



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale
par

Alice LECLERCQ BERNARD

Née le 4 Avril 1982 à Ollioules - 83

Élève de l'École du Val-de-Grâce, Paris

Ancienne Élève de l'École du Service de Santé des Armées de Lyon-Bron

Le Mercredi 16 Novembre 2011

CHIMIOPROPHYLAXIE DU PALUDISME CHEZ LA FEMME ENCEINTE, ALLAITANTE, LE NOUVEAU-NÉ ET LE NOURRISSON MÉTROPOLITAINS VOYAGEURS.

Revue de la littérature française et internationale – Propositions.

Examineurs de la Thèse :

Monsieur le Professeur Thierry MAY

Président du jury

Monsieur le Professeur Alain GÉRARD

Juge

Monsieur le Professeur Christian RABAUD

Juge

Monsieur le Professeur Francis RAPHAËL

Juge

Monsieur le Docteur Jean-Michel PUYHARDY

Directeur de thèse

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Asseseurs :

- 1er Cycle : Professeur Bruno CHENUÉL
- “Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales” :
M. Christophe NEMOS
- 2e Cycle : Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3e Cycle :
- “DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques” : Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
- “DES Spécialités Médecine Générale” : Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées : M. Walter BLONDEL
- Formation Continue : Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective : Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche : Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu : Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE - Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ
Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER
Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT – Michèle KESSLER
Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX
Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN
Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU
Jacques POUREL - Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND
René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ

Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT
Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Michel WAYOFF – Michel WEBER

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**
(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2ème sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3ème sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4ème sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT – Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI

3ème sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2ème sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

Chimioprophylaxie du paludisme chez la femme enceinte, allaitante, le nouveau-né et le nourrisson métropolitains voyageurs.

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI
Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY
Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1ère sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER

2ème sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3ème sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick
ROSSIGNOL

**49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1ère sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE – Professeur Luc TAILLANDIER

2ème sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

**50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1ère sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2ème sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3ème sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2ème sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT,
GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3ème sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : **BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS de MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : **MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2ème sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT

43ème Section : **BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

1ère sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2ème sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44ème Section : **BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

1ère sous-section : (*Bi chimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3ème sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : **MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

1ère sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46ème Section : **SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2ème sous-section : (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteur Isabelle THAON

3ème sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4ère sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

Chimio prophylaxie du paludisme chez la femme enceinte, allaitante, le nouveau-né et le nourrisson métropolitains voyageurs.

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2ème sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)

Docteur Lina BOLOTINE

3ème sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4ème sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3ème sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50ème Section : RHUMATOLOGIE

1ère sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

3ème sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

**1ère sous section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ;
addictologie)**

Docteur Laure JOLY

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE -
OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3ème sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5ème sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAITRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS –
Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER

66ème section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Francis RAPHAËL

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY
Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeur Simone GILGENKRANTZ
Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

- Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
- Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
- Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
- Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
- Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
- Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
- Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
- Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)
- Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*
- Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
- Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
- Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (U.S.A)
- Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
- Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
- Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
- Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

ÉCOLE DU VAL-DE-GRÂCE

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur Maurice VERGOS

Directeur de l'École du Val-de-Grâce

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Officier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Récompenses pour travaux scientifiques et techniques – échelon vermeil

Médaille d'honneur du Service de Santé des Armées

A Monsieur le Médecin Général Jean-Didier CAVALLO

Directeur adjoint de l'École du Val-de-Grâce

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Chevalier des Palmes Académiques

Récompenses pour travaux scientifiques et techniques – échelon argent

Médaille d'honneur du Service de Santé des Armées

HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMÉES LEGOUEST - METZ

Monsieur le Médecin Général Dominique FELTEN

Médecin Chef de l'Hôpital d'Instruction des Armées Legouest

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Médaille d'honneur du Service de Santé des Armées, échelon bronze

Récompense pour travaux scientifiques et techniques, échelon argent

Monsieur le Médecin en chef Jean-Paul PEREZ

Médecin Chef adjoint de l'Hôpital d'Instruction des Armées Legouest

Chevalier de la Légion d'Honneur

Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Médaille d'honneur du Service de Santé des Armées, échelon bronze

Récompense pour travaux scientifiques et techniques, échelon bronze

Monsieur le Médecin en chef Philippe REY

Professeur agrégé du Val de Grâce

Référent pédagogique de l'Hôpital d'Instruction des Armées Legouest

Chef de service de Maladies Digestives

Chevalier de la Légion d'Honneur

Chevalier des Palmes Académiques

Récompense pour travaux scientifiques et techniques, échelon bronze

Remerciements

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Thierry MAY

**Professeur des Universités- Praticien Hospitalier
Professeur à l'université de Nancy I Henri Poincaré
Chef de Service de Maladies Infectieuses et Tropicales**

*Vous nous avez fait un très grand honneur en acceptant de présider notre jury de thèse.
Nous vous remercions de votre confiance et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à
notre travail. Nous vous prions d'accepter l'expression de notre plus profond respect et le
témoignage de notre sincère reconnaissance.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Alain GÉRARD

**Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Professeur à l’université Nancy I Henri Poincaré
Chef de Service de Réanimation Médicale**

Nous vous remercions d’avoir accepté de siéger à notre jury de thèse et de l’intérêt que vous avez porté à notre travail. Nous vous prions d’accepter notre sincère reconnaissance et notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Christian RABAUD

**Professeur des Universités- Praticien Hospitalier
Professeur à l’université de Nancy I Henri Poincaré
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales**

Nous vous sommes reconnaissants de nous faire l’honneur d’apporter vos connaissances à la critique de notre travail. Nous vous prions d’accepter notre respectueuse considération.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Francis RAPHAËL

**Professeur associé de Médecine Générale
Assesseur du 3eme Cycle (DES de Médecine générale)**

Vous qui nous avez enseigné notre métier, votre présence parmi les membres du jury nous honore.

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous portez à ce travail en acceptant de juger notre thèse. Soyez assuré de l'expression de notre profond respect.

A NOTRE DIRECTEUR ET JUGE

Monsieur le Médecin en Chef Jean-Michel PUYHARDY

**Spécialiste des Hôpitaux des Armées
Chevalier de l'Ordre National du Mérite**

Nous avons particulièrement apprécié de travailler à vos côtés pendant ces trois années d'internat. Vos connaissances, votre précision dans le travail et votre pédagogