les pays où il existe une zone impaludée. En France, les types de 0 à 3 correspondent à des groupes de destinations classés de I à IV respectivement par l'OMS. La classification de l'OMS repose sur la situation épidémiologique, la distribution géographique et saisonnière du paludisme, l'altitude, les espèces présentes ainsi que les éventuelles résistances (Tableau 4).

En fonction de la destination, des mesures sont à mettre en œuvre afin de se protéger d'une éventuelle infection palustre. La classification française, telle que décrite dans le tableau suivant, détermine 4 groupes (de 0 à 3).

Groupe 0, type I de l'OMS : zone de transmission sporadique, le risque palustre est très limité et seule une protection contre les piqûres est suffisante.

Groupe 1 (Type II de l'OMS) : risque de paludisme dû à *P. vivax* et *P. falciparum* sensible à la chloroquine, la prévention repose alors sur une chimioprophylaxie adaptée ainsi qu'une prévention contre les piqûres de moustiques.

Groupe 2 (Type III de l'OMS) : risque de paludisme dû à *P. vivax* et *P. falciparum* résistant à la chloroquine. La prévention repose alors sur une chimioprophylaxie adaptée ainsi qu'une prévention contre les piqûres de moustiques de la même façon que pour le groupe 1.

Groupe 3 (Type IV de l'OMS) : ce groupe est divisé intrinsèquement en deux sous-groupes :

- un risque élevé de paludisme à *P. falciparum*, conjugué à une pharmacorésistance notifiée
- un risque, modéré à faible de paludisme à *P. falciparum*, conjugué à une forte pharmacorésistance notifiée.

La stratégie chimioprophylactique globale en fonction des groupes de pays (Annexe I) est résumée dans le tableau suivant :

Tableau 4. Chimio prophylaxie antipaludique chez l'adulte selon les groupes de chimiorésistance, (d'après le BEH 2014).

Chimio prophylaxie antipaludique chez l'adulte selon les groupes de chimiorésistance, 2014		
Groupe de chimiorésistance	Population générale	Femme enceinte
Groupe 1	Chloroquine 100 mg/j À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent	
	Chloroquine 100 mg/j + Proguanil 200 mg/j À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour	
Groupe 2	Atovaquone 250 mg + Proguanil 100 mg 1 Cp*/j À prendre pendant le séjour et durant la semaine qui suit le retour	Atovaquone 250 mg + Proguanil 100 mg 1 Cp/j Peut être envisagée si nécessaire.
	Méfloquine 250 mg 1 Cp/semaine À commencer 10 à 21 jours avant le départ, pendant le séjour et durant les 3 semaines qui suivent le retour	
Groupe 3	Doxycycline 100 mg/j À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour	

* Cp = comprimé.

1. Voyage à faible risque de transmission (1,45,61,62)

Par voyage à faible risque de transmission, on entend les voyages en zone à faible risque et les voyages en zone de transmission sporadique.

Parmi les voyages en zone à faible transmission, et lors d'une courte durée (inférieure à sept jours), la chimio prophylaxie n'est pas indispensable et le seul respect des règles de protection anti-moustiques est indispensable afin d'éviter toute infection au paludisme. Par ailleurs, toute fièvre se déclarant dans les sept jours suivant le retour de voyage devra être suivie avec une attention toute particulière, afin de prévenir éventuellement une infection palustre.

D'autre part, lors de voyages en zone de transmission sporadique il est admis de ne pas se traiter en prophylaxie antipalustre. Peu importe la durée du séjour, cette prise de traitement n'est pas indispensable et seule la prévention vis à vis des piqûres nocturnes est préconisée.

2. Voyage dans des régions sensibles à la chloroquine

Parmi les pays impaludés, avec la présence de souches sensibles à la chloroquine, les médicaments de choix restent les dérivés de la chloroquine, ainsi que l'hydroxychloroquine. L'administration se fait une fois par semaine, elle est à débiter dès la semaine précédant le voyage, et se poursuivra jusqu'à 4 semaines suivant le retour de la zone à risque.

En cas d'intolérance ou de contre-indication à l'un de ces dérivés, il existe des médicaments de remplacement qui peuvent être prescrits. L'association de l'atovaquone et du proguanil, la doxycycline, ou encore la méfloquine peuvent être envisagés.

Selon les données de la Sécurité Sociale sur l'ensemble de la Loire Atlantique, la Nivaquine® fait partie des spécialités les plus prescrites (figure 24). La prescription de cette spécialité est respectée par la plupart des prescripteurs de Loire Atlantique qui iront préférentiellement vers un traitement prophylactique à base de chloroquine (ou dérivés) pour les voyages en zone de groupe 1 (seule zone pour laquelle la nivaquine est prescrite).

Parmi les cas où le prescripteur favorisera une autre chimioprophylaxie on constate :

- Les patients atteints de rétinopathies (risque d'aggravation par un traitement sous chloroquine).
- Les patients déjà traités pour une pathologie, par un traitement abaissant le seuil épileptogène (risque d'apparition de crises d'épilepsie).
- Les patients traités pour un ulcère gastroduodéal ou pour des reflux acides (par des traitements influençant l'acidité gastrique tels que les IPP ou encore les oxydes et hydroxydes d'aluminium), qui diminueront la cinétique d'élimination risqueront de provoquer un surdosage.
- Enfin, chez les patients traités par la ciclosporine.

Parmi les pays où les souches sont encore sensibles la chloroquine et à ses dérivés, on retrouve Haïti, la République Dominicaine, l'Amérique Centrale à l'ouest du Canal de Panama, l'Afrique du Nord, certaines régions du Moyen-Orient ainsi que de l'Ouest du centre de la Chine (Annexe I).

3. Voyage dans des régions résistantes à la chloroquine (63)

Comme indiqué dans l'Annexe II, les régions chloroquino-résistantes se trouvent au niveau de l'Afrique subsaharienne, l'Amérique du sud, l'Océanie et l'Asie. Pour l'ensemble de ces zones, la stratégie thérapeutique est une chimioprophylaxie qui repose sur l'association atovaquone-proguanil, la méfloquine ou encore la doxycycline, comme décrit dans le Tableau 4.

Le choix parmi ces molécules ne repose pas sur l'efficacité de la protection, car il est à noter que l'ensemble de ces molécules ont une efficacité similaire sur les souches chloroquino-résistantes et sensibles à la méfloquine.

Le choix du prescripteur ne reposera alors que sur les éventuelles contre-indications, intolérances, précautions d'emploi, facilité de prise et le prix. La majorité des critères étant résumés dans le tableau suivant (Tableau 5, 6 et 7).

Tableau 5. Effets secondaires, interactions médicamenteuses et contre-indications de principaux antipaludéens utilisés en

	Effets secondaires	Interactions médicamenteuses	Contre- indications
Méfloquine	<ul style="list-style-type: none"> -Troubles digestifs, neuropsychiques (convulsions, psychoses), -Troubles musculaires, cutanéomuqueux. -Dans de rares cas thrombopénie et leucopénie. 	<ul style="list-style-type: none"> -Risque d'arythmie si administration concomitante avec des bêtabloquants, inhibiteurs calciques, amiodarone, digoxine, antidépresseurs. -Majoration du risque de convulsions avec l'administration de quinine. -Risque de surdosage par modification de la cinétique lors d'une administration concomitante de tétracycline et du métopropramide, ou encore de l'alcool. 	<ul style="list-style-type: none"> -Hypersensibilité ou allergie à l'un des composants. -Antécédents de dépression, psychoses, idées suicidaires etc. -Antécédents de convulsions (ou traitement en cours pour des risques convulsifs). -Traitement concomitant pour des troubles du rythme cardiaque. -Insuffisance hépatique sévère.
Malarone®	<ul style="list-style-type: none"> -Troubles digestifs bénins (nausée vomissement, diarrhée, ulcérations aphteuses). -Troubles cutanéomuqueux (rash). -Elévation des transaminases hépatiques, hyponatrémie, -Dans de rares cas, troubles sanguins tels que des anémies, neutropénies, pancytopenie. 	<ul style="list-style-type: none"> - Risque d'une diminution d'activité avec la prise concomitante de métopropramide, tétracycline, aciclovir, antidiarrhéiques, benzodiazépines, laxatifs, opioïde et paracétamol. - Risque d'hémorragie avec l'administration concomitante de warfarine. -Métabolisation par le CYP 2C19, donc risque de modification de la cinétique en cas d'association à un inhibiteur (barbituriques) ou à un inducteur du CYP 2C19 (fluconazole). 	<ul style="list-style-type: none"> -Hypersensibilité ou allergie à l'un des composants. - insuffisance rénale sévère (clairance à la créatinine < 30 ml/min).
Doxycycline	<ul style="list-style-type: none"> -Photosensibilisation - Réaction allergique (urticaire, rash, œdème de Quincke, purpura rhumatoïde, péricardite, exacerbation d'un lupus érythémateux préexistant). -Hypertension intracrânienne -Dyschromie dentaire ou hypoplasie de l'émail (si administration chez l'enfant de moins de 8 ans). -Troubles digestifs (nausée vomissements, diarrhée). -Dysphagie, œsophagite, ulcération œsophagienne. - Dans de rares cas des troubles hématologiques (se manifestant par des anémies hémolytiques, thrombocytopenie, neutropénie, éosinophilie). 	<p><u>Contre indiqué :</u> Rétinoïde par voie générale, pour un risque d'hypertension intracrânienne.</p> <p><u>Nécessitant des précautions d'emploi :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (diminution de la concentration plasmatique). - Didanosine ou topique digestif: diminution de l'absorption digestive des cyclines par augmentation du pH gastrique (par la présence d'antiacide dans le comprimé de didanosine). → à prendre à deux heures de distances des antiacides. -Fer : diminution de l'absorption digestive des cyclines par la formation d'un complexe Anticoagulant oraux : risque hémorragique par augmentation de l'effet anticoagulant oral. 	<ul style="list-style-type: none"> -Allergie à l'un des antibiotiques de la famille des tétracyclines. - Enfants de moins de 8 ans. -Rétinoïde par voie générale -Femme enceinte à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse. En raison du risque d'anomalie du bourgeon dentaire ou de dyschromie chez l'enfant. -Femme allaitante.

prophylaxie.

Tableau 6. Modalités d'administration de principaux antipaludéens utilisés en prophylaxie.

	Posologie	Prix par boîte	Prix pour deux semaines de voyage	Prix pour deux mois de voyage
Méfloquine	Un comprimé 10 jours avant le départ, un à 3 jours avant le départ, un comprimé par semaine pendant le voyage, à poursuivre pendant les 3 semaines qui suivent le retour.	41€14 8 comprimés.	41€14 (une boîte).	82€28 (deux boîtes).
Malarone®	La première prise s'effectue la veille du départ, pendant le séjour la prise est quotidienne. Et elle se poursuit pendant les 7 jours suivant le retour. Prise le soir au milieu du repas à heure fixe.	10€90 générique 12 comprimés (prix d'une officine de Nantes).	21€ 80 (Deux boîtes).	65€40 (Six boîtes).
Doxycycline	La première prise s'effectue la veille du départ, puis quotidiennement. Au retour la prise de doxycycline devra se poursuivre pendant un mois. Prise le soir au milieu du repas à heure fixe.	7€64 30 comprimés	15€28 (deux boîtes).	22€92 (trois boîtes).

Tableau 7. Bilan de caractéristiques des principaux antipaludéens utilisés en prophylaxie.

Bilan	
Méfloquine	<p>La méfloquine est mal tolérée en règle générale, d'où la nécessité de débiter le traitement 10 jours avant le départ.</p> <p>Cependant les prises étant espacées de sept jours, leur administration (en l'absence d'interaction ou de contre-indication) est facile en cas de voyage en zone reculé.</p> <p>En cas de prise d'inducteur enzymatique, la cinétique de la méfloquine est influencée.</p> <p>La méfloquine ne présente aucune incidence en cas de prise concomitante d'anticoagulants oraux.</p> <p>En terme de coût, la méfloquine reste le traitement le plus onéreux.</p>
Malarone®	<p>L'association atovaquone-proguanil est globalement bien tolérée, cependant, la prise journalière, au milieu du repas et à heure fixe est contraignante, en particulier pour des voyages du type «aventurier».</p> <p>Malgré une tolérance importante la Malarone® est à manier avec précaution car sa cinétique risque d'être modifiée par des traitements couramment pris lors du voyage (antidiarrhéiques, antinaupathiques, benzodiazépine).</p> <p>En terme de coût l'association cette association est l'un des plus avantageux depuis l'avènement du générique.</p>
Doxycycline	<p>La doxycycline est l'un des traitements le mieux toléré, cependant en cas de voyage, il est parfois handicapant de ne pas pouvoir s'exposer au soleil sans une protection adéquate (Indice 50+ minimum).</p> <p>Il est à noter que la doxycycline apporte une couverture supérieure à la seule prophylaxie palustre puisqu'elle agit par ailleurs sur les bactéries à développement intra cellulaire telles que <i>Brucella spp.</i>, <i>Pasteurella spp.</i>, <i>Legionnella spp.</i> et <i>Mycobacterium leprae</i>. Par cette couverture plus large, la doxycycline est à favoriser pour tous voyage de type aventurier.</p> <p>En terme de coût la doxycycline est le plus avantageux, quel que soit la durée de séjour.</p>

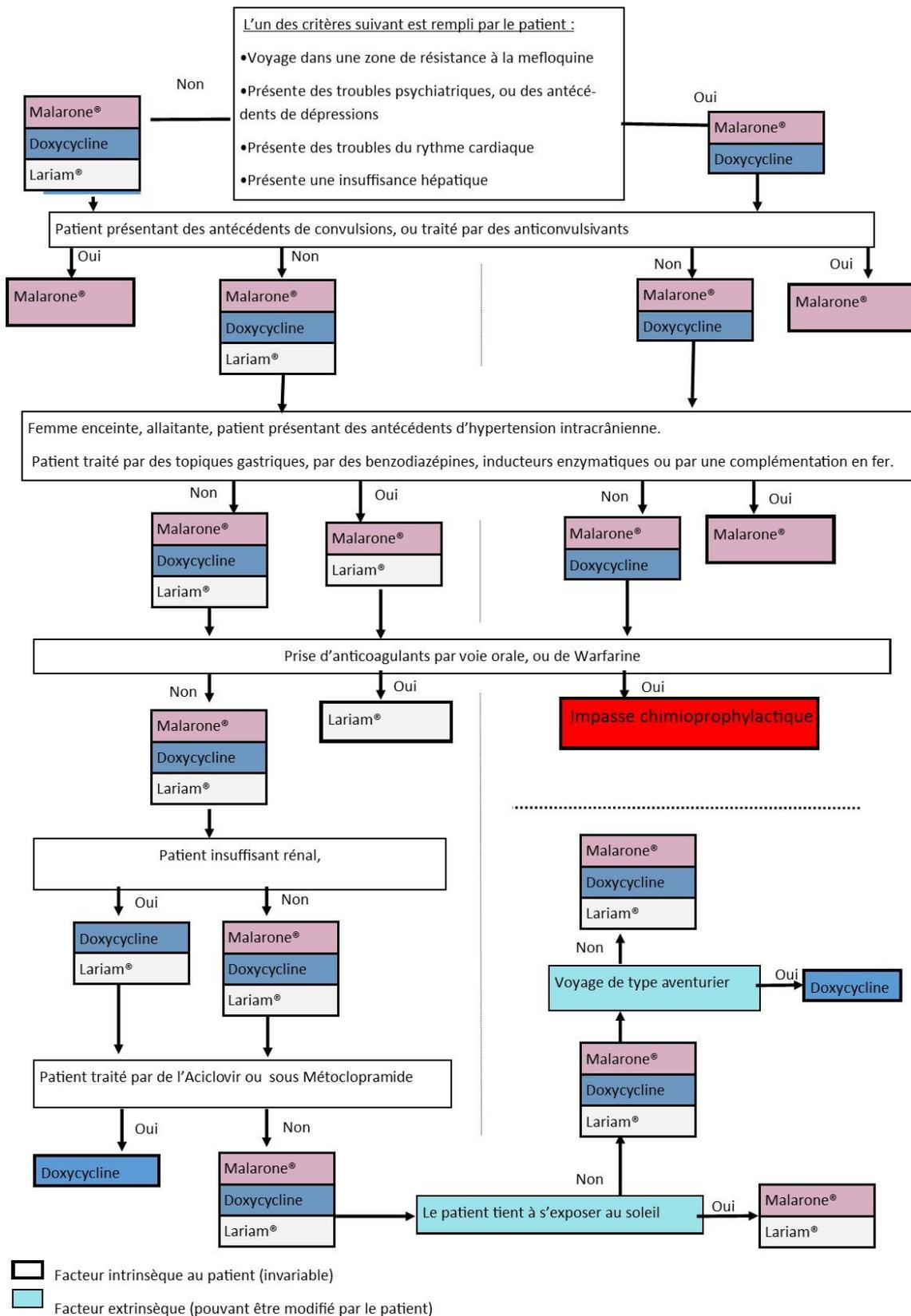


Figure 23. Arbre décisionnel pour un traitement chimioprophylactique antipalustre en zone de résistance à la Chloroquine.

4. Voyage dans des régions résistantes à la méfloquine

Parmi les pays ou régions détaillés dans l'Annexe I qui présentent des multi-résistances (chloroquine et méfloquine), seule la doxycycline et la Malarone® peuvent être envisagées comme chimioprophylaxie. Cependant, celle-ci ne peut pas être la seule protection envisagée par les voyageurs. En effet, lors de voyages dans ces zones, il est nécessaire d'associer la chimioprophylaxie à une protection contre les piqûres de moustiques. Cette dernière peut se composer d'un spray répulsif cutané ou à appliquer sur les vêtements et éventuellement d'une moustiquaire.

Parmi ces régions on compte des pays d'Asie, d'Afrique ou d'Amazonie, mais seuls le voyage en zone rurale ou boisée nécessite de telles précautions.

Le choix de la chimioprophylaxie est restreint puisque seuls 2 médicaments répondent aux critères de prophylaxie palustre en zone de groupe 3. Cependant, parmi ces pays, seul un voyage en Thaïlande peut être associé à une prophylaxie par la Malarone®, qui a été utilisée avec succès sur les souches multi résistantes.

5. Voyage avec des enfants (25, 26)

Dans l'absolu, il est préférable de repousser un voyage avec un enfant en bas âge, cependant en cas de nécessité, il est indispensable de rappeler aux parents (en cas de voyage dans une zone impaludée) les risques et signes évocateurs de la pathologie. Le risque en cas de voyage avec un enfant est la possibilité d'un retard de diagnostic du fait qu'un ensemble de pathologies de la petite enfance se manifestent par des signes cliniques similaires. C'est pourquoi toute élévation de température chez l'enfant (lors de voyage en zone impaludée) doit faire penser à un accès palustre.

Par ailleurs, les complications d'un paludisme chez un enfant apparaissent brutalement et sont très graves. Les complications telles que l'anémie, l'état de choc et la mort apparaissent de façon beaucoup plus précoce chez l'enfant.

L'allaitement par la mère ne dispense en rien la nécessité de traiter l'enfant par voie orale. En effet, le passage dans le lait maternel du médicament chimioprophylactique n'est pas considéré comme suffisant pour prévenir l'enfant d'une éventuelle infection.

Pour l'ensemble de ces raisons, il est donc nécessaire de préconiser une protection adaptée à l'enfant en cas de voyage en zone impaludée. En outre les traitements préventifs contre les piqûres de moustique pour les enfants (détaillés dans la partie dédiée au conseil aux voyageurs), il est donc essentiel de traiter l'enfant par un traitement per os. Certes l'administration n'est pas toujours aisée, mais elle est nécessaire. Pour la faciliter, il est possible d'administrer le comprimé écrasé, mélangé à des condiments tels que de la confiture, des fruits ou des préparations lactées (si le médicament s'y prête) afin de masquer

le goût. La quantité à administrer doit prendre en compte d'éventuels vomissements ou crachas.

Pour plus de précisions, il arrive que le médecin fasse la demande à l'officine qu'elle prépare des gélules contenant la préparation écrasée.

La chloroquine (Nivaquine® sirop) est le médicament de choix pour une prophylaxie dans le cadre d'un voyage en zone exempte de chloroquinorésistance. Le traitement débutera le jour du départ et sera poursuivie jusqu'à 4 semaines après le retour du voyage, avec une administration quotidienne. La posologie est de 1,7 mg/kg/jour.

En ce qui concerne les enfants de moins de 10 kg, la posologie sera d'une cuillère mesure un jour sur deux, soit 25 mg par prise. Pour des voyages de longue durée il est nécessaire de prévoir l'évolution du poids de l'enfant afin que la posologie soit adaptée à ce dernier.

La méfloquine, par sa facilité d'administration (une fois par semaine), par sa biodisponibilité et sa vitesse de résorption importante, est à favoriser chez l'enfant en cas de voyage dans une zone présentant des résistances à la chloroquine.

Cette molécule est à conseiller uniquement chez les enfants de plus de 5 kg, à une posologie de 5 mg/kg/semaine. La méfloquine est en règle générale mal tolérée chez l'adulte par l'apparition de troubles neuropsychiatriques beaucoup moins fréquents chez l'enfant. En revanche, la méfloquine induit d'avantage de troubles digestifs tels que des vomissements chez l'enfant par rapport à l'adulte.

Enfin, il est important de noter qu'en cas d'antécédents de crise convulsive fébrile, la méfloquine n'est pas contre-indiquée en dépit du risque d'abaissement du seuil épileptogène.

La Malarone® a été homologuée chez les enfants et ce à partir de l'avènement de cette association en tant que traitement curatif. A l'issue de cette indication, la dose prophylactique de la Malarone® chez l'enfant découle donc avec un quart de dose du traitement thérapeutique, portant la posologie à respectivement 5 et 2 mg/kg/ jour pour l'atovaquone et le proguanil. Le comprimé enfant est composé de 62,5 mg d'atovaquone et 25 mg de proguanil. L'adaptation posologique se fait donc en fonction du poids (Tableau 8).

Dans le cadre de voyage à haut risque de transmission à *P. falciparum* multi résistant, la doxycycline est le médicament prophylactique utilisé en dernier recours, Il est possible de l'utiliser chez l'enfant de plus de 8 ans, limitant ainsi le risque de dyschromie ou hypoplasie dentaire. La doxycycline est donc utilisée chez l'enfant de plus de 8 ans à la posologie de 2 mg/kg/jour.

Molécule	Présentation	Posologie	Commentaires, durée, indications
Nivaquine® (chloroquine)	Sirop à 25 mg = 5 ml Cp* sécables à 100 mg	1,5 mg/kg/j < 8,5 kg : 12,5 mg/j 8,5 à 16 kg : 25 mg/j 16 à 33 kg : 50 mg/j 33 à 45 kg : 75 mg/j	Attention aux intoxications accidentelles À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour Pays du groupe 1 (et du groupe 2 en association avec le proguanil)
Paludrine® (proguanil)	Cp sécables à 100 mg	3 mg/kg/j 9 à 16 kg : 50 mg/j 16 à 33 kg : 100 mg/j 33 à 45 kg : 150 mg/j	Uniquement en association avec la chloroquine À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour Pays du groupe 2
Lariam® (méfloquine)	Cp sécables à 250 mg	5 mg/kg/semaine 15 à 19 kg : ¼ cp/sem 19 à 30 kg : ½ cp/sem 30 à 45 kg : ¾ cp/sem	Contre-indications : convulsions, troubles neuro-psychiatriques Déconseillé : pratique de la plongée À commencer 10 jours avant le départ, pendant le séjour et durant les 3 semaines qui suivent le retour Pays du groupe 3
Malarone Enfants® (atovaquone-proguanil)	Cp à 62,5 mg/25 mg	5 à < 7 kg : ½ cp/j (hors AMM) 7 à < 11 kg : ¾ cp/j (hors AMM) 11 à < 21 kg : 1 cp/j 21 à < 31 kg : 2 cp/j 31 à < 40 kg : 3 cp/j	Prendre avec un repas ou une boisson lactée À prendre pendant le séjour et durant la semaine qui suit le retour Durée : 3 mois consécutifs maximum Pays du groupe 2 et 3
Malarone® (atovaquone-proguanil)	Cp à 250 mg/100 mg	1 cp/j poids > 40 kg	
Doxycycline Doxypalu® Granudoxy® Gé Doxycy 50 Gé Doxycy 100 Gé	Cp à 50 mg Cp à 100 mg Cp sécables à 100 mg Cp à 50 mg Cp à 100 mg	< 40 kg : 50 mg/j ≥ 40 kg : 100 mg/j	Contre-indication : âge < 8 ans Prendre au dîner À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour Pays du groupe 3

*Cp = comprimé. Avant l'âge de 6 ans, les comprimés doivent être écrasés

Tableau 8. Tableau des traitements prophylactiques antipaludéen chez l'enfant. (D'après le BEH 2014).

6. Voyage en cas de grossesse ou d'allaitement (1, 22, 24, 25, 28)

a) La femme enceinte

Une infection palustre est à éviter à tout prix en cas de grossesse, c'est pourquoi la première mesure de prévention est le report du voyage en zone infestée. En effet, en cas d'infection les risques sont multiples : décès de la femme enceinte et du nouveau-né, fausse couche ou mort prématurée, ainsi que des retards de croissance intra utérin (RCIU).

Par ailleurs, il doit être signalé à la patiente que la grossesse accroît le risque de piqûre par les moustiques, ceci est en partie expliqué par une élévation de la température corporelle et une surproduction de CO₂.

Si la patiente ne peut se résoudre à reporter le voyage en zone impaludée, la première ligne de prévention est la protection contre les piqûres de moustiques. Celle-ci peut être réalisée par de multiples moyens. D'une part l'utilisation de moustiquaires imprégnées de produits répulsifs comme le DEET ou IR35-35.

Cependant, au regard du risque encouru par la mère et l'enfant lors d'une infection, la seule utilisation de produit de protection contre les piqûres ne peut être satisfaisante et il est vivement conseillé à la mère d'utiliser des produits de chimio prophylaxie. La chimio prophylaxie peut être réalisée par plusieurs molécules, le choix dépend du pays visité.

Parmi les différentes molécules disponibles, on peut d'ores et déjà exclure la doxycycline qui est contre indiquée, car la prise de cette dernière est foetotoxique, les malformations se manifestent par une altération de la couleur des dents, une dysplasie dentaire ou encore une inhibition de la croissance osseuse.

La primaquine, quant à elle, est aussi contre indiquée chez la femme enceinte. En effet, celle-ci étant contre indiquée en cas de déficit en G6PD, pour un risque accru d'anémie hémolytique. Etant donné qu'il est impossible de doser chez le fœtus la G6PD, et que la primaquine passe la barrière placentaire, il est alors contre indiqué de prescrire à une femme enceinte de la primaquine.

La chloroquine est utilisable quel que soit le stade de grossesse, et a pour avantage de passer la barrière placentaire et ainsi de protéger le fœtus d'une éventuelle infection palustre. Il est à noter que l'utilisation de cette molécule n'engendre pas de malformation ou foetotoxicité. Lors d'un voyage dans un pays exempt de chloroquino-résistance il est donc conseillé de prescrire à la patiente préférentiellement la chloroquine.

L'utilisation de méfloquine pendant la grossesse est quant à elle sûre. La plupart des données et essais cliniques aux doses de chimioprophylaxie ont démontré l'absence de risque de malformation. Une étude portant sur plus de 1500 femmes a montré l'absence de malformations ou de fausses couches après administration de méfloquine à doses préventives. Il a cependant été rapporté qu'une administration à des doses beaucoup plus importantes (supérieure à cinq fois la dose de chimioprophylaxie) augmentait de manière significative le risque de mort à la naissance.

En ce qui concerne le proguanil, on sait maintenant que la prescription est sûre pendant la grossesse, et ceci quel que soit le terme de la grossesse. En revanche, l'association atovaquone-proguanil (Malarone®) n'a pas bénéficié d'études sur une large population. En l'absence de données, la Malarone® n'est pas recommandée pendant la grossesse. Cependant, en cas d'impossibilité de prendre d'autres traitements, il peut être envisagé une administration de Malarone® pendant le deuxième et le troisième trimestre de grossesse, après une évaluation stricte du rapport bénéfice/risque pour la patiente et le fœtus.

Pour les patients voyageant en zone de résistance, ou la présence de *P. falciparum* est majoritaire, il n'y a pas de traitements sûrs à proposer. Bien que l'association chloroquine-proguanil soit exempte de risque, elle ne permet pas de prévenir une infection par l'espèce *P. falciparum*.

b) La femme allaitante (1,45,61)

En règle générale, l'allaitement d'un enfant sous traitement chimioprophylactique n'est pas contre indiqué. La dose présente dans le lait maternel est considérée comme insuffisante pour protéger l'enfant d'une éventuelle infection palustre. D'autre part, la dose est insuffisante pour que l'enfant subisse les effets secondaires du traitement pris par la mère.

L'allaitement n'est donc en aucun cas contre indiqué pour l'ensemble des traitements suivants : chloroquine, méfloquine, proguanil. Quant aux traitements tels que l'atovaquone ou la doxycycline, ils ne sont pas conseillés chez la femme allaitante par un manque de données dans la littérature. Cependant, selon l'American Academy of Pediatrics,

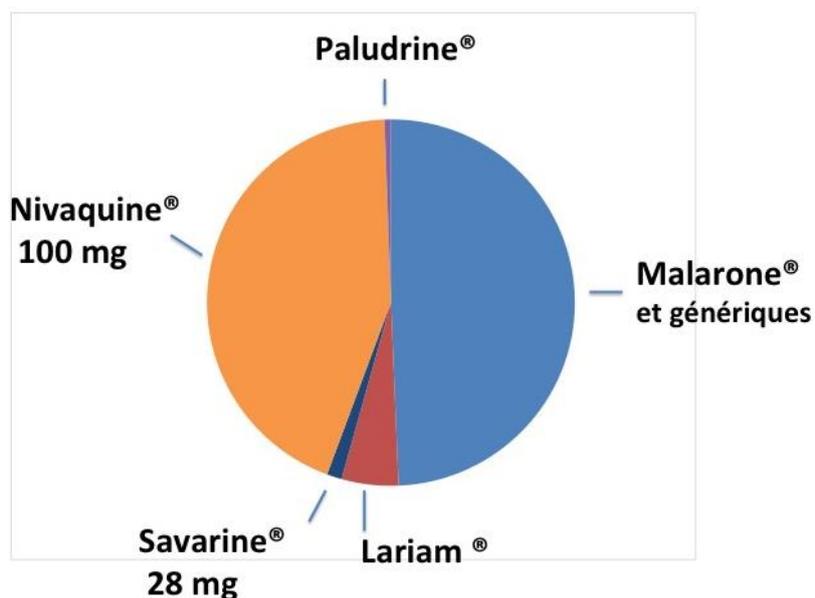
la prise de doxycycline ou d'autres antibiotiques de la famille des tétracyclines chez la femme allaitante ne représente pas un risque potentiel pour l'enfant. Cette même entité considère que la part d'antibiotique passant dans le lait est considérée comme négligeable et ne représente pas un risque suffisant pour en limiter la prescription.

B. Les prophylaxies anti-palustre les plus prescrites

L'ensemble des chiffres ci-dessous recensent les médicaments délivrés en officine selon la Sécurité Sociale (Figure 24). Il est important de remarquer que ces chiffres sont relativement bas pour toutes les spécialités présentes. Ces données s'expliquent par le fait que la chimioprophylaxie antipalustre n'est pas remboursée par la Sécurité Sociale et donc que les délivrances ne sont pas systématiquement transmises à cette dernière.

Il est à noter que la doxycycline dépasse l'ensemble des délivrances d'après les données de la CPAM. Elle est non remboursée dans le cadre d'une chimioprophylaxie anti-palustre. Cependant, ce traitement n'est pas uniquement utilisé dans le cadre d'une chimioprophylaxie, mais est largement prescrit en dermatologie ou dans le traitement de maladies vénériennes telles qu'une infection à *Chlamydia*. Par conséquent, la doxycycline étant remboursée pour ces deux indications, la transmission à la Sécurité Sociale se fait systématiquement et donc les chiffres obtenus sont largement supérieurs aux autres traitements chimioprophylactiques.

La Malarone[®] reste le premier traitement prophylactique contre le paludisme si l'on ne prend pas en compte les prescriptions générales de la doxycycline.



Princeps	Nombres de boites vendues (princeps plus générique)
Atovaquone et Proguanil	524
Lariam®	53
Savarine®	14
Nivaquine®	465
Paludrine®	6
Doxycycline®	28 402
TOTAL	29 464

Figure 24. Nombre de boites vendues en Loire Atlantique en 2014 (Chiffres de la CPAM).

De plus, il est important de noter que le nombre de boîtes de Nivaquine® vendues est quasiment égal à celui de la Nivaquine® avec 465 boîtes vendues en 2014 en Loire Atlantique pour 524 de Malarone® (ou générique). Ce nombre de la Nivaquine® aussi élevé est quelque peu surprenant compte tenu des zones de résistances étendues.

Concernant le Lariam® ainsi que ce la Savarine®, ils sont relativement peu prescrits, du fait des effets secondaires et des contres indications. Par ailleurs, leur manque d'efficacité sur les souches multirésistantes à *P. falciparum* peut justifier le faible taux de prescription.

Les données obtenues auprès de la CPAM ont été comparées au nombre de délivrances en officine selon les spécialités. Les pharmaciens ont été de ce fait interrogés par l'intermédiaire d'un questionnaire afin de restituer leur attitude vis-à-vis des prescriptions de médicaments à visée chimioprophylactique.

L'objectif de ce questionnaire a été d'interroger les pharmaciens sur le traitement prophylactique délivré en majorité en officine, ainsi que d'effectuer un classement justifié de médicaments les plus délivrés en officine. Le questionnaire a été déposé auprès de 80 pharmaciens d'officine.

Le questionnaire a été réalisé dans des pharmacies du département. Il fut rempli manuellement par moi-même à la suite d'une succession de questions orales. L'ensemble

des données ont été par la suite retranscrites par informatique afin de pouvoir les synthétiser et en extraire les résultats et ainsi en améliorer la lisibilité.

Les résultats de ce questionnaire sont représentés dans la Figure 25.

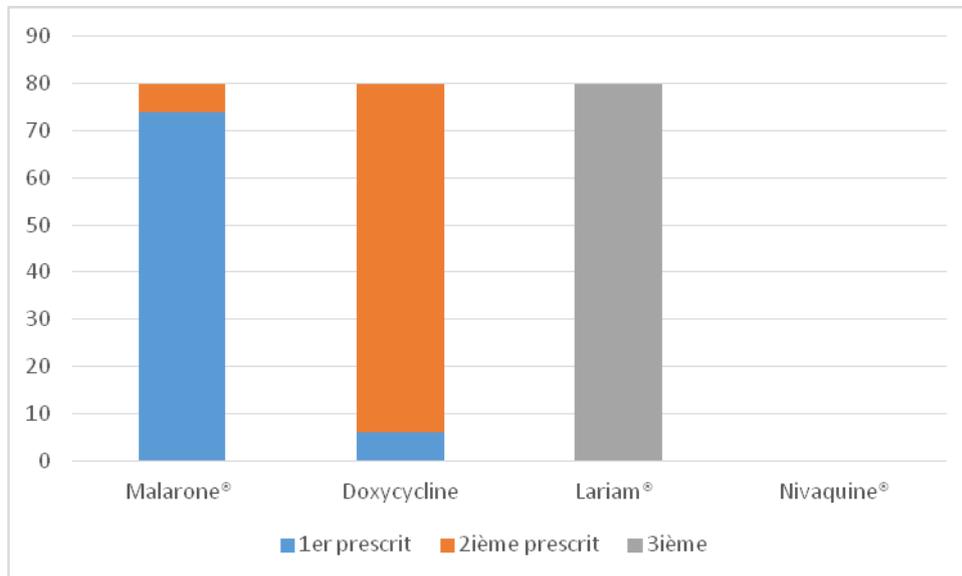


Figure 25. Chimio prophylaxie anti-palustre les plus délivrées dans les pharmacies d'officine.

Globalement les pharmaciens d'officine indiquent que la Malarone® ou son générique sont les médicaments le plus délivrés pour cette indication. La doxycycline et le Lariam® occupent respectivement la 2^{ème} et la 3^{ème} position.

Si l'on les interroge sur les raisons de ce classement, les pharmaciens indiquent que les effets secondaires photosensibilisants de la Doxycycline limitent l'exposition au soleil lors du voyage et pendant le mois suivant le retour. Pour l'ensemble des pharmaciens interrogés, cet effet secondaire peut être à l'origine d'une moindre prescription de la doxycycline.

Par ailleurs, le Lariam® présente une modalité d'administration qui peut être confortable lors d'un voyage en zone impaludée du fait des prises hebdomadaires. Cependant, les effets secondaires et indésirables font qu'elle occupe la 3^{ème} place en nombre des prescriptions.

Enfin, selon le questionnaire, la Nivaquine® n'est presque plus prescrite. La principale raison de cet arrêt concerne l'importante émergence de souches de *P. falciparum* résistantes. Si l'on compare l'enquête auprès des pharmaciens et les chiffres de la CPAM, il est à noter qu'ils abondent tous deux dans le sens d'une suprématie de la Malarone® et de la Doxycycline.

C. Répartition des vente de traitements chimioprophylactique palustre dans une pharmacie de Nantes

Tableau 9. Dénombrement des traitements chimioprophylactique antipaludéen dans une pharmacie nantaise.

Traitement (spécialité et générique cumulés)	Dénombrement
Nivaquine®	15
Malarone®	3858
Savarine®	60
Lariam®	89
Doxypalu®	602

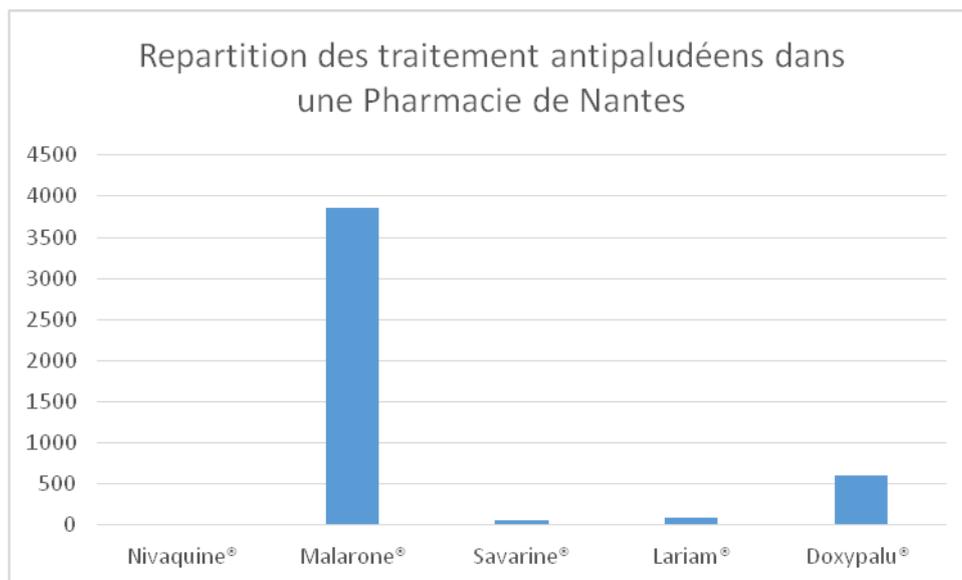


Figure 26. Répartition des traitements chimioprophylactique antipaludéen dans une pharmacie de Nantes (Spécialité et générique cumulé).

Les résultats ci-dessus représentent la répartition des traitements chimioprophylactiques antipaludéens pour l'année 2014, pour une pharmacie de Nantes.

A l'instar du questionnaire rempli par les pharmaciens d'officine, il est à noter la nette supériorité de la Malarone® ou de ses génériques en comparaison à l'ensemble des autres traitements.

Derrière la Malarone®, on peut à nouveau constater que la doxycycline occupe la 2^{ème} place suivit du Lariam® et enfin de la Savarine®.

Il est cependant important de noter que ces chiffres sont quelque peu biaisés par le fait qu'il s'agisse d'une pharmacie pratiquant des prix relativement bas, et attirant donc certains patients à venir s'approvisionner dans celle-ci pour les médicaments non remboursés et en particulier quand il s'agit d'un traitement relativement cher, non remboursé et dont le prix est libre (à la différence de la Doxycycline dont le prix est fixe).

Suite à l'étude comparative des chiffres présentés ci-dessus (CPAM, enquête auprès des pharmaciens et chiffres d'une pharmacie de Nantes), on peut donc affirmer que parmi les traitements chimio prophylactiques disponibles, la Malarone® et ses génériques occupent une place primordiale dans la stratégie thérapeutique des professionnels de santé.

L'arrivée du générique de la Malarone® a certainement impacté la répartition des traitements, en effet la spécialité de référence affichait un prix exorbitant pour un voyage de courte durée avec un tarif de 25€90 la boîte de 12 comprimés. Il m'a été impossible de quantifier l'impact que cet événement a réellement eu, car que se soit de la part des pharmacies ou de la CPAM, ils ne conservent que deux années de données, ce qui a limité les recherches sur l'année 2014 (afin d'obtenir une année complète).

La doxycycline quant à elle est toujours prescrite et occupe elle aussi une place importante au sein de la stratégie thérapeutique, si auparavant elle pouvait être délivrée de façon plus importante du fait de son faible coût comparé à celui de la Malarone®, aujourd'hui cet argument ne rentre plus en ligne de compte et la principale raison qui fait suite à une prescription de Doxycycline est la présence de souches multirésistantes dans le pays visité.

Chapitre IV

Prise en charge générale du voyageur en zone d'endémie palustre

A. Introduction

Avant tout voyage en zone impaludée, il est nécessaire de faire un entretien avec le patient afin de l'informer sur les différents risques et pathologies pouvant être rencontrés au cours du voyage. Les patients, ayant eu une première consultation chez le médecin, peuvent être amenés à aborder de nombreuses questions au moment de la délivrance de l'ordonnance par le pharmacien. Il est important que le pharmacien cible les différentes mesures préventives et curatives qu'il devra faire connaître au voyageur. Il s'agit avant tout de prendre en charge le voyage de façon générale, car outre, la chimioprophylaxie palustre, il est important de rappeler un ensemble de règles d'hygiène de vie, ainsi que des conseils dans l'élaboration d'une trousse à pharmacie (en particulier dans les pays où l'accès aux soins peut être compliqué). De plus, des notions telles que la vaccination, le mal des transports, le risque thrombotique en avion, sont aussi abordés avec le voyageur.

Par ailleurs, en fonction de la destination du voyage, il est nécessaire d'aborder avec les patients les autres pathologies transmissibles, et ainsi de leur exposer quelques recommandations afin d'en limiter les risques de transmission.

Dans ce chapitre, nous considérerons le voyageur comme à risque de contracter le paludisme. Nous y décrirons les mesures de prévention ainsi que les conseils en lien avec cette pathologie. Lors du chapitre précédent, nous avons discuté un ensemble de caractéristiques pharmacologiques, pharmacocinétiques, interactions médicamenteuses et effets indésirables des principaux médicaments utilisés dans la chimioprophylaxie antipalustre. Il est donc indispensable pour le pharmacien, d'identifier les différentes catégories de voyageurs ou patients pour lesquels il faudra envisager des mesures spécifiques. Nous décrirons les principales mesures collectives dans la lutte contre le paludisme, puis certaines conditions pathologiques et prise de médicaments pouvant jouer dans l'efficacité de la chimioprophylaxie. Enfin, nous décrirons les notions générales sur la vaccination, les risques thrombotiques et le mal de transports complétant ainsi la prise en charge globale du voyageur.

B. Les mesures de prévention collectives et individuelles dans la lutte contre le paludisme

La prévention collective du paludisme reste encore difficile à mettre en œuvre à l'échelle mondiale, car à ce jour les solutions apportées par les programmes d'éradication restent partielles. Le rapport 2011 de l'OMS sur la situation du paludisme dans le monde laisse espérer un début de contrôle.

La prévention de la transmission du paludisme par son vecteur arthropode *Anopheles* doit inclure l'utilisation généralisée de moustiquaires imprégnées, prioritairement chez les voyageurs les plus exposés (enfants et femmes enceintes). En principe, les pays endémiques pour cette parasitose, disposent d'un programme de lutte anti-vectorielle avec la mise à disposition des gîtes à moustiques et la pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticide.

La lutte contre les vecteurs représente la première barrière limitant la transmission de pathologies vectorielles. Pour une lutte efficace, il est donc nécessaire que le patient soit informé des différentes méthodes de lutte contre les vecteurs. Etant donné que le nombre de spécialités pharmaceutiques augmentent de plus en plus, il est donc indispensable que les pharmaciens connaissent les produits disponibles sur le marché, ainsi que leurs différentes indications.

La lutte contre les moustiques n'est efficace que si elle est utilisée au moment où ils sont actifs (période de la journée où les insectes effectuent leur repas sanguin). Il est important de noter que différents moustiques ne seront pas nécessairement actifs au même moment de la journée. *Anopheles* et *Culex* respectivement vecteurs du paludisme et de la fièvre jaune, auront tendance à faire leurs repas sanguin le soir (entre 18h00 et 6h00 du matin). En revanche, les moustiques du genre *Aedes*, vecteurs de la dengue et du chikungunya, auront tendance à piquer pendant la journée.

1. Les méthodes physiques de protection individuelle (29, 30, 31)

Le port de vêtements longs est la principale méthode de protection contre les piqûres de moustique. Les vêtements de couleurs claires sont à favoriser, en effet les moustiques sont attirés par les couleurs sombres. Les vêtements peuvent être imprégnés avec des répulsifs tels que la perméthrine ou encore le DEET.

Le DEET ou (N, N-diéthyl-3-méthylbenzamide) est l'un des répulsifs les plus actifs en imprégnation sur les textiles par rapport à une utilisation directe sur la peau. Cependant, le DEET est photosensibilisant et très volatil, ce qui n'assure qu'une protection maximale sur une durée de deux jours.

La perméthrine ou (1RS, 3RS, 1RS, 3RS)-3-(2,2-Dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylate de (3-phénoxyphényl) méthyle), est considérée comme rémanente de façon stable. En effet les vêtements ou moustiquaires imprégnés par cette dernière gardent un effet répulsif jusqu'à deux mois, ou 6 lavages après pulvérisation. L'utilisation de moustiquaires imprégnées est indispensable pour une protection vis-à-vis de tous les insectes piqueurs nocturnes. De la même façon, la moustiquaire imprégnée est primordiale de jour comme de nuit pour la protection des nourrissons dans leur berceau.

Outre, l'action physique de protection de la moustiquaire, son imprégnation avec des insecticides présente un intérêt dans la diminution de la densité de moustiques présents dans l'environnement, en assurant une rémanence dans l'environnement intradomiciliaire. Pour ces éléments il est vivement conseillé aux voyageurs d'utiliser une moustiquaire imprégnée lors d'un voyage à risque de transmission de maladies vectorielles.

Aujourd'hui les moustiquaires présentes sur le marché sont, imprégnées pour une durée d'au moins 3 ans, ceci étant possible, grâce au processus de fabrication qui consiste à déverser l'insecticide directement dans les fibres textiles de polyéthylène en fusion.

2. Les répulsifs cutanés (24, 29, 32, 33, 45)

Les répulsifs cutanés ont pour but d'éloigner les moustiques (sans les tuer) afin d'éviter la piqûre, ils s'appliquent sur les zones non couvertes du corps. Ils agissent pour une durée comprise entre 2 et 12 heures, en fonction de leur concentration et des conditions environnementales.

Leur utilisation des répulsifs est possible chez l'enfant et la femme enceinte. Cependant ceux-ci n'étant pas dénués d'effets indésirables ils sont à utiliser avec précaution. En France les répulsifs cutanés commercialisés sont au nombre de quatre, mais seul le DEET est utilisé en imprégnation.

a) *Le DEET*

Actifs sur les moustiques, aoutats, tiques, puces et mouches piqueuses, il reste malgré son ancienneté une référence par son efficacité. Le DEET est dosé entre 20 et 50 %, cette concentration influencera la durée d'action de celui-ci, tout comme la surface d'application. La durée d'action varie entre 2 heures et 12 heures respectivement pour les formes dosées à 20 et 50 %.

Le DEET est rapidement absorbé par voie cutanée. Lors d'une utilisation prolongé sur de grandes surfaces, il est stocké dans les tissus riches en lipides tels que les tissus adipeux ou encore le système nerveux central. Ce passage transcutané est alors responsable d'effets néfastes tels que des troubles neurologiques, confusion, ataxies, crampes, insomnies et troubles de l'élocution.

Il est important de noter que le DEET passe la membrane placentaire, sans pour autant être tératogène. Il n'est pas non plus décrit comme possédant des effets

cancérogènes ou mutagènes. Cependant, en absence d'études concluantes sur la femme enceinte et le passage placentaire important, on déconseillera l'utilisation de ce répulsif lors du premier trimestre de grossesse.

D'autre part, le DEET, dans une moindre mesure présente un autre effet nécessitant des précautions d'emploi. En effet, il est susceptible de détériorer de nombreux textiles, telles que les fibres synthétiques et le cuir. De la même façon, il détériorera les plastiques, lunettes, ou encore verres de montre. Par ailleurs, l'utilisation concomitante du DEET et de crème solaire aura pour effet de diminuer la durée d'action de cette dernière. Enfin, il est à noter que le DEET présente une odeur peu agréable et rend la peau huileuse et collante.

b) L'IR 3535

L'IR 3535 est l'insecticide le plus répandu, bien qu'il soit moins efficace que le DEET et que sa durée d'action soit inférieure au DEET. Cependant, aucun cas d'effets secondaires graves n'a été rapporté dans la littérature suite à l'utilisation de ce répulsif. D'autre part, aucune étude n'a mis en évidence de toxicité cutanée, par ingestion ou inhalation. En revanche, il peut s'avérer irritant en contact avec les yeux.

Pour l'ensemble de ces raisons, aucune précaution d'utilisation n'est décrite quant à l'utilisation de ce répulsif. Ainsi l'IR 3535 est utilisé préférentiellement chez la femme enceinte ainsi que chez les enfants dès 6 mois (à une concentration de 20 %).

c) Le KBR ou Icaridine

Le KBR (1-méthylpropylester), est l'une des alternatives aux deux répulsifs précédemment présentés, il a pour avantage d'agir de façon plus durable que le DEET avec une efficacité d'un minimum de 4 heures. De plus, son efficacité est comparable au DEET d'une façon générale, à l'exception de son action répulsive vis-à-vis d'*Anopheles aegypti*.

Le KBR présente l'intérêt de n'avoir aucun effet secondaire grave, tératogène ou cancérogène. Les seules déclarations relatées sont des cas d'irritations oculaires et cutanées, par dermite de contact.

d) Le Citridiol

Ce répulsif est le moins répandu, cependant des études comparatives ont pu démontrer qu'une solution à 30 % avait pour durée d'action 6 heures vis-à-vis de l'*Anopheles gambiae* et *Anopheles funestus*, sans pour autant avoir une différence d'efficacité avec le DEET. Aucun cas d'effet secondaire grave, tératogène, cancérogène, ni de cas d'irritation oculaire, n'a été rapporté.

3. Le choix de protection contre les moustiques (42, 67)

Le choix du répulsif à conseiller au voyageur est conditionné par l'âge, certaines conditions physiologiques comme la grossesse et l'allaitement, ainsi que les raisons poussant à l'utilisation d'un répulsif par confort ou par nécessité, afin de se protéger d'éventuelles piqûres de moustiques.

Dans un premier temps le choix du répulsif se fait en fonction du risque d'infection grave véhiculée par les moustiques. Pour un risque élevé il est nécessaire de privilégier l'utilisation du DEET ou encore l'Icaridine. *A contrario*, on privilégiera l'utilisation de L'IR 35/35 (moins irritant) pour une utilisation subsidiaire, à des fins de confort et de limiter les nuisances environnementales (Tableau 10).

Chez les enfants et les femmes enceintes, on conseillera de préférence l'utilisation de l'IR35/35 qui a moins d'effets irritants et présente moins d'effets secondaires rapportés. De plus, pour ces sujets, l'utilisation de répulsifs sera à compléter par l'action de vêtements longs et couvrants.

Tableau 10. Produits répulsifs bénéficiant d'un avis favorable de l'Afssaps, 2009 (42).

Catégorie d'âge	Substance active	Concentrations	Exemple de formulations commercialisées
De 30 mois à 12 ans	DEET	20 à 35%	Mouskito Tropic® (spray)
De 30 mois à 12 ans	IR 35/35	20 à 35%	Cinq sur cinq Tropic® Lotion Moustifluide® lotion protection jeunes enfants
De 30 mois à 12 ans	KBR 3023	20 à 30%	Insect écran® peau enfant (spray) Moustikologne® protection extrême (lotion)
De 30 mois à 12 ans	Citridiol	20 à 50%	Mosiguard® (spray)
>12 ans	Les mêmes substances que précédemment + KBR 3023	À la même concentration que précédemment sauf pour le DEET de 20 à 30%	Insect écran® peau adulte (gel ou spray), Insect écran® spécial tropique (spray)
Femme enceinte	IR35/35	20 à 35%	Cinq sur cinq tropic® lotion Manouka® lotion citronnelle zones tropicales Moustifluid® lotion protectrice jeunes enfants

C. Conseils spécifiques selon certaines pathologies spécifiques (31,47,48)

1. Les patients atteints de troubles psychiatriques

Dans un premier temps il est nécessaire de veiller à ce que le patient atteint de troubles psychiques ne se voie pas prescrire du Lariam® comme traitement prophylactique contre le paludisme, car comme il a été décrit précédemment, il est contre-indiqué pour cette catégorie de patients. Il en va de même pour les patients épileptiques.

D'autre part, tout voyage entraîne une modification du mode de vie, dont certains facteurs tels que le climat, la culture ou encore la différence de langage, sont susceptibles d'avoir une incidence néfaste sur l'état psychique du patient. Afin de pallier aux éventuels problèmes liés au voyage chez les patients atteints de troubles psychiques, il est donc nécessaire d'aborder avec lui lors d'un entretien pharmaceutique, l'ensemble des problèmes qui auront potentiellement une influence sur son état psychique.

2. Les patients séropositifs pour le VIH

Parmi les voyageurs, les sujets les plus à risques sont les patients immunodéprimés. Le risque pour ces patients est d'une part l'aggravation de la pathologie et d'autre part, une augmentation du risque de contracter une pathologie lors de voyage en zone endémique.

Chez les patients infectés par le VIH à un stade d'immunodépression, il est déconseillé d'effectuer tout voyage dans les pays tropicaux, ou de voyager dans des conditions d'hygiène précaires. Il est important de noter qu'un voyage ne peut être entrepris que dans les 3 mois suivants l'instauration du traitement antirétroviral lequel devra avoir prouvé son sur le virus et sur l'immunité du patient.

Par ailleurs, le voyage ne doit pas non plus nuire à l'observance du traitement antirétroviral, le patient doit s'astreindre à une prise de ses médicaments aussi stricte que lorsqu'il est à son domicile.

Il est important de noter que les interactions médicamenteuses entre les traitements antirétroviraux et la chimioprophylaxie paludique, ne sont pas sans conséquences pour le patient, car elles peuvent potentialiser ou inhiber l'action thérapeutique recherchée. En effet, l'atovaquone contenue dans la Malarone® aura tendance à diminuer la concentration plasmatique de l'indinavir. De la même façon, une diminution de la concentration plasmatique de la Malarone® est observée lors de son association avec l'efavirenz, ou encore lors de l'administration concomitante de la malarone® avec les associations : lopinavir/ritonavir et atazanavir/ritonavir, rendant ainsi la chimiprophylaxie inefficace.

Les vaccinations doivent de la même façon être adaptées pour les patients séropositifs au VIH. Un avis du HCSP de 2012 formalise les recommandations de vaccination chez le voyageur porteur du VIH et ainsi décrit :

- La vaccination pour la fièvre jaune est autorisée chez les patients VIH positifs avec un taux de CD4 > 200/mm³. Cependant, il est important de noter l'augmentation du délai d'acquisition de l'immunité post-vaccinale.
- D'autre part, la vaccination contre par le BCG est formellement contre-indiquée chez le patient porteur du VIH quelque soit son taux de CD4.
- Enfin, la vaccination par les vaccins inactivés est recommandée au même titre que pour l'ensemble des voyageurs.

C'est pourquoi il est impératif d'étudier l'itinéraire du voyage avec le patient, ainsi que des conditions dans lesquelles celui-ci sera effectué, et de reconsidérer le voyage si le risque est jugé trop élevé.

3. Les patients atteints de pathologies cardiovasculaires

En outre, le stress engendré par un voyage à l'étranger et ses conséquences pour le système cardiovasculaire (décompensation cardiaque ou hypertension artérielle), un voyage dans un pays chaud et humide peut entraîner de nombreuses complications. A de fortes températures une vasodilatation physiologique permet au corps de diminuer sa température. Chez un patient sans pathologies cardiovasculaires ou de traitement médicamenteux, ce phénomène est sans conséquence pour la santé. Cependant, les patients traités par des vasodilatateurs risquent une majoration de l'effet de leur traitement, susceptible de provoquer chez eux une hypotension. D'autre part, si le patient est traité par un diurétique, alors la transpiration due à la chaleur (toujours dans un souci de la diminution de température corporelle) peut entraîner des troubles de l'équilibre électrolytique.

Enfin, tous patients atteints d'angor ou de pathologies coronariennes doivent renoncer à tout voyage en altitude (plus de 1500 mètres). En effet, la diminution du taux d'oxygène dans l'air peut entraîner une compensation cardiaque et augmente le risque d'accidents cardiaques.

4. Les patients atteints de pathologies pulmonaires

Tout patient traité pour un asthme, même s'il est stabilisé, nécessite de conserver son traitement à disposition pendant la durée de son voyage. Dans ce cadre, une modification climatique peut aggraver sa maladie. Lors du voyage, il peut être nécessaire au patient d'adapter la posologie du traitement de fond, afin de limiter le nombre de crises.

Lors d'un voyage, les patients atteints de bronchites chroniques peuvent éprouver des difficultés respiratoires et même aggraver leur pathologie, ceci pouvant s'expliquer par l'augmentation du taux de poussière dans l'air.

Il est important de prévenir le patient que le voyage en zone chaude ou humide peut provoquer des difficultés respiratoires. La chaleur ainsi que la température engendrent une polypnée, et ainsi augmentent les difficultés respiratoires.

5. Le patients atteints du diabète (48, 49)

Il est nécessaire de prévenir le patient diabétique qu'il risque de voir son équilibre glycémique perturbé lors d'un voyage, ceci s'explique par plusieurs facteurs pouvant intervenir lors d'un voyage, comme par exemple une augmentation de l'activité physique, ainsi qu'une modification des horaires des repas qui varient. Par ces différents facteurs, le patient doit être vigilant car le risque d'hypoglycémie est augmenté lors d'un voyage.

Les patients traités par insuline doivent prendre en compte les décalages horaires éventuels, en particulier lors de voyage vers l'ouest, qui vont allonger la journée. Dans ce cas, il est nécessaire que le patient s'administre une dose supplémentaire d'insuline accompagnée d'une collation. Pour tout patient diabétique prévoyant un voyage, il est possible de transmettre le tableau suivant, détaillant l'adaptation posologique en cas d'insulinothérapie.

	Jour de départ	Première matinée à destination	10 heures après la dose du matin	2 ^{ème} jour à destination
Une injection par jour	Dose normale	2/3 de la dose normale	1/3 de la dose du matin si la glycémie >240	Dose normale
Deux injections par jour	Dose du matin et du soir normales	2/3 de la dose normale	Dose du soir normale Et 1/3 de la dose en plus si la glycémie est >240	Dose du matin et du soir normales

Tableau 11. Prise d'insuline lorsque le premier jour est raccourci par un voyage vers l'est dépassant 6 fuseaux horaires (42).

	Jour du départ	18 heures après la dose du matin	Premier matin à destination
Une injection par jour	Dose normale	1/3 de la dose normale Dose normale si la glycémie est > 240, suivi d'une collation ou d'un repas	
Deux injections par jour	Dose du matin et du soir normales	1/3 de la dose normale si la glycémie est > 240, suivi d'une collation ou d'un repas	Dose normale

Tableau 12. Prise de l'insuline lorsque le premier jour est prolongé par un voyage vers l'ouest de plus de 6 fuseaux horaires(42)

De la même façon pour les patients traités sous hypoglycémifiants oraux, le décalage horaire peut entraîner une diminution de l'intervalle entre deux prises. Ainsi, il est préférable de sauter une prise. Il est à noter qu'il est nécessaire d'accompagner toute prise de médicament à une collation afin de limiter le risque de survenue d'hypoglycémie.

En cas de troubles digestifs (diarrhées), fièvre, ou encore de perte de l'appétit, il est alors important que le patient adapte ses prises d'hypoglycémifiants oraux ou d'insuline afin d'éviter toute crise d'hypoglycémie.

En outre, ces précautions particulières doivent être prises par le patient lors d'un voyage, pour autant il ne peut être exempté des précautions auxquelles il doit s'astreindre au quotidien. Par exemple, le patient doit surveiller l'apparition de plaies aux pieds et les soigner, ainsi que surveiller régulièrement sa glycémie.

Enfin, il est nécessaire que le patient diabétique ait toujours sur lui des aliments riches en sucre ainsi que du glucagon, pour parer tout risque d'hypoglycémie majeur, ou coma diabétique. Les insulines ainsi que les injections de glucagon se conservent à température ambiante (25°) pendant une durée de 6 semaines, mais ne doivent pas dépasser une température trop importante.

D. Les médicaments et le séjour en zone impaludée

Lors du voyage d'un patient sous traitement prolongé, qu'il s'agisse d'un traitement hypocholestérolémiant, antihypertenseur ou anticoagulant, les prises doivent être poursuivies avec la même observance que dans le pays d'origine. Le risque induit par le manque d'observance d'un traitement prolongé peut aller d'une photosensibilisation à une majoration de la déshydratation.

Nous considérons en un premier temps le risque de photosensibilisation comme particulièrement important chez les patients voyageant en zone impaludée sous chimioprophylaxie. Dans un second temps, nous aborderont le risque pour les patients sous traitement induisant une déshydratation. Enfin, nous aborderont l'aspect administratif et les conditions nécessaires afin d'emporter des médicaments à l'étranger.

1. Les médicaments photosensibilisants (24,37, 38)

La photosensibilisation est l'expression d'une réaction exagérée de la peau, secondaire à une exposition au soleil, à la suite d'une prise médicamenteuse. La photosensibilisation est de deux types, il faut faire le distinguer la phototoxicité et la photoallergie :

- La phototoxicité est une réaction due aux propriétés intrinsèques du médicament. Ce dernier, par l'intermédiaire des rayons solaires peut induire une réaction cutanée de brûlure, très douloureuse et exagérée, comparée à l'exposition. La réaction cutanée apparaît généralement dans les heures qui suivent l'exposition. La réaction phototoxique ne s'estompe qu'à la suite de l'arrêt du traitement ou de l'exposition au soleil. Cette régression est généralement rapide.
- La photoallergie se manifeste comme toute allergie, par une exposition préalable à la substance en cause, dans le cas présent le médicament. L'apparition de la réaction photoallergique ne se déclare qu'à la suite d'une exposition au soleil de plus de 7 jours, associée à une prise médicamenteuse. Etant donné le caractère allergique de la réaction, celle-ci ne se déclare que chez les patients prédisposés. L'apparition de réaction photoallergique se présente sous une forme d'eczéma, pouvant toucher toutes les zones du corps (même non exposé) à la différence de la phototoxicité. En cas de réaction allergique la régression des symptômes

cutané est considérée comme lente, et sa réapparition peut survenir à tout moment.

En cas de prise de traitement ne pouvant être stoppée lors du séjour à l'étranger, il est impératif pour le patient d'éviter toute exposition importante aux rayonnements UV et par ailleurs d'appliquer fréquemment (toutes les 2 heures) une protection solaire d'indice important (indice 50) pour les zones n'étant pas couvertes. Lors de prise de médicaments présentés dans les tableaux annexes (Annexe 1), il est conseillé d'éviter toutes expositions au soleil, car elles sont considérées comme photosensibilisantes.

2. Les médicaments induisant une déshydratation

En effet, toute prise de médicaments peut induire un risque de déshydratation, ceci peut être aggravé lors d'un voyage dans un pays chaud et humide. Parmi les médicaments induisant une déshydratation nous trouvons les médicaments présentés dans le tableau en annexe 4. En cas de traitements prolongés par l'un de ces médicaments, il est préférable de substituer le médicament incriminé par une autre spécialité. Il est par ailleurs nécessaire que le patient surveille de façon attentive son état d'hydratation, et par prévention augmente son volume d'eau quotidien.

3. Les produits pouvant être emportés en cabine (31, 47, 49 50)

a) *La loi de novembre 2006 (73)*

Les liquides : La loi de novembre 2006 dicte de nombreuses règles qui limitent et précisent le contenu autorisé dans les bagages à main, cette loi inclue les voyages ayant lieu dans l'union européenne, et s'applique aux liquides, gels, pâtes, lotions et contenus des aérosols.

Les règles préconisées sont :

- Il n'est pas permis de transporter des liquides ayant une contenance supérieure à 100 ml ou 100 g.
- Les flacons doivent être conditionnés dans un sac en plastique transparent refermable.
- Le volume du sac plastique ne doit pas excéder 1 litre.
- Les passagers ne peuvent emporter qu'un sac chacun.
- Le sac plastique doit être fermé et doit être agencé de façon à ce que tous les contenus soient discernables.

Il existe des exceptions qui ne sont pas couvertes par cette loi, ainsi pouvant être transportés en dehors du sac plastique.

- Les aliments pour bébé peuvent être emportés en cabine, mais sont limités en quantité à celle nécessaire au voyage.
- Les médicaments liquides ou aérosols nécessaires aux voyageurs lors du vol. Cependant afin de pouvoir emporter ces médicaments liquides lors du vol, il sera nécessaire de présenter un certificat.

b) Les médicaments sur prescription

Dans le cadre d'un voyage, et pour un patient sous traitement chronique, il est tout d'abord recommandé de conserver les emballages ainsi que les notices.

Par ailleurs, il est conseillé aux patients d'emporter une quantité supérieure à la durée du traitement afin de pallier tout retardement du voyage. De plus, il est fortement conseillé au patient de diviser l'ensemble du traitement en deux lots (bagage à main et en soute) afin de pallier à toute perte de valise.

Si le traitement chronique nécessite une injection, il est donc indispensable d'être en capacité de fournir un certificat médical décrivant le matériel nécessaire à la prise du traitement.

c) En Europe

Afin de pouvoir passer la douane en toute tranquillité, en possession de médicaments, de nombreuses règles sont à respecter.

Dans un premier temps, si les patients sont traités par des médicaments classés comme stupéfiants, ils devront limiter la quantité de médicament emporté à la durée du voyage. Cependant lors du voyage le patient devra présenter soit une ordonnance du médecin (écrite de préférence en dénomination commune internationale (DCI)). Si le patient ne dispose pas d'ordonnance il devra présenter un certificat médical administratif obtenu auprès de la DDASS.

Pour tous les médicaments sur prescription qui ne sont pas des stupéfiants, la quantité devra être égale à la durée de traitement (ou au maximum 3 mois). Théoriquement la douane n'exige pas d'ordonnance rattachée au traitement. Cependant, emporter la prescription médicale permet de palier à tous problèmes.

d) En dehors de l'Europe

Tous d'abord, en cas d'utilisation de matériel comprenant des aiguilles, il est nécessaire (de même qu'en Europe) de fournir un certificat médical, définissant le matériel nécessaire à l'administration du traitement.

D'autre part, pour tous les traitements sur ordonnance il n'y a pas d'harmonisation entre les pays, seules des recommandations de l'OMS existent. Pour tous voyages hors

Europe, il est donc nécessaire de se mettre en contact avec l'ambassade (ou le consulat) du pays de séjour afin de connaître les règles en vigueur.

En règle générale, la seule prescription médicale suffit. En revanche dans le cadre d'un séjour de longue durée et si la quantité nécessaire à emporter est supérieure à celle autorisée, il sera impératif de se munir d'une attestation de transport délivrée par l'ANSM (Agence National de Sécurité du Médicament), à la demande du médecin.

E. La vaccination du voyageur (10, 27, 38, 47, 48)

Il est nécessaire de vérifier que le voyageur qui se rend en zone impaludée soit à jour dans les vaccinations, selon le calendrier vaccinal français. Les vaccins complémentaires dépendront de :

- du pays, et de ses conditions sanitaires ;
- de la durée du séjour ;
- de la saison ;
- des caractéristiques propres au voyageur (âge, sexe, antécédents).

1. Le calendrier vaccinal

La vaccination contre la Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite : pour les enfants la primo vaccination comprend trois injections à deux mois d'intervalle (à 2, 4 puis 11 mois). Par la suite, il y aura un rappel à 6 ans puis entre 11 et 13 ans. Pour les adultes il y a un rappel à 25 ans puis un rappel tous les 20 ans.

La vaccination contre coqueluche : pour les enfants la première injection a lieu dès le deuxième mois, et se poursuit par deux rappels à 4 et 11 mois. L'enfant aura deux autres rappels, à 6 ans et entre 11 et 13 ans. Pour les adultes, un rappel est réalisé aux jeunes adultes susceptibles d'être parents, ou en contact avec des enfants. De la même façon un rappel peut être effectué aux personnes âgées, ou aux grands parents en contact avec les enfants.

La vaccination contre la rougeole, oreillons, rubéole : pour les enfants la primovaccination est réalisé à 12 mois, avec un rappel entre 13 et 24 mois.

La vaccination contre le méningocoque de type C : la vaccination est réalisée à 12 mois sans rappel ultérieur.

Vaccination contre l'infection à pneumocoque : il est recommandé dès l'âge de 2 mois avec deux rappels respectivement à 4 mois et 11 mois.

Vaccination contre la tuberculose : elle est recommandée pour les enfants exposés, d'autre part le vaccin est aussi recommandé pour les enfants vivant en ile de France ainsi qu'en Guyane. La vaccination est réalisée à l'âge de 2 mois, sans rappel.

Vaccination contre les infections à *Haemophilus influenzae* de type b : la vaccination est réalisée à l'âge de 2 mois, avec des rappels à 4 et 11 mois.

2. Les vaccinations recommandées en fonction de la zone géographique

La fièvre jaune : elle est nécessaire pour tous voyages en zone endémique, la vaccination dans ces régions est très fortement recommandée même en l'absence d'obligation. Les zones endémiques sont les régions intertropicales d'Afrique et d'Amérique du Sud.

La vaccination doit se faire dans les 10 jours précédant le voyage, sa validité est de 10 ans et elle ne peut être réalisée que dans les centres de conseils aux voyageurs.

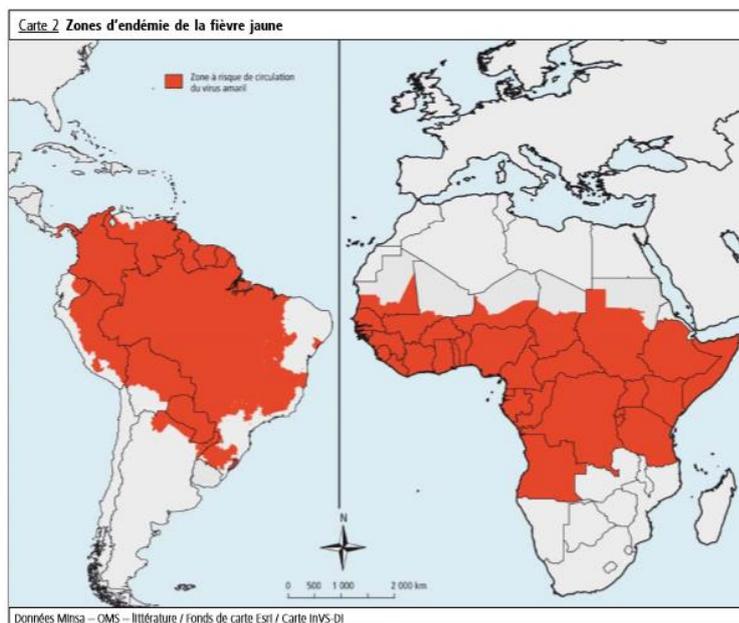


Figure 27. Zones d'endémie de la fièvre jaune (d'après le BEH).(1)

L'encéphalite japonaise : la vaccination est recommandée dans toutes les régions touchées par cette infection pour tous les adultes restant plus de 3 jours dans le pays, ou encore les adultes ayant des conduites à risques, telles que dormir à la belle étoile, randonnées, cyclisme. Elle s'effectue par 2 injections à 28 jours d'écart. De la même façon que pour la fièvre jaune, s'effectue dans les centres de conseils aux voyageurs.

Les zones à risque de transmission sont présentées dans la Figure28 ci-dessous.

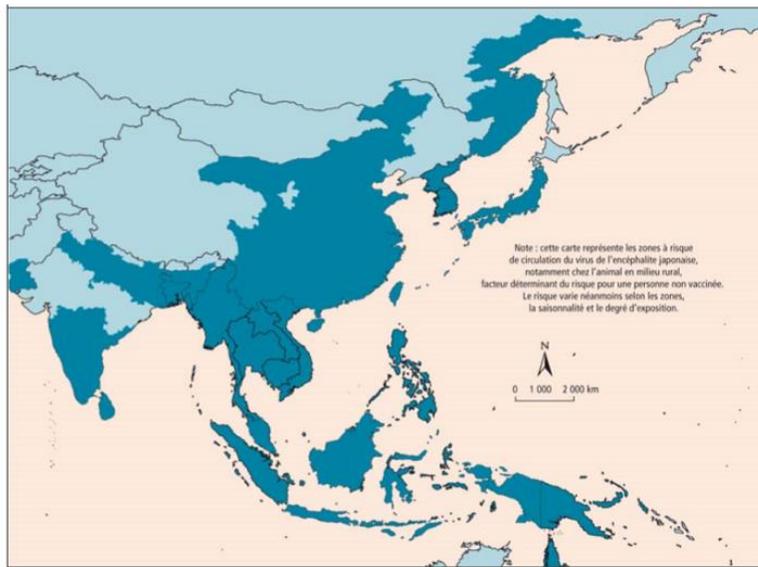


Figure 28 . Carte représentant la zone de circulation de l'encéphalite japonaise (d'après le BEH).(1)

L'encéphalite à tique : la vaccination est recommandée pour les voyageurs en zone rurale d'endémie en Europe centrale et septentrionale. La vaccination n'est recommandée que pour une période de voyage comprise entre le printemps et l'automne.

Afin d'être protégé, il est nécessaire de faire 3 injections, la première à mois 0 (M0), la deuxième devant être réalisée entre le premier et le troisième mois qui suivent la première injection (M1 et M3). Quant à la troisième injection, elle doit être effectuée entre le 5^{ème} mois et le 12^{ème} mois qui suivent la première injection, soit entre M5 et M12.

Infection invasive à méningocoque : Il existe actuellement 4 vaccins distribués dans les officines en France : le vaccin contre le séro groupe C (des 2 mois), le vaccin contre le séro groupe A et C (à partir de 6mois), le vaccin contre le séro groupe A, C, Y et W135 (dès 2 ans et le vaccin contre le séro groupe B.

Cette vaccination est recommandée :

Aux patients se rendant dans des zones à forte incidence telle que l'Afrique subsaharienne, pendant la saison sèche, ou dans tous pays ayant subi une épidémie associée à un séjour de longue durée ou avec un contact rapproché avec la population.

Aux patients se rendant dans ces zones à des fins humanitaires ou pour travailler auprès de réfugiés.

Aux patients se rendant en pèlerinage à la Mecque (avec un vaccin contre le sérotype A, C, Y, W135).

La vaccination est faite dix jours avant la date prévue du voyage.

La vaccination contre la tuberculose : est recommandée chez les voyageurs séjournant dans des conditions d'hygiène précaires, ainsi que pour tous voyages en zone à forte incidence. Le schéma vaccinal : 0,1 ml de BCG après intradermo-réaction (IDR) négative.

La vaccination contre L'hépatite A : de la même façon que pour la tuberculose, le vaccin de l'hépatite A est recommandé pour tout voyageur séjournant dans des conditions d'hygiène précaires. La vaccination se réalise 15 jours avant le départ avec un rappel entre 6 et 12 mois après la première injection.

La vaccination contre la fièvre typhoïde : la vaccination n'est recommandée aux patients que pour les pays où l'hygiène est précaire. La vaccination est valide 3 ans, elle doit être réalisée dans les 15 jours précédant le voyage.

L'hépatite B : la vaccination peut être conseillée chez les voyageurs se rendant en zone de moyenne à forte densité endémique. La vaccination peut être réalisée dès la naissance.

La rage : c'est une maladie létale touchant le système nerveux, et ne doit pas être oubliée lors de la préparation d'un voyage. Le réservoir principal est le chien, il est donc impératif de rappeler aux voyageurs de rester à l'écart des animaux, qu'ils soient domestiqués ou non. De plus, il doit être rappelé au patient qu'en cas de griffure, morsure, ou léchage sur une muqueuse ou une peau lésée, il est impératif de consulter un médecin et un vétérinaire, si possible, afin qu'il puisse constater si l'animal en cause est atteint.

La vaccination est recommandée uniquement pour les patients qui voyagent en zones à forte incidence, ou lors de voyage à durée prolongée, aventureux et en situation d'isolement. Elle s'effectue en quatre injections (à J0, J7, J21 ou J28 et un rappel un an plus tard). La protection vaccinale s'étend sur 5 ans et peut être administrée dès l'âge de la marche.

En cas de morsure par un animal présentant les symptômes de la rage un traitement curatif n'est pas à exclure.

La vaccination contre la grippe : est recommandée pour tous les patients faisant l'objet de recommandations dans le calendrier vaccinal, participant à un voyage de groupe. Les recommandations préconisent :

- Chez la femme enceinte quel que soit le trimestre de grossesse.
- Chez l'enfant de plus de 6 mois

- Chez l'adulte présentant des troubles cardio respiratoires, des néphropathies, des maladies hépatiques ainsi que tout patient atteint de diabète (Type 1 et 2), de drépanocytose, ou chez les patients immunodéprimés.
- De plus, la vaccination est recommandée aux obèses dont l'IMC est supérieure à 40kg/m².

L'injection se fait à l'automne et doit être renouvelée tous les ans.

La vaccination contre la leptospirose : est proposée aux professionnels de santé au cas par cas, en fonction du degré d'exposition et de l'activité professionnelle du patient. Il est nécessaire de faire deux injections à 15 jours d'intervalle, avec un rappel dans les 4 à 6 mois qui suivent, puis une injection tous les deux ans.

3. Le cas particuliers de la femme enceinte

Les périodes de grossesse et d'allaitement chez une femme vont modifier leur statut immunitaire. Cette modification aura pour conséquence l'augmentation du risque infectieux. En outre ces phénomènes, une infection chez la femme enceinte et allaitante peut représenter un risque grave pour le fœtus et le nourrisson.

L'administration ou non de vaccins chez ces femmes repose sur les données dont on dispose sur leur innocuité et le risque que présente une infection potentielle chez ces femmes. L'innocuité de la vaccination repose en particulier sur le caractère intrinsèque du vaccin (vaccins inactivés ou vaccins vivants atténués). Actuellement nous ne disposons pas de données spécifiant le risque d'une vaccination par un vaccin vivant. Cependant, les risques que représente la contraction par le fœtus d'un virus tel que la rougeole, les oreillons, la fièvre jaune, ou encore la rubéole des suites d'une vaccination de la mère, sont estimés trop importants. C'est pourquoi il est préférable d'en limiter l'administration durant la grossesse.

En revanche, une vaccination chez la femme enceinte, représente un avantage certain pour la santé de la femme. En règle générale, il est considéré qu'une femme enceinte (malgré la modification immunitaire) répond bien à la vaccination.

Les recommandations vaccinales sont donc composées des vaccins suivants en cas d'exposition importante ou encore de voyage :

- antigrippal (vaccin inactivé) ;
- contre l'hépatite A (s'il existe un contact étroit avec un patient atteint ou en cas de voyage en zone infestée) ;
- Contre l'hépatite B en cas d'exposition importante ;
- Le vaccin composé de l'anatoxine tétanique ainsi qu'une dose réduite d'anatoxine diphtérique ;

- Le vaccin contre le méningocoque ;
- Le vaccin contre le pneumocoque ;
- Le vaccin contre la coqueluche ;
- Le vaccin contre l'encéphalite japonaise ;
- Le vaccin inactivé indiqué contre la fièvre typhoïde.

F. Les troubles liés aux transports (12,75)

Envisagée pour la plupart des patients souffrant de nausées, vomissements, associés à des vertiges, à une pâleur, à une hypersudation et à une hypersalivation. Il concerne principalement les patients exposés à des mouvements inhabituels et intenses. Le mal des transports concerne principalement les enfants entre 3 et 12 ans et diminue ensuite progressivement avec l'âge. Le mal des transports ne touche que dans de rares cas les enfants de moins de deux ans.

L'apparition de ces symptômes est déclenchée par l'influx d'informations contradictoires et changeantes au niveau des centres de l'équilibre et de la proprioception.

Afin de réduire les symptômes il est nécessaire de :

- Réduire l'exposition :
 - Se placer là où le véhicule est le plus stable et les mouvements sont le plus faibles (au milieu de l'avion ou du bateau).
 - Limiter les mouvements du corps et de la tête.
 - S'installer en position semi-couché.
- Limiter l'activité visuelle :
 - Eviter la lecture.
 - Eviter de regarder un objet en mouvement.
 - Fixer un objet stable à l'extérieur du véhicule (ou l'horizon).

1. Le mal des transports

Pour lutter contre le mal des transports, de nombreux médicaments sont disponibles, sous des formes diverses (comprimés, sirops, patches, pâtes à mâcher). La prise doit se faire de préférence avant l'apparition des symptômes, soit entre trente minutes à une heure avant le voyage afin que le médicament soit en concentration optimale pendant le voyage. En outre, si le médicament est pris lors de l'apparition des symptômes, l'absorption intestinale est diminuée et devient quasiment nulle s'il y a présence de vomissement.

Dans la lutte contre ce mal, deux classes sont prédominantes avec d'une part les antihistaminiques à action centrale (anti H1) disponibles en partie sans ordonnance, et les anti-muscariniques, d'autre part. Par ailleurs, depuis deux ans une nouvelle classe médicamenteuse est apparue avec la présence du gingembre sous forme de comprimé ou de gomme à mâcher.

a) Les antihistaminiques (anti récepteur H1) (42, 76)

Le diménhydrinate est le principe actif contenu dans le Mercalm® ou le Nausicalm® est très courtisé par les voyageurs qui ont le mal des transports. Ce principe actif ne doit pas être administré chez les enfants de moins de 2 ans, ou chez les femmes enceintes. La posologie moyenne est entre 50 et 100 mg par prise toutes les 6 heures. La première prise doit s'effectuer trente minutes avant le départ.

Pour les enfants entre 2 et 6 ans le diménhydrinate est disponible sous forme de sirops, la dose est d'une demi-cuillère à café par prise. Comme pour les adultes, la première prise est à prendre 30 minutes avant le départ et à renouveler toutes les 6 heures.

Pour les enfants de 6 à 12 ans, la forme sirop peut être utilisée à raison d'une à deux cuillères à café par prise. Il est important de noter la contre-indication du Mercalm® aux moins de 6 ans, car il contient de la caféine, qui aura tendance à provoquer des insomnies ou des excitations.

b) L'anti-muscarinique (42,45)

La scopolamine disponible sous la spécialité Scopoderme® est un patch transdermique, utilisé contre le mal des transports chez les patients de plus de 15 ans. Le patch s'applique derrière l'oreille sur la peau glabre, 8 heures avant le départ, et doit être changé toutes les 72 heures.

L'avantage principal de ce médicament est sa durée d'action importante, associé à une facilité d'utilisation et à son efficacité. Cependant, par son action anticholinergique, la scopolamine présente de nombreux effets secondaires antihistaminiques.

Il est important de rappeler aux patients qu'une fois le dispositif appliqué, il est nécessaire de bien se laver les mains afin d'éliminer la possible présence de scopolamine sur celle-ci, et donc d'en éviter le contact avec les muqueuses (en particulier oculaire), car celle-ci est très irritante.

Ce médicament est par contre contre-indiqué chez tous les jeunes enfants, les femmes enceintes, ou les patients atteints de glaucome ou d'hypertrophie bénigne de la prostate.

c) Le gingembre (77, 78)

Zingiber officinale (Gingembre), fait depuis quelques années l'objet d'un attrait très important par les industries pharmaceutiques pour son rôle dans le mal des transports.

En effet, il est maintenant disponible sous forme de gélules, comprimés, sirops ou encore gommeq à mâcher. Les molécules contenues dans le rhizome ont pu être caractérisées expérimentalement comme possédant de nombreuses propriétés, telles que cholagogues, hépato-protectrices, antiulcéreuses, et antiémétiques. Cette dernière propriété antinaupathique semble reposer sur une action périphérique, sur le tube digestif et non sur une action centrale.

La posologie maximale est de 3 gr. par jour, à prendre 1 heure avant le départ.

d) L'homéopathie (79)

Si le patient le souhaite, il est aussi possible de prévenir le mal des transports par des traitements homéopathiques. Il existe quatre souches qui peuvent ainsi être conseillées :

- *Tabacum 4CH*
- *Petroleum 4 CH*
- *Cocculus 4 CH*
- *Nux Vomica 4 CH*

Ainsi, ces quatre souches sont associées dans la spécialité homéopathique de Boiron® sous le nom de Cocculine®, celle-ci est disponible sous forme de comprimés orodispersibles ou de doses globules. Ce traitement homéopathique peut être administré dans un usage préventif ou curatif. En préventif la posologie est de deux comprimés trois fois par jour, ou une dose globule ; à prendre la veille et avant le départ. En curatif, la prise est de deux comprimés toutes les heures, ou une dose dès l'apparition des symptômes.

La Cocculine® ne présente aucune contre-indication ou précaution d'emploi si ce n'est l'âge (6 ans) pour les enfants en raison du risque de fausse route par l'administration de comprimés.

2. Le risque thrombotique(45, 80, 81)

Lors d'un voyage, l'immobilité prolongée- en particulier en position assise - entraîne une stase veineuse, ce qui modifie la coagulation sanguine pouvant provoquer la formation d'un thrombus dans les veines profondes. Ce phénomène peut arriver aussi bien lors d'un voyage prolongé en avion, voiture, etc.

Lorsque le phénomène de thrombose veineuse profonde se réalise, il passe inaperçu dans la plupart des cas, ce sont de petits caillots qui se forme et qui sont dissous progressivement. En cas de formation de plus gros caillot, certains symptômes peuvent apparaître, le premier est le gonflement de la jambe associé à une sensibilité diminuée, ces symptômes peuvent être associés ou non à des douleurs. La possibilité que le caillot se détache est un risque majeur, car il pourrait se loger dans les artères pulmonaires, et ainsi provoquer une embolie pulmonaire. L'embolie pulmonaire se caractérise par de fortes douleurs thoraciques ainsi que de grandes difficultés à respirer, pouvant aller jusqu'au décès du patient. Les thromboses veineuses profondes ou embolies pulmonaires n'apparaissent pas nécessairement pendant le trajet, ils peuvent apparaître dans les heures qui suivent la stase, allant jusqu'à 2 semaines après le trajet.

Selon l'OMS les facteurs de risque d'apparition de thromboses veineuses profondes sont :

- Antécédent familiaux de TVP ou d'EP
- Oestrogénothérapie
- Grossesse
- Cancer
- Obésité
- Hypercoagulation acquise ou congénitale
- Insuffisance chronique grave de type varice
- Patient de plus de 40 ans, (le risque augmentant avec l'âge)
- Déshydratation sévère.

Pour tous les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque, il est nécessaire de proposer les mesures préventives disponibles. Dans un premier temps il est nécessaire que le patient s'hydrate de façon suffisante (environ 1 litre pour un voyage de 6 heures), par ailleurs, il faut limiter la consommation de café, thé, alcool. De plus il est préférable de conseiller au patient des vêtements larges et confortables ;

D'autre part, des mesures physiques peuvent être conseillées au patient afin de limiter le risque. Ces mesures sont :

- Retirer ses chaussures pendant le voyage.
- Se lever fréquemment pendant le voyage (toutes les 2 à 3 heures).
- Porter des bas de contention de classe II, en favorisant les bas et mi-bas aux collants (risquant de causer des pliures au creux inguinal).
- L'électrostimulation des mollets, envoyant des impulsions électriques aux muscles et ainsi déclenchant une contraction du mollet, facilite le retour veineux.

Enfin, l'utilisation de veinotoniques en application local ou en per os peut être indiquée. De nombreuses spécialités sont disponibles, associant le ginkgo biloba, la vigne rouge, le marronnier d'Inde etc.

G. Les conseils pour les pathologies susceptibles d'être contractées lors d'un voyage

1. Les moyens de prévention(82)

Afin d'éviter toute transmission (directe ou indirecte) de pathologie au cours du voyage, il est nécessaire d'observer un ensemble de règles d'hygiène de base tel que le lavage des mains.

a) Le lavage des mains

Le lavage des mains est la première des mesures qui doit être observée afin de limiter la transmission de pathologies. Il est nécessaire de se laver les mains avant la préparation d'un repas, avant de passer à table et après tout passage aux sanitaires. Le lavage doit être réalisé à l'eau et au savon de préférence, ou à l'aide de solution hydro-alcoolique en cas d'impossibilité d'accès à un point d'eau. Les solutions hydro-alcooliques sont recommandées chez les voyageurs ne sachant pas à l'avance si la présence d'un point d'eau sera à leur disposition lors du voyage.

Le nettoyage des mains à l'aide d'une solution hydro-alcoolique doit être réalisé de façon adéquate afin d'être considéré comme efficace.

Dans un premier temps, il doit être réalisé sur des mains sèches et propres (absence de salissure). L'application de la solution doit se faire avec un minimum de 3 ml de solution dans le creux de la main. A la suite de l'application une friction doit être réalisée jusqu'à ce que les mains soient sèches. La friction se réalise dans l'ordre suivant :

- Paume contre paume
- Paume de la main principale sur le dos de la main opposée, et vice versa
- Paume contre paume avec les doigts entrelacés
- Dos des doigts contre la paume avec les doigts emboîtés.
- Le pouce contre la paume opposée, avec les doigts refermés dessus
- Pulpe des doigts dans la paume opposée.
- Poignets

b) L'alimentation

L'alimentation peut être source de nombreux symptômes, c'est pourquoi il est nécessaire d'appliquer de nombreuses règles de sécurité élémentaires. Toute consommation de fruits et légumes crus, doivent être lavés préalablement. Les viandes saignantes tout comme les fruits de mer sont à limiter lors d'un voyage.

En cas de voyage avec des enfants en bas âge il est nécessaire de rappeler aux parents d'emporter de quoi subvenir aux besoins alimentaires de leur enfant, qu'il s'agisse de lait en poudre ou de petit pots.

c) L'eau

Au cours d'un voyage il est primordial de ne consommer que de l'eau capsulée, que ce soit pour l'hydratation ou pour le brossage des dents, il est impératif de consommer de l'eau potable. En cas d'impossibilité d'accéder à de l'eau potable, il est possible d'en obtenir par différents moyens :

- **La Décantation** : le procédé est des plus simples et rudimentaire, mais permet l'élimination des particules en suspension. Cette étape est primordiale, et doit être réalisée avant tout autre étape pour les eaux turbides. En effet, les particules en suspension, perturberont la filtration (par colmatage), la désinfection chimique ainsi que l'ébullition.
- **La pré filtration** : pour un souci de temps la décantation préalable aux autres procédés, peut être abandonnée au profit d'une préfiltration à l'aide d'un filtre à café, papier à cuisine, ou encore linge propre.
- **L'ébullition** : porter l'eau à ébullition pendant une minute est suffisant pour éliminer tous norovirus ou virus entérique. L'ébullition pendant plus d'une minute n'est pas nécessaire.
- **La désinfection chimique** : la désinfection chimique est tributaire d'une décantation ou d'une filtration préalable. La désinfection chimique optimale est obtenue après une désinfection d'une heure. L'eau obtenue ne peut se conserver que quelque heure en raison d'une prolifération bactérienne. Cependant, si le voyageur souhaite conserver l'eau pour une durée plus importante il suffit d'y ajouter des ions argent, ayant de fortes propriétés bactériostatiques.
 - La désinfection chimique peut être réalisée à l'aide de chloramine (Hydroclonazone®) peu coûteuse, mais peu efficace.
 - L'hypochlorite (Micropur® Forte).
 - Le DCCNa (Dichloroisocyanurate, aussi appelé troclosène de sodium) présent dans les spécialités Micropur®DCCNa et Aquatabs®.

La gamme Micropur® est à conseiller préférentiellement aux autres en raison de la présence d'ions argent, entraînant ainsi ayant une durée de conservation supérieure, comme expliqué précédemment.

- **la microfiltration** : la filtration n'est efficace qu'avec des filtres de porosité de 0,2 à 0,4 μ , à ce diamètre le filtre permettra l'élimination de tous les agents infectieux, hormis les virions (peu nombreux). La filtration à ce diamètre n'est cependant possible qu'avec une pompe (impossible par gravité à ce diamètre) et pour une eau préfiltrée (pour éviter le colmatage).

Par ailleurs l'utilisation des filtres à charbon végétal activé est insuffisante pour retenir les agents microbiologiques.

2. Conduite à tenir en cas de diarrhée(83, 84, 85)

En cas de diarrhée aiguë le risque majeur est la déshydratation, c'est pourquoi, il est nécessaire d'administrer du soluté de réhydratation oral (SRO) dès l'apparition de symptômes diarrhéiques. L'administration se fait par voie orale dans la plupart des cas, et peut être faite par voie parentérale en cas de risque majeur.

Le risque de déshydratation est majoré chez les jeunes enfants, c'est pourquoi il est primordial de rappeler aux parents les différents signes de déshydratation, et leurs signes de gravité.

Les premiers signes de déshydratations sont la soif, les lèvres sèches ainsi qu'une perte de poids modérée inférieure à 5% associée à une perte de force, ou fatigue anormale. Il est à noter que chez le sujet âgé les premiers signes de déshydratation sont souvent altérés, ainsi le risque de déshydratation grave est souvent majoré. En cas de non compensation par un apport hydrique, la déshydratation peut rapidement évoluer vers une déshydratation grave qui se caractérise par :

- Une perte de poids supérieure à 5%, (Lors d'une perte de plus de 10% le bon fonctionnement des organes vitaux tel que le cœur, le cerveau et le foie sont remis en cause).
- Une soif intense,
- Une bouche et langue sèches,
- Une peau sèche froide et pâle,
- L'apparition d'un pli cutané (la peau tarde à retrouver la conformation initiale après un pincement),
- Un fébricule,
- Un volume d'urine réduit,
- Maux de tête associés ou non à des vertiges,
- Des troubles de la conscience,

- Une apathie, grande faiblesse.

Perte de poids	Déshydratation	Signes clinique
<5%	Légère	Soif, muqueuses sèches.
5 à 10%	Modérée	Plis cutanés, fontanelle déprimée, cernes.
>10%	Sévère	Plis cutanés francs, oligurie, langue rosie, trouble de la conscience.
>15%	Risque vital	Hypotension artérielle, tachycardie, coma.

Tableau 13. Tableau de corrélation entre la perte de poids, signes cliniques et degré de déshydratation (86).

L'utilisation du SRO n'est réservée qu'en cas de déshydratation et ne doit en aucun cas être administré dans un cadre préventif. En effet, l'utilisation du SRO peut être délétère pour le patient s'il ne présente pas de signes de déshydratation car ce dernier risque d'entraîner une hyper-natrémie. C'est pourquoi la formule du SRO a été revue afin d'en limiter les apports en sodium et glucose, celle-ci permet donc une réduction du volume des selles, ainsi qu'une diminution des vomissements chez l'enfant atteint de diarrhée non cholérique. En outre du maintien de l'hydratation normale du sujet diarrhéique, le schéma thérapeutique de l'adulte mis en œuvre est décrit dans le diagramme suivant.

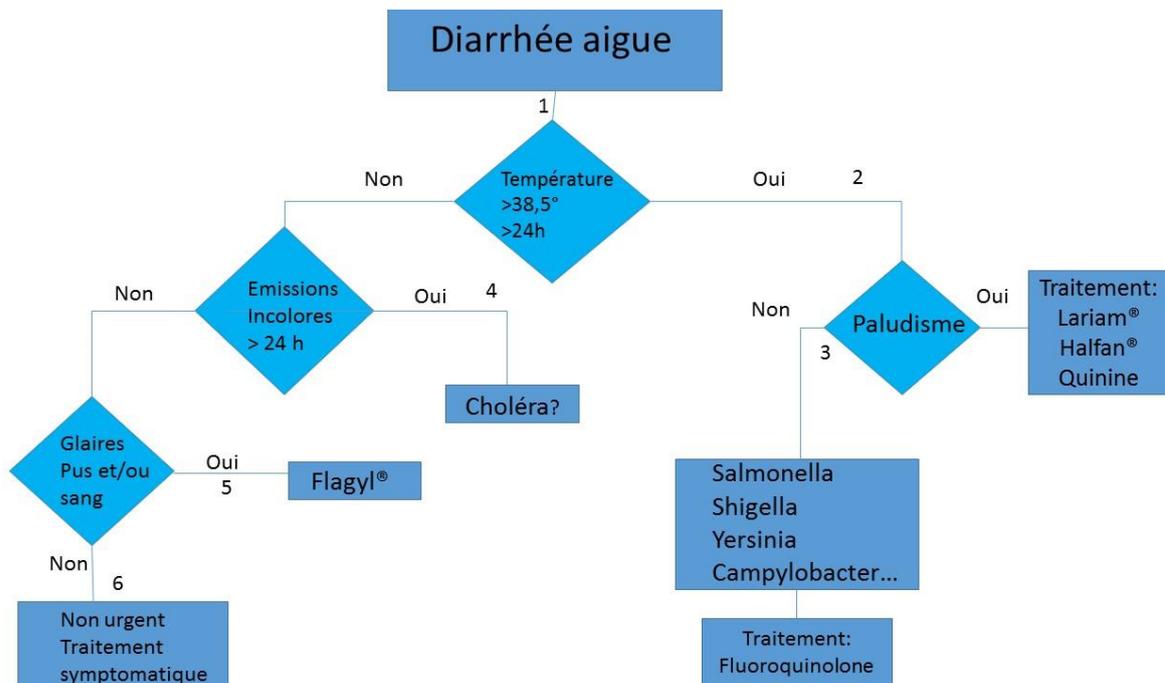


Figure 29. Arbre décisionnel de la prise en charge de la diarrhée (87).

La température corporelle est primordiale dans la prise en charge du patient diarrhéique. Toute fièvre lors d'un voyage en zone impaludée doit faire suspecter un possible cas de paludisme. Il est donc nécessaire d'administrer aux patients un traitement présomptif antipaludéen, en cas d'absence de services médicaux. Le traitement peut se composer de l'administration de 4 comprimés de Malarone® pendant trois jours, à défaut le Lariam® avec l'administration successive de 3 puis 2 et enfin 1 comprimé par prise, ou de l'Halfan avec la prise de 3 fois deux comprimés (chaque prise devant être espacée de 6 à 8 heures pour le Lariam® ou l'Halfan®).

Si le paludisme est exclu, le syndrome diarrhéique doit faire penser à une entéro bactérie invasive, sensibles aux fluoroquinolones ou à l'azithromycine dans la plupart des cas. Ce traitement antibiotique doit être poursuivi jusqu'à la consultation d'un médecin.

Par ailleurs l'apparition d'une décoloration des selles, associée à une diarrhée doit impérativement faire penser au choléra. Même s'il est probable qu'il ne s'agisse que d'une toxi-infection cholériforme staphylococcique, le transfert vers un hôpital est nécessaire.

Dans le cadre d'une diarrhée aapyrétique associée à une émission de pus et/ ou sang dans les selles, il est probable que la patient soit atteint d'une amibiase intestinale aigüe, traitée par Flagyl®(Métronidazole) à la posologie initiale de 1,5g/ j.

Enfin l'apparition de syndrome diarrhéique non associé à l'un des symptômes précédemment décrit (cas le plus fréquemment rencontré), n'est pas une urgence médicale ou thérapeutique. La diarrhée est très probablement due à une toxi infection à bactéries entérotoxigènes, ou virus, ou gardiase, ou encore à une simple intoxication alimentaire. Le traitement mis en œuvre se compose, dans la plupart des cas, de l'association d'un antidiarrhéique (type lopéramide ou racecadotril) et d'un antibiotique de la famille des quinolones ou des macrolides, tels que la ciprofloxacine, l'ofloxacine ou encore l'azithromycine, à la posologie 2 comprimés en une prise.

Il est préférable d'administrer du racecadotril au lopéramide. En effet, le lopéramide et un ralentisseur de transit, qui risque d'entraîner une macération des toxines, et de maintenir des germes dans la lumière intestinale. A la différence du lopéramide, le racecadotril est un anti-sécrétoire et peut être utilisé sans précautions particulières, il en est de même pour les médicaments absorbants tels que le Bedelix® ou le Smecta®.

Enfin depuis quelques années, de nombreuses spécialités ont vu le jour afin d'éviter toute turista ; ces médicaments sont principalement composés de probiotiques, permettant à l'état basal un rôle de flore barrière vis-à-vis des bactéries pathogènes.

3. Les personnes âgées

L'Age n'est pas un risque en soi. Un patient en bonne santé ne voit pas une majoration des risques pour sa santé du fait de son âge.

En revanche, la sensation de soif est altérée chez le sujet âgé, ce qui en soi peut engendrer des complications pour le voyageur qui ne s'hydrate pas suffisamment. Il est donc nécessaire de rappeler au patient de s'hydrater de façon suffisante malgré l'absence de sensation de soif. Ceci étant d'autant plus important pour un voyage dans un pays chaud et humide. Par ailleurs toute diarrhée aiguë chez un sujet âgé est à surveiller avec attention afin de limiter les risques d'une déshydratation.

De plus le sujet âgé pathologique nécessite une consultation médicale adaptée, où il sera rappelé les risques liés à :

- La compatibilité du voyage avec l'état de santé du patient (qu'il s'agisse de troubles cognitifs ou locomoteurs).
- Le risque d'aggravation de pathologies sous-jacentes telles que l'insuffisance cardiaque et respiratoire, le diabète, tel qu'il a pu être décrit dans la partie précédente.
- Le risque d'interactions médicamenteuses en cas de poly médication.

A signaler qu'une étude américaine rapportait qu'une infection au paludisme chez un patient de plus de 60 ans, présentait trois fois plus de risque de déclarer un paludisme cérébral et six fois plus d'y succomber, en raison du risque de déshydratation, de poly-médication et de pathologies chroniques. Compte tenu de ces éléments, il est donc primordial de rappeler les mesures élémentaires aux patients, lors de tout voyage en zone impaludée.

Conclusion

Le choix du paludisme c'est tout naturellement imposé à moi par sa présence récurrente à l'officine comme par sa grande médiatisation. Tant par les chiffres de l'OMS que par le décernement du 3^{ième} prix Nobel de santé pour cette pathologie. En effet le Dr Tu Youyou a été récompensé en 2015 pour sa découverte de l'antipaludique (l'artémisinine) extrait de l'armoise « *Artemisia annua* ».

L'objectif de ce manuscrit était d'analyser et de comparer l'ensemble des traitements chimioprophylactiques contre le paludisme, présents sur le marché Français.

Quant aux choix des molécules comparées, j'ai préféré me recentrer sur les traitements utilisés en prophylaxie au détriment des traitements curatifs de la pathologie. Ce choix émane d'une volonté de bien détailler les traitements et de recentrer l'ensemble sur la prophylaxie.

A l'issu de ce travail dont l'objectif était de comparer les traitements, on peut noter un changement dans les stratégies chimioprophylactique depuis l'arrivée du générique de la Malarone®. Effectivement la baisse du coût des traitements a en effet redistribué la répartition des volumes délivrés. Aujourd'hui on constate que l'association Atovaquone et Proguanil est le traitement de référence en terme de prophylaxie palustre, tant par son faible coût, que par sa tolérance très importante et sa facilité de prise.

Il est vrai qu'avant même de faire ce manuscrit je m'attendais à ce résultat sans appel ; l'ensemble des résultats recueillis que ce soit auprès de la CPAM ou encore des pharmacies à conforter le point de vu que j'avais de la stratégie thérapeutique, qui ne respectent en aucun cas les tableaux de stratégie thérapeutique enseigné dans les universités. Il est vrai qu'actuellement les praticiens se tournent presque systématiquement soit vers la Malarone® soit vers le Doxypalu®.

A l'issu de ce constat un problème se pose quant au choix de la stratégie thérapeutique à adopter lors d'un voyage en zone d'infestation avec résistance à la quinine. C'est pourquoi à l'issu du troisième chapitre j'ai essayé de construire un arbre décisionnel permettant d'aider les praticiens à faire ce choix. L'arbre construit est découpé en deux parties l'une prenant en compte les facteurs intrinsèques du patient tels que ses pathologies ou traitement et l'autre s'attachant plus à des facteurs extrinsèques du patient tel que le type de voyage envisagé.

Bien que le thème de la thèse soit les traitements prophylactiques contre le paludisme, il ne m'a pas été possible de me concentrer uniquement sur les traitements, c'est pourquoi le dernier chapitre de cette thèse est consacré à la prévention non médicamenteuse, ainsi qu'un ensemble de conseil au voyageur. Outre les conseils aux voyageurs concernant le paludisme, il va de soi qu'ils attendent un conseil général sur le

voyage et non pas uniquement recentré sur la pathologie palustre. C'est pourquoi le dernier chapitre, englobe un conseil global pour le patient, dont des conseils relatifs à diverses pathologies, qui interagiront potentiellement avec le traitement chimioprophylactique. Il m'a paru important de les rappeler afin de marquer l'attachement qui est le mien et celui de bien des pharmaciens, à conseiller non pas sur une pathologie donnée mais bien sur un contexte général, une situation, qui est le voyage dans le cas présent.

Tableau 3 Situation du paludisme et indication de la chimioprophylaxie selon les pays et territoires

Pays	Situation du paludisme 2010 : groupe de résistance (1)	Chimioprophylaxie (2)	Pays	Situation du paludisme 2010 : groupe de résistance (1)	Chimioprophylaxie (2)
Afghanistan	Groupe 3	- Chimioprophylaxie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3)	Burundi	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
Afrique du Sud	Nord-Est : groupe 3 Reste du pays : groupe 0	- Chimioprophylaxie	Caimans (îles)	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
Algérie	Zone de transmission sporadique	- Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour	Cambridge (tableau 4)	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
Angola	Groupe 3	- Chimioprophylaxie	Cameroun	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
Antigua et Barbuda	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Canada	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
Antilles néerlandaises	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Cap-Vert	Zone de transmission sporadique	- Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Arabie Saoudite	Sud, Ouest : groupe 3	- Chimioprophylaxie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3)	Chili	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
Argentine	Reste du pays : groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Chine (tableau 4)	Yunnan et Hainan : groupe 3 Nord-Est : groupe 1 Essentiellement Plasmodium vivax	- Chimioprophylaxie - Chimioprophylaxie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3)
Australie	Régions rurales du Nord-Ouest et frontière avec le Paraguay : groupe 1 Essentiellement Plasmodium vivax	- Chimioprophylaxie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3)	Colombie	Amazonie : groupe 3 ; Reste du pays : groupe 2	- Chimioprophylaxie - Chimioprophylaxie
Arménie	Reste du pays y compris les chutes d'Iguazu : groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Comores	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
Australie	Zone de transmission sporadique	- Pas de chimioprophylaxie	Congo	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
Azerbaïdjan	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Cook (îles)	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
Bahamas	Zone de transmission sporadique	- Pas de chimioprophylaxie	Corée du Nord	Zone de transmission sporadique	- Pas de chimioprophylaxie
Bangladesh	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Corée du Sud	Zone de transmission sporadique	- Pas de chimioprophylaxie
Barbade	Zone de transmission sporadique	- Pas de chimioprophylaxie	Costa Rica	Groupe 1 Essentiellement Plasmodium vivax	- Chimioprophylaxie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3) pour l'ensemble du pays
Belize	Grand Exuma : zone de transmission sporadique	- Pas de chimioprophylaxie	Côte d'Ivoire	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
Bélin	Reste du pays : groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Cuba	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
Bermudes	Dhaka : groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Djibouti	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
Bhoutan	Reste du pays : groupe 3	- Chimioprophylaxie	Dominique (île de la)	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
Bolivie	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Egypte	Zone de transmission sporadique	- Pas de chimioprophylaxie
Botswana	Groupe 3	- Chimioprophylaxie	Emirats Arabes Unis	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
Brazil	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Equateur (tableau 4)	Amazonie : groupe 3 Reste du pays : groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie - Chimioprophylaxie
Brunéi	Groupe 3	- Chimioprophylaxie	Erythrée	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
Burkina Faso	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Etats-Unis d'Amérique	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
	Groupe 3	- Chimioprophylaxie	Ethiopie	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
	Amazonie : groupe 3 Reste du pays : groupe 1, Essentiellement Plasmodium vivax	- Chimioprophylaxie - Chimioprophylaxie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3) pour l'ensemble du pays	Fédération de Russie	Zone de transmission sporadique	- Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
	Groupe 3	- Chimioprophylaxie	Fiji (îles)	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
	Amazonie : groupe 3 Reste du pays : groupe 1, Essentiellement Plasmodium vivax	- Chimioprophylaxie - Chimioprophylaxie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3)	Gabon	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Gambie	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
	Groupe 3	- Chimioprophylaxie	Géorgie	Zone de transmission sporadique (Sud-Est du pays)	- Pas de chimioprophylaxie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Ghana	Groupe 3	- Chimioprophylaxie
	Groupe 3	- Chimioprophylaxie	Grenade	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie
	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie	Guadeloupe	Groupe 0	- Pas de chimioprophylaxie

Tableau 3 (suite) Situation du paludisme et indication de la chimiothérapie selon les pays et territoires

Pays	Situation du paludisme 2010 : groupe de résistance (1)	Chimiothérapie (2)	Pays	Situation du paludisme 2010 : groupe de résistance (1)	Chimiothérapie (2)
Guam (île de)	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie	Macao	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie
Guatemala	Groupe 1 Essentiellement Plasmodium vivax	- Chimiothérapie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimiothérapie facultative (3) pour l'ensemble du pays - Chimiothérapie	Madagascar	Groupe 2	- Chimiothérapie
Guinée	Groupe 3	- Chimiothérapie	Malaisie cf. tableau 4	Zones urbaines et côtières : groupe 0 Reste du pays : groupe 3	- Pas de chimiothérapie - Chimiothérapie
Guinée-Bissau	Groupe 3	- Chimiothérapie	Malawi	Groupe 3	- Chimiothérapie
Guinée équatoriale	Groupe 3	- Chimiothérapie	Maldives (îles)	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie
Guyana	Groupe 3	- Chimiothérapie	Mal	Groupe 3	- Chimiothérapie
Guyane	Ruées frontalières : groupe 3 Zone côtière : groupe 0	- Chimiothérapie - Pas de chimiothérapie	Malouines (îles)	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie
Haiti	Groupe 1	- Chimiothérapie	Mariannes (îles)	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie
Hawaï	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie	Maroc	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie
Honduras	Groupe 1 Essentiellement Plasmodium vivax	- Chimiothérapie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimiothérapie facultative (3) pour l'ensemble du pays	Marshall (îles)	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie
Hong-Kong	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie	Martinique (île de la)	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie
Inde cf. tableau 4	Etats du nord-est : groupe 3 Reste du pays : groupe 2	- Chimiothérapie - Chimiothérapie	Maurice (île)	Zone de transmission sporadique	- Pas de chimiothérapie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Indonésie cf. tableau 4	Bali : groupe 0 Reste du pays : groupe 3	- Pas de chimiothérapie - Chimiothérapie	Mauritanie	Groupe 3	- Chimiothérapie
Iran	Sud-Est : groupe 3	- Chimiothérapie	Mayotte (île de)	Groupe 3	- Chimiothérapie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimiothérapie facultative (3)
Iraq	Zone rurale du Nord (provinces de Duhok, Erbil et Sulaimaniya) : groupe 1 Essentiellement Plasmodium vivax Reste du pays : groupe 0	- Chimiothérapie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimiothérapie facultative (3) - Chimiothérapie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimiothérapie facultative (3)	Mexique	Yucatan : groupe 1 Essentiellement Plasmodium vivax Reste du pays : groupe 0	- Chimiothérapie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimiothérapie facultative (3) - Pas de chimiothérapie
Israël	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie	Micronésie	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie
Jamaïque	Agglomération de Kingston : groupe 1 Reste du pays : groupe 0	- Chimiothérapie - Pas de chimiothérapie	Mongolie	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie
Japon	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie	Mozambique	Groupe 3	- Chimiothérapie
Jordanie	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie	Myanmar (ex-Birmanie) cf. tableau 4	Groupe 3	- Chimiothérapie
Kazakhstan	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie	Namibie	Groupe 3	- Chimiothérapie
Kenya	Groupe 3	- Chimiothérapie	Nauru (île)	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie
Kirghizistan	Zone de transmission sporadique	- Pas de chimiothérapie	Népal cf. tableau 4	Teraï : groupe 2 Reste du pays : groupe 0	- Chimiothérapie - Pas de chimiothérapie
Kiribati (îles)	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie	Nicaragua	Groupe 1 Essentiellement Plasmodium vivax	- Chimiothérapie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimiothérapie facultative (3)
Koweït	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie	Niger	Groupe 3	- Chimiothérapie
Laos	Groupe 3	- Chimiothérapie	Nigeria	Groupe 3	- Chimiothérapie
Lesotho	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie	Niue (île)	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie
Liban	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie	Nouvelle Calédonie	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie
Libéria	Groupe 3	- Chimiothérapie	Nouvelle Zélande	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie
Libye	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie	Oman	Zone de transmission sporadique	- Pas de chimiothérapie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
			Ouganda	Groupe 3	- Chimiothérapie
			Ouzbékistan	Zone de transmission sporadique	- Pas de chimiothérapie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
			Pakistan	Groupe 3	- Chimiothérapie

Tableau 3 (suite) Situation du paludisme et indication de la chimiothérapie selon les pays et territoires

Pays	Situation du paludisme 2010 : groupe de résistance (1)	Chimiothérapie (2)	Pays	Situation du paludisme 2010 : groupe de résistance (1)	Chimiothérapie (2)
Palau (île)	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie	Surinam	Groupe 3	- Chimiothérapie
Panama (tableau 4)	Ouest : groupe 1 Essentiellement <i>Plasmodium vivax</i> Est : groupe 3	- Chimiothérapie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimiothérapie facultative (3) - Chimiothérapie	Swaziland	Groupe 3	- Chimiothérapie
Papouasie-Nouvelle Guinée	Groupe 3	- Chimiothérapie	Syrie	Zone de transmission sporadique	- Pas de chimiothérapie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Pérou (île de)	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie	Tadjikistan	Groupe 2 Essentiellement <i>Plasmodium vivax</i>	- Chimiothérapie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimiothérapie facultative (3) - Pas de chimiothérapie
Paraguay	Est : groupe 1 ; Essentiellement du <i>Plasmodium vivax</i> Reste du pays : groupe 0	- Pas de chimiothérapie - Chimiothérapie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimiothérapie facultative (3) - Pas de chimiothérapie	Taiwan	Groupe 0	- Chimiothérapie
Pérou (tableau 4)	Amazonie (Loreto) : groupe 3 ; Reste du pays : groupe 1 Essentiellement <i>Plasmodium vivax</i>	- Chimiothérapie - Chimiothérapie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimiothérapie facultative (3)	Tanzanie	Groupe 3	- Chimiothérapie
Philippines (tableau 4)	Groupe 3	- Chimiothérapie	Tchad	Groupe 3	- Chimiothérapie
Polynésie française	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie	Thaïlande (tableau 4)	Régions frontalières avec le Cambodge et le Myanmar : groupe 3 Reste du pays : zones de transmission sporadique	- Chimiothérapie - Pas de chimiothérapie
Porto Rico	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie	Timor Leste	Groupe 3	- Chimiothérapie
Qatar	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie	Togo	Groupe 3	- Chimiothérapie
République dominicaine	Groupe 1	- Pas de chimiothérapie	Tonga (îles)	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie
République centrafricaine	Groupe 3	- Chimiothérapie	Trinité et Tobago (îles)	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie
République démocratique du Congo (ex-Zaïre)	Groupe 3	- Chimiothérapie	Tunisie	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie
Réunion (île de la)	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie	Turkmenistan	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie
Rwanda	Groupe 3	- Chimiothérapie	Turquie d'Europe	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie
Salvador (EI)	Groupe 1 Essentiellement <i>Plasmodium vivax</i>	- Chimiothérapie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimiothérapie facultative (3)	Turquie du Sud Est	Zone de transmission sporadique	- Pas de chimiothérapie - Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour
Saint-Barthélemy (île de)	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie	Tuvalu (îles)	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie
Sainte-Hélène (île de)	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie	Uruguay	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie
Sainte-Lucie (île de)	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie	Vanuatu (île de)	Groupe 3	- Chimiothérapie
Saint-Martin (île de)	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie	Venezuela (tableau 4)	Amazonie : groupe 3 Reste du pays : groupe 1	- Chimiothérapie - Chimiothérapie
Salomon (îles)	Groupe 3	- Chimiothérapie	Verges (îles)	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie
Samoa et Samoa occidentales (îles)	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie	Vietnam (tableau 4)	Bande côtière et des deltas : groupe 0 Reste du pays : Groupe 3	- Pas de chimiothérapie - Chimiothérapie
Sao Tomé et Príncipe	Groupe 3	- Chimiothérapie	Wallis et Futuna	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie
Sénégal	Groupe 3	- Chimiothérapie	Yémen	Île de Socatra : groupe 1 Reste du pays : groupe 3	- Chimiothérapie - Chimiothérapie
Seychelles (îles des)	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie	Zambie	Groupe 3	- Chimiothérapie
Sierra Leone	Groupe 3	- Chimiothérapie	Zimbabwe	Groupe 3	- Chimiothérapie
Singapour	Groupe 0	- Pas de chimiothérapie			
Somalie	Groupe 3	- Chimiothérapie			
Soudan	Groupe 3	- Chimiothérapie			
Sri Lanka	Groupe 2 Essentiellement <i>Plasmodium vivax</i>	- Chimiothérapie - Pour un séjour de moins de 7 jours : chimiothérapie facultative (3)			

(1) Certaines distinctions entre groupes 2 et 3 n'apparaissent pas dans les recommandations de l'OMS et du CDC. La classification OMS depuis 2005 définit quatre types de prévention du risque Paludisme (I, II, III, IV) en combinant le risque de paludisme et le niveau de chimiorésistance. Une correspondance schématisée entre la classification OMS et la classification française peut être établie ainsi :

- I = groupe 1, essentiellement *Plasmodium vivax*

- II = groupe 1

- III = groupe 2

- IV = groupe 3

(2) - Groupe 1 : chloroquine

- Groupe 2 : chloroquine-proguanil ou atovaquone-proguanil

- Groupe 3 : méfloquine ou atovaquone-proguanil ou doxycycline

(3) Dans ces régions, il est licite de ne pas prendre de chimiothérapie pour un séjour inférieur à sept jours à condition d'être en mesure dans les mois qui suivent le retour, de consulter en urgence en cas de fièvre.

Tableau 4 Pays pour lesquels la situation est complexe selon les régions
(d'après la liste des pays dans « OMS, Voyages internationaux et santé » : <http://www.who.int/ith/ITH2010countrylistfr.pdf>)

Pays	Situation paludisme /chimio prophylaxie
Cambodge	<ul style="list-style-type: none"> - Le risque de paludisme - dû principalement à <i>Pfalciparum</i> avec multirésistance dans les provinces du sud-ouest - existe toute l'année dans tout le pays, sauf à Phnom-Perh et aux alentours de Tonle Sapp - Risque négligeable dans la zone touristique d'Angkor Vatp - Prévention recommandée dans les zones à risque : groupe 3p
Chine	<ul style="list-style-type: none"> - Le risque de paludisme à <i>Pfalciparum</i> (résistant à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine), existe dans les provinces de Hainan et du Yunnanp - Risque limité de paludisme à <i>Pvixax</i> dans les provinces du sud et dans quelques provinces du centre, notamment Anhui, Henan, Hubei, Guizhou et Jiangsup - Le risque peut être plus élevé dans les zones de flambées localiséesp - Il n'y a pas de risque de paludisme dans les zones urbainesp - Prévention recommandée dans les zones à risque : groupe 1 (centre et sud), groupe 3 (Hainan et Yunnan)p
Equateur	<ul style="list-style-type: none"> - Le risque de paludisme - à <i>Pvixax</i> (88%) et à <i>Pfalciparum</i> (12%) - existe toute l'année au-dessous de 1 500 mp - Le risque de transmission est modéré dans les provinces côtièresp - Il n'y a aucun risque à Guayaquil, à Quito ni dans les villes de la région inter-andinep - Résistance de <i>Pfalciparum</i> à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signaléep - Prévention recommandée dans les zones à risque : groupe 3p
Inde	<ul style="list-style-type: none"> - Le risque de paludisme existe toute l'année dans tout le pays au-dessous de 2000 m, avec au total 40% à 50% des cas dus à <i>Pfalciparum</i> les autres étant dus à <i>Pvixax</i>p - Il n'y a aucune transmission dans certaines parties des États de Himachal Pradesh, Jammu, Cachemire et Sikkimp - Le risque de paludisme à <i>Pfalciparum</i> et de pharmacorésistance sont relativement plus élevés dans les États du nord-est, sur les îles d'Andaman et de Nicobar, dans les États de Chhatisgarh, de Goa, du Gujarat, du Jharkhand, du Karnataka (à l'exception de la ville de Bangalore), du Madhya Pradesh, du Maharashtra (à l'exception des villes de Nagpur, Nasik et Pune), de l'Orissa et du Bengale occidental (à l'exception de la ville de Calcutta)pRésistance de <i>Pfalciparum</i> à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signaléep - Prévention recommandée dans les zones à risque : groupe 2 (ensemble du pays au-dessous de 2000 m d'altitude) ; groupe 3 (zones à haut risque désignées nommément)p
Indonésie	<ul style="list-style-type: none"> - Le risque de paludisme existe toute l'année dans toutes les zones des cinq provinces orientales de Papouasie, de Papouasie occidentale, des Moluques, des Moluques du nord et du Nusa Tenggara orientalp - Dans les autres parties du pays, il y a un risque de paludisme dans certains districts (Kalimantan à Bornéo), sauf dans la municipalité de Jakarta, les grandes villes et les principales stations touristiques (Balip) - Résistance de <i>Pfalciparum</i> à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signaléep - Résistance de <i>Pvixax</i> à la chloroquine signaléep - Infection humaine à <i>Pknowlesi</i> signaléep - Prévention recommandée dans les zones à risque : groupe 3p
Malaisie	<ul style="list-style-type: none"> - Le risque de paludisme n'existe que dans des foyers limités de l'arrière-pays forestier, notamment le Sarawak et le Sabah à Bornéop - Les zones urbaines et côtières sont exemptes de paludisemp - Résistance de <i>Pfalciparum</i> à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signaléep - Infection humaine à <i>Pknowlesi</i> signaléep - Prévention recommandée dans les zones à risque : groupe 3p
Myanmar	<ul style="list-style-type: none"> - Le risque de paludisme - dû principalement à <i>Pfalciparum</i> - existe toute l'année au-dessous de 1000 m, sauf dans les principales zones urbaines de Yangon et Mandalayp - Le risque est le plus grand dans les zones rurales reculées des régions de collines boiséesp - Résistance de <i>Pfalciparum</i> à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signaléep - Résistance à la méfloquine signalée dans l'État de Kayin et dans la partie orientale de l'État de Shanp - Baisse de la sensibilité de <i>Pvixax</i> à la chloroquine signaléepInfection humaine à <i>Pknowlesi</i> signaléep - Prévention recommandée dans les zones à risque : groupe 3p
Népal	<ul style="list-style-type: none"> - Le risque de paludisme - dû principalement à <i>Pvixax</i> - existe toute l'année dans les zones rurales des 20 districts du Terai situés le long de la frontière avec l'Inde, avec des flambées occasionnelles de paludisme à <i>Pfalciparum</i> de juillet à octobrep - La transmission saisonnière de <i>Pvixax</i> a lieu dans 45 districts de l'intérieur du Terai et de la zone de collinesp - Résistance de <i>Pfalciparum</i> résistantes à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signaléep - Prévention recommandée dans les zones à risque : groupe 2p
Panama	<ul style="list-style-type: none"> - Un risque de paludisme - à <i>Pvixax</i> (97%) et à <i>Pfalciparum</i> (3%) - existe toute l'année dans les provinces situées le long de la côte atlantique, au nord-est et de la frontière avec la Colombie : Bocas del Toro, Colón, Darién, Ngobe Bugle, Panama et Veraguasp - Le risque de transmission est nul ou négligeable dans la ville de Panama, dans la zone du canal et dans les autres provincesp - Résistance de <i>Pfalciparum</i> à la chloroquine signalée dans les provinces de Darién et de San Blasp - Prévention recommandée dans les zones à risque : groupe 1 (côte Atlantique) ; groupe 3 (Darién, San Blas)p
Pérou	<ul style="list-style-type: none"> - Le risque de paludisme à <i>Pvixax</i> (85%) et à <i>Pfalciparum</i> (15%) existe toute l'année dans les zones rurales situées au-dessous de 2 000 m plus 23 districts les plus exposés sont concentrés dans les départements d'Ayacucho, Junín, Loreto, Madre de Dios et San MartínpQuatre-vingt dix-huit pour cent (98%) des cas à <i>Pfalciparum</i> sont enregistrés à Loreto, département situé en Amazonie qui abrite 18 des districts du pays où le risque est le plus grandp - Résistance à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signaléep - Prévention recommandée dans les zones à risques : groupe 1 (zones à <i>Pvixax</i>) ; groupe 3 (département de Loreto)p
Philippines	<ul style="list-style-type: none"> - Le risque de paludisme existe toute l'année dans les zones au-dessous de 600 m, sauf dans les 22 provinces d'Aklan, Albay, Benguet, Biliran, Bohol, Camiguin, Capiz, Catanduanes, Cavite, Cebu, Guimaras, Iloilo, Leyte nord, Leyte sud, Marinduque, Masbate, Samar est, Samar nord, Samar ouest, Siquijor, Sorsogon, Surigao del Norte et Manillep - On estime qu'il n'y a aucun risque dans les zones urbaines et les plainesp - Résistance de <i>Pfalciparum</i> à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signaléep - Infection humaine à <i>Pknowlesi</i> signalée dans la province de Palawp - Prévention recommandée dans les zones à risque : groupe 3p
Thaïlande	<ul style="list-style-type: none"> - Le risque de paludisme existe toute l'année dans les zones rurales, particulièrement en forêt et en montagne, dans tout le pays, surtout à proximité des frontières internationales, y compris dans les provinces les plus méridionalesp - Il n'y a pas de risque dans les villes (en particulier Bangkok, Chiang Mai et Pattaya), ni sur l'île de Samui et dans les principales stations touristiques de l'île de Phuketp - Une transmission sporadique existe dans d'autres endroits et d'autres îlep - Résistance de <i>Pfalciparum</i> à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signaléep - Résistance à la méfloquine et à la quinine signalée dans les zones bordant le Cambodge et le Myanmarp - Infection humaine à <i>Pknowlesi</i> signaléep - Prévention recommandée dans les zones à risque : transmission sporadique ou groupe 1 ; groupe 3 (zones forestières proches des frontières avec le Cambodge et le Myanmar)p
Venezuela	<ul style="list-style-type: none"> - Le risque de paludisme dû à <i>Pvixax</i> (81%) et à <i>Pfalciparum</i> (19%) est modéré à élevé toute l'année dans certaines zones rurales des États d'Amazonas, Bolívar, Delta Amacuro, Monagas et Sucrep - Le risque est faible dans les États d'Apure, Arzoategui, Táchira et Zulia p - Le risque de paludisme à <i>Pfalciparum</i> se limite essentiellement à des municipalités situées dans des zones de jungle des États d'Amazonas (Alto Orinoco, Atabapo, Atures, Autana, Manapiare, Rio Negro) et de Bolívar (Cedeño, Heres, Gran Sabana, Piar, Raúl Leóni, Rocío, Sifontes et Sucre)p - Résistance de <i>Pfalciparum</i> à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signaléep - Prévention recommandée dans les zones à risque : groupe 1 (zones à <i>Pvixax</i>) ; groupe 3 (zones à <i>Pfalciparum</i>)p
Vietnam	<ul style="list-style-type: none"> - Le risque de paludisme - dû principalement à <i>Pfalciparum</i> - existe dans tout le pays, sauf les centres urbains, le delta du fleuve Rouge, le delta du Mékong et les plaines côtières du centre du paysp - Les zones à haut risque sont les hauts plateaux au-dessous de 1 500 m au sud du 18^{ème} degré de latitude N, et notamment les quatre provinces principales de ces hauts plateaux, Dak Lak, Dak Nong, Gia Lai et Kon Tum, ainsi que la province de Binh Phuoc et les parties occidentales des provinces côtières de Quang Tri, Quang Nam, Ninh Thuan et Khanh Hoap - Résistance à la chloroquine, à la sulfadoxine-pyriméthamine et à la méfloquine signaléep - Prévention recommandée dans les zones à risque : groupe 3p

Agents photosensibilisants par voies systémique	
Psoralène (utilisé dans un but thérapeutique)	8-Méthoxypsoralène, 5-Méthoxypsoralène, Triméthylpsoralène
Produits fréquemment impliqués	Amiodarone Diurétique sulfamides (Furosémide, Buméthamide, Thiazidiques) Neuroleptiques phénothiaziniques (Chlorpromazine Prochlorpérazine, Prométhazine) Quinolones et Fluoroquinolones Sulfamides antibactériens et hypoglycémiants Tétracyclines
Produits plus rarement impliqués	Anticancéreux (Bléomycine, Dacarbazine, Dactinomycine, Fluoro-uracile, Flutamide, Méthotrexate, Vinblastine) Antidépresseurs imipramoiniques antihistaminique (Alimémazine, Cyproheptadine, Dimenhhydrinate, Diphenhydramine) Antihypertenseurs (Captopril, Diltiazem, Méthyl dopa, Minoxidil, Nifédipine) Antiinflammatoires non stéroïdiens Dérivés sulfhydrylés (D-penicillamine, Tiopronine, Pyritinol) Médicaments anti-infectieux (Chloroquine, Clofazimine, Dapsone, Flucytosine, Griséofulvine, Pyrazinamide, Quinine, Ribavirine, Rifabutine, Tiabendazole, Triméthoprime) Divers : Alprazolam, Amantadine, Carbamazépine, Carbimazole, Chlordiazépoxyde, Clofibrate et Fénofibrate Contraceptifs oraux Cyclamate (edulcorant sans sucre) Disopyramide, Halopéridol, Isotrétinoïne, Quinidine, Sel d'or, Trazodone, Triamtérène

Annexe 2. Les médicaments photosensibilisants administrés par voie systémique.

Agents photosensibilisants par contact

Psoralène (utilisé dans un but thérapeutique)	8-Méthoxypsoralène, 5-Méthoxypsoralène
Produits fréquemment impliqués	<p>Antiseptiques externe : (éosine, bleu de méthylène, bleu de toluidine), Salicylanides halogène et dérivés (Bithionol, Buclosamide, Hexachlorophène, Tri-bromo-salicylanides, Tétra-bromo-salicylanides, Tricloraban) ;</p> <p>Sulfamides ; Tétracycline.</p> <p>Produit de cosmétologies (Fluorescéine, fluoro-coumarines dont la 6-méthylcoumarine présent dans les parfums, crème à raser, écrans solaire (acide aminobenzoïques et esters de l'acide para amino benzoïque, avobenzone, Benzophénones, Cinnamates),</p> <p>Goudrons de houille ou Coaltar, Acridine, Anthracène, Naphtalène Phénanthrène</p> <p>Autres AINS, Benzydamides, Phénothiazines, Fluorouracile</p>
Produits plus rarement impliqués	<p>Anti acnéiques (Peroxyde de benzoyle Trétinoïne)</p> <p>Produit de cosmétologie : huiles essentielles (bergamote, bois de santal, cèdre, citron, citron vert, lavande, vanille).</p> <p>Quinine (présent dans les lotions capillaires)</p> <p>Formaldéhyde (benzocaine, Chlorhexidine)</p> <p>Diphenhydramine, Pyretione-zinc</p> <p>Métaux (cadmium, chrome, cobalt, nickel)</p> <p>Résines époxy</p>

Annexe 3. Liste des médicaments photosensibilisants par administration local.

Médicaments induisant une déshydratation et/ ou coups de chaleurs

Médicaments Provoquant des troubles de l'hydratation et ou électrolytique	Diurétique, en particulier les diurétiques de l'anse	
Médicaments susceptibles d'altérer la fonction rénale	<ul style="list-style-type: none"> - AINS (dont les salicylés, au-dessus de 500 mg), les AINS et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 - Les IEC - Les Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II - Sulfamide - Indinavir - Aliskirene - Anti-aldostérone - Tous les Médicaments néphrotique (aminoside, ciclosporine, Tacrolimus, produits de contraste iodés) 	
Médicaments ayant un profil cinétique pouvant être affecté par la déshydratation	<ul style="list-style-type: none"> - Le Sel de lithium - Les anti-arythmiques - Digoxine - Antiépileptiques - Biguanides et sulfamides hypoglycémiant - Statine et fibrate 	
Le premier jour est prolongé par un voyage vers l'ouest de plus de 6 fuseaux horaires	Au niveau central	Neuroleptiques Médicament sérotoninergiques (antidépresseurs imipraminiques, antidépresseurs inhibiteur de la recapture à la sérotonine, triptans, certain opiacés (dextrométorphane, Tramadol).
	Au niveau périphérique	Médicaments à propriété atropiniques Antidépresseurs imipraminiques Antihistaminique de première génération Antiparkinsoniens atropiniques Certains antispasmodiques en particulier ceux de la sphere urinaire Neuroleptiques Disopyramide Pisotifene Atropine Certain bronchodilatateur (salbutamol, tiotropium,...) Néfopam
		Vasoconstricteurs Agonistes et aminés sympathomimetiques
		Certains antimigreneux (dont les dérivés de l'ergot de seigle, triptans)
Par modification du métabolisme basal		Médicaments limitant l'augmentation du débit cardiaque Beta bloquant Diurétiques Hormone Thyroïdiennes

Annexe 4. Liste des médicaments induisant une déshydratation et ou des coups de chaleurs.

Références bibliographiques

1. **BEH.** Bulletin épidémiologique hebdomadaire / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 8 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>
2. **Centre National de Référence du Paludisme.** Rapport_activites_cnr_paludisme_2014.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2015]. Disponible sur: http://www.cnrpalu-france.org/docs/rapport_activites_cnr_paludisme_2014.pdf
3. **UNWTO (World Tourism Organization)** Annual Report 2014.pdf - unwto_annual_report_2014.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2015]. Disponible sur: http://dtxtq4w60xqpw.cloudfront.net/sites/all/files/pdf/unwto_annual_report_2014.pdf
4. **M. Danis, F. Legros, M. Thellier, E. Caumes.** Données actuelles sur le paludisme en France métropolitaine, 2002, *Med Trop* 62, 214- 218.
5. Campus cerimes Parasitologie.pdf. Association Française des Enseignants de Parasitologie et de Mycologie (Anofel) 2014.
6. **P. Lesprit.** Prévention du paludisme. Médecine Thérapeutique. 16 juill 2002; 8(3):108-114.
7. **C. Fouet.** Thèse de Doctorat Veterinaire. Polymorphisme chromosomique et adaptation à l'Aridite chez *Anopheles Gambiae* sensu stricto 2010. Disponible sur: <http://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=1326>.
8. **N. Moiroux.** Modélisation du risque d'exposition aux moustiques vecteurs de *Plasmodium spp.* dans un contexte de lutte anti-vectorielle [Internet]. 2012 [cité 8 oct 2015]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00812118/document>.
9. **J Mouchet.** Biodiversité du paludisme dans le monde 2004. [cité 8 oct 2015]. Disponible sur: https://books.google.fr/books/about/Biodiversit%C3%A9_du_paludisme_dans_le_monde.html?hl=fr&id=qz1cXrXTFpwC.
10. **M. Srour.** Novembre 2011 Culicoidea (Insecta: Diptera) | Teaching Biology [Internet]. [cité 28 oct 2015]. Disponible sur: <http://bioteaching.com/culicoidea-insecta-diptera/>
11. Le moustique Geocities [Internet]. [cité 28 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.geocities.ws/chantignole401/moust2.html>
12. **C. Locci.** Conseils aux voyageurs à l'officine V14.docx - document [Internet]. [cité 9 oct 2015]. Disponible sur: <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00626066/document>

13. **Institut Pasteur.** Paludisme - Symptômes, traitement et recherche paludisme [Internet]. [cité 7 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/paludisme>
14. **CDC.** Malaria [Internet]. [cité 9 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.cdc.gov/malaria/>
15. Prevention C-C for DC and. CDC - Malaria - About Malaria - Biology [Internet]. [cité 28 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.cdc.gov/malaria/about/biology/>
16. **ENS de Lyon.** Espaces et territoires du paludisme — Géoconfluences [Internet]. [cité 8 oct 2015]. Disponible sur: <http://geoconfluences.ens-lyon.fr/doc/transv/sante/SanteDoc.htm>
17. Monde Continents Carte | Continents Carte De Monde [Internet]. [cité 28 oct 2015]. Disponible sur: <http://fr.mapsofworld.com/world-continent-map.htm>
18. **A. Haug.** les génomes des moustiques décryptés. [cité 28 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/actu/d/sequencage-adn-lutte-paludisme-genomes-moustiques-decryptes-56309/>
19. **P. Bourée.** Aide-mémoire de Parasitologie, MÉDECINE SCIENCES FLAMMARION, 11/2008 (4ème édition)
20. **Université médicale virtuelle francophone. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL).** [cité 28 oct 2015]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/6.html>
21. **P. Aubry.** Paludisme Actualités 2014 [Internet]. [cité 9 oct 2015]. Disponible sur: <http://medecinetropicale.free.fr/cours/paludisme.pdf>
22. **M. VAUBOURDOLLE.** Infectiologie. Collection Le Moniteur de l'Internat 2013.
23. **INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale).** Neuropaludisme : des mécanismes de type allergique impliqués | Salle de presse | Press Room |. [cité 8 oct 2015]. Disponible sur: <http://presse-inserm.fr/neuropaludisme-des-mecanismes-de-type-allergique-impliques/13505/>
24. **OMS (Organisation Mondiale de la Santé).** La prise en charge du paludisme grave – guide pratique. Troisième édition - 9789242548525_fre.pdf [Internet]. [cité 28 oct 2015]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/87012/1/9789242548525_fre.pdf
25. **SPILF (société de Pathologie infectieuse de langue française).** Prise en charge et prévention du paludisme d importation à plasmodium falciparum - 6816.pdf [Internet]. [cité 9 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/6816.pdf>
26. Diagnostic du paludisme [Internet]. [cité 9 oct 2015]. Disponible sur: <http://documentation.ledamed.org/IMG/html/doc-10811.html>

27. **P. Ambroise-Thomas.** L'immunofluorescence dans la serologie du paludisme [Internet]. [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/65822/1/WHO_MAL_81.953_fre.pdf
28. **M-H Bessieres, S. Cassaing, A. Berry, R. Fabre, J-F Magnaval.** Service de Parasitologie-Mycologie CHU-Toulouse: Apport de la biologie moléculaire au diagnostic des parasitoses [Internet]. [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/2005/CT/ct9-3-bessieres.pdf#page=1&zoom=auto,17,-866>
29. Malaria-diagnosis-low-transmission-settings-sep2014-fr.pdf [Internet]. [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/malaria-diagnosis-low-transmission-settings-sep2014-fr.pdf>
30. **INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale):** Paludisme, une maladie parasitaire [Internet]. [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/paludisme>
31. **W. H. Wernsdorfer, Sir I. McGregor.** Malaria. Churchill livingstone.
32. **J-M. Doby.** Histoire de la thérapeutique antipaludique : Histoire du traitement du paludisme depuis l'Antiquité jusqu'à la préparation de la quinine, in Bull. Soc. Fr. Parasitologie, 10, 1992, fasc. 1992.
33. **INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale).** Histoire de la quinine dans la lutte contre le paludisme [Internet]. [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/dosbiodiv/index.php?pid=decouv_chapC_p3_c1&zoom_id=zoom_c1_4&savoir_id=savoir_c1_z4_1
34. Quinine — Wikipédia [Internet]. [cité 28 oct 2015]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Quinine>
35. **B. Antony Mooney, Panagiotis Keramidas.** ATOVAQUONE WITH A PARTICLE SIZE DIAMETER RANGE (D90) OF GREATER THAN 3 μ M. Disponible sur: <http://www.google.com/patents/EP2318350A1?cl=en>
36. **Prof. R. G. F. Leke, W F. Mbacham et Dr E. T. N. Tallah.** Guide pratique de lutte contre le paludisme. L'Harmattan.
37. **F. Laanacstre.** Médicaments des parasitoses et des mycoses. Expansion scientifique Française.
38. **LK. Basco, J Le Bras.** Molécules antipaludiques.1993, P. Deloron, Paris.
39. **Y. Landry, J-P. Gies.** Pharmacologie - 3e édition, Dunod, 4 Juin 2014, [Internet]. [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: https://books.google.fr/books/about/Pharmacologie_3e_%C3%A9dition.html?hl=fr&id=Wva8AwAAQBAJ

40. Noyau aromatique simple — Wikipédia [Internet]. [cité 28 oct 2015]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/wiki/Noyau_aromatique_simple
41. Quinoline Alkaloids [Internet]. [cité 28 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.epharmacognosy.com/2012/07/quinoline-alkaloids.html>
42. **D. Vital Durand, C. Le Jeune.** DOROSZ 2015. MALOINE, 09/2015 (35ème édition)
43. **M. Neuman.** Associations et interactions des anti-infectieux.
44. **A. Bryskier, M. T. Labro.** PALUDISME ET MEDICAMENTS. Arnette, 1988
45. **VIDAL.** La base de données de référence du médicament sur Univadis [Internet]. [cité 14 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed>
46. **Medicinal Chemical Structures:** Antimalarial Drugs; Mefloquine [Internet]. [cité 28 oct 2015]. Disponible sur: http://quod.lib.umich.edu/m/medchem1ic/x-288/mefloquine___tif
47. **A. Fletcher, R. Shepherd:** Brevet US6664397 - Use of (+)mefloquine for the treatment of malaria - Google Brevets [Internet]. [cité 28 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.google.com/patents/US6664397>
48. **U. S. National Library of Medicine.** Information NC for B, Medicine USNL of, Pike 8600 Rockville, Bethesda, MD20894, USA. chloroquine | C18H26ClN3 - PubChem [Internet]. [cité 28 oct 2015]. Disponible sur: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/chloroquine>
49. **A. Libaud.** Etude de l'acceptabilité et des modalités de mise à disposition d'une bithérapie antibiotique-antipaludique pré référence à usage communautaire, indiqué chez l'enfant fébrile dans un état grave en Guinée Bissau. Soutenu le 9 Novembre 2009.pdf.
50. **D. Filisetti, Pr L. Monassier, Faculté de Médecine de Strasbourg.** DCEM3-Antipaludéens .doc - DCEM3-Pharmaco_Chap16-Antipaludeens_2012.pdf. Disponible sur: http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap16-Antipaludeens_2012.pdf
51. **OMS: Unité du Paludisme, Division de la lutte contre les maladies tropicales:** WHO_MAL_98.1086_fre.pdf [Internet]. [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66214/1/WHO_MAL_98.1086_fre.pdf
52. **A. Sanner.** L'arthemisinine et ses derives: apports de la medecine traditionnelle chinoise dans la lutte contre le paludisme chimioresistant et perspectives contemporaines [Internet]. 2008. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED_T_2008_SANNER_ALEXANDRE.pdf
53. File:Artemisinin.svg - Wikimedia Commons [Internet]. [cité 28 oct 2015]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Artemisinin.svg>

54. Proguanil; Chloroguanide; Chlorguanid [Internet]. [cité 28 oct 2015]. Disponible sur: https://lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=proguanil&lang=1
55. Atovaquone, chemical structure, molecular formula, Reference Standards [Internet]. [cité 28 oct 2015]. Disponible sur: http://www.newdruginfo.com/pharmacopeia/usp28/v28230/usp28nf23s0_m6342.htm
56. Résultats Google Recherche d'images correspondant à <http://www.levurederizrouge.eu/wp-content/uploads/2014/04/co-enzyme-q10-chemical-structure.png> [Internet]. [cité 28 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.google.fr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fwww.levurederizrouge.eu%2Fwp-content%2Fuploads%2F2014%2F04%2Fco-enzyme-q10-chemical-structure.png&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww.levurederizrouge.eu%2Fcoenzyme-q10-et-levure-de-riz-rouge%2F&h=454&w=800&tbnid=NdwciLXyqUbU4M%3A&docid=XzuaAZBf4sq2rM&ei=j eMwVonbNsOvabirjugC&tbm=isch&iact=rc&uact=3&dur=543&page=1&start=0&ndsp=13&ved=0CCoQrQMwA2oVChMlydXP4bflyAIVw1caCh24IQMt>
57. **HAS (Haute Autorité de Santé)**. MALARONE Saisine avis 2 -CT 5310 - ct-5310_malarone_.pdf [Internet]. [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/ct-5310_malarone_.pdf
58. **ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament)**. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0226167.htm>
59. **HAS (Haute Autorité de Santé)**. DOXYPALU 50 et 100 mg comprimés.doc - ct020927.pdf [Internet]. [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct020927.pdf>
60. File:Tetracycline structure.svg - Wikimedia Commons [Internet]. [cité 28 oct 2015]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tetracycline_structure.svg
61. **S. Cotton**. Uppingham School, Rutland, DOXYCYCLINE - MOTM 2011 - HTML-only version [Internet]. [cité 28 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/doxycycline/doxyh.htm>
62. **Agence de la santé publique du Canada**. Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du Paludisme (Malaria) chez les voyageurs internationaux - 2009: Table des matières - [cité 9 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/09vol35/35s1/index-fra.php>
63. **Institut Pasteur Lille**. Vaccinations - Conseils aux voyageurs - Paludisme et autres maladies [Internet]. [cité 9 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.pasteur-lille.fr/vaccinations-voyages.php>
64. **V. Michaud, J. Turgeon**. les cytochromes P450 et leur role clinique [Internet]. [cité 9 oct 2015]. Disponible sur: <http://lemedecinduquebec.org/Media/74445/073-084Michaud0802.pdf>

65. **M. Tricaud.** Thèse paludisme et grossesse en France. Diagnostic, prise en charge, traitements [Internet]. [cité 9 oct 2015]. Disponible sur: <http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/fichiers/download/1e359c59-3702-41e5-bffe-a228fd14d35c>
66. **E. Antoine.** Thèse Consultation-du-voyageur-sain-ou-malade.pdf [Internet]. [cité 9 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.astrium.com/file/consultation-du-voyageur-sain-ou-malade.pdf>
67. **H. Chiasson, N. Beloin,** Antennae - Bulletin de la Société d'entomologie du Québec - Hiver 2007 - Article_14-1-Huiles_essentielles.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2015]. Disponible sur: http://199.202.204.10/antennae/archives/articles/Article_14-1-Huiles_essentielles.pdf
68. Médecine tropicale [Internet]. [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: <http://medecinetropicale.free.fr/spe/girard.htm>
69. **Institut Pasteur Lille.**

RECOMMANDATIONS_POUR_LES_PERSONNES_AGEES_ET_LES_PERSONNES_ATTEINTES_D_AFFECTIONS_CHRONIQUES.pdf [Internet]. [cité 9 oct 2015]. Disponible sur: http://www.pasteur-lille.fr/cpes/fiches_recommandations/RECOMMANDATIONS_POUR_LES_PERSONNES_AGEES_ET_LES_PERSONNES_ATTEINTES_D_AFFECTIONS_CHRONIQUES.pdf
70. **Institut Pasteur Lille.**

RECOMMANDATIONS_POUR_LES_PERSONNES_VIVANT_AVEC_LE_VIH_ET_LES_PERSONNES_IMMUNODEPRIMEES.pdf [Internet]. [cité 9 oct 2015]. Disponible sur: http://www.pasteur-lille.fr/cpes/fiches_recommandations/RECOMMANDATIONS_POUR_LES_PERSONNES_VIVANT_AVEC_LE_VIH_ET_LES_PERSONNES_IMMUNODEPRIMEES.pdf
71. **DGAC (Direction Générale de l'Aviation Civil).** PROJET-DIABETE.indd - diabete_aeroport.pdf [Internet]. [cité 9 oct 2015]. Disponible sur: http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/diabete_aeroport.pdf
72. **J-L. Bourrain, Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale).** 7-6_photoallergies.pdf [Internet]. [cité 9 oct 2015]. Disponible sur: http://hotep.lyon.inserm.fr/MEDICAMENTS/7-6_photoallergies.pdf
73. **Institut Pasteur Lille.** ASPECTS_ADMINISTRATIFS_LIES_AU_VOYAGE.pdf [Internet]. [cité 9 oct 2015]. Disponible sur: http://www.pasteur-lille.fr/cpes/fiches_recommandations/ASPECTS_ADMINISTRATIFS_LIES_AU_VOYAGE.pdf
74. Avion : nouvelles restrictions sur les bagages à main [Internet]. [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: <http://interetsprives.grouperf.com/article/0638/ms/intprims0638praavi01.html>

75. **Institut Pasteur Lille.** Recommandations par pays | Institut Pasteur [Internet]. [cité 14 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.pasteur.fr/fr/map>
76. **Institut Pasteur Lille.** TROUSSE_A_PHARMACIE.pdf [Internet]. [cité 9 oct 2015]. Disponible sur: http://www.pasteur-lille.fr/cpes/fiches_recommandations/TROUSSE_A_PHARMACIE.pdf
77. **Pr Lang.** Cours de Pharmacologie DFGSP2. 2012. UFR Sciences pharmaceutiques et biologiques, Nantes.
78. **Dr. O. Grovel.** Cours de Phytothérapie DFASP1. 2014. UFR Sciences pharmaceutiques et biologiques, Nantes.
79. **Chantal Ollier.** Le conseil en phytothérapie. avril 2011. Le Moniteur.
80. **Dr J-L. Masson.** L'homéopathie de A à Z. 2012.
81. **HAS (Haute Autorité de Santé).** FBUTS. Fiche_de_bon_usage_-_compression_medicale_en_prevention_de_la_thrombose_veineuse.pdf [Internet]. [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/fiche_de_bon_usage_-_compression_medicale_en_prevention_de_la_thrombose_veineuse.pdf
82. **P. Sève.** Thrombose veineuse et embolie pulmonaire-I-9-Q135 [Internet]. [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichier?ID_FICHER=1320397710646
83. **Institut Pasteur Lille.** MESURES_GENERALES_HYGIENE.pdf [Internet]. [cité 9 oct 2015]. Disponible sur: http://www.pasteur-lille.fr/cpes/fiches_recommandations/MESURES_GENERALES_HYGIENE.pdf
84. **Société Médecine Voyage.** Guide sur la prévention et la conduite à tenir en cas de diarrhée. [Internet]. Disponible sur: www.medecine-voyages.fr/download.php?id=285
85. **Dr. Briend-Godet Valerie.** Conduite à tenir devant une diarrhée au retour d'un voyage [Internet]. 2011 [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.actualites-therapeutiques.com/diapo/2011/10-V.%20Briend-Godet-diarrhee.pdf>
86. **CNRS - IRD - MNHN - Cemagref.** Missions-etranger_maladie-voyages.pdf Disponible sur: https://www.dgdr.cnrs.fr/drh/protect-soc/documents/missions-etranger_maladie-voyages.pdf
87. **P. Aubry.** 2009 (<http://medecinetropicale.free.fr>).

**Titre de thèse : Etat des lieux des traitements prophylactiques du Paludisme :
le point en 2015**

RESUME

L'intérêt des français pour les voyages en zone d'endémie palustre ne cesse d'augmenter d'année en année. Le pharmacien est l'un des acteurs du parcours de soins vers lequel le voyageur se tourne régulièrement pour un ensemble de conseils, généraux ou spécifiques au voyage. Par ailleurs, le pharmacien pour devoir d'analyser et d'être critique à l'égard des Prescriptions. En particulier, pour les prescriptions concernant la chimioprophylaxie palustre, il est nécessaire de prendre en compte différentes informations telles que la zone de voyage, la période de l'année, la présence de maladies sous-jacentes ou de traitements en cours ainsi que les éventuelles contre-indications. Ce travail aborde d'une manière générale les traitements chimioprophylactiques, pharmacologiques (mécanismes d'action, la pharmacodynamie, ainsi que les interactions et contre-indications).

Par ailleurs, afin de décrire l'état actuel des différents traitements chimioprophylactiques, nous présentons quelques données statistiques de la CPAM de Loire Atlantique, discutées par rapport aux données obtenues par l'intermédiaire d'un questionnaire réalisé auprès des pharmacies de la région. Afin de prendre en compte de façon holistique le voyageur se rendant dans une zone endémique pour le paludisme, la dernière partie de ce manuscrit s'intéresse aux conseils généraux de prévention

MOTS-CLES

Paludisme, Prévention, Lutte anivectorielle, Chimioprophylaxie.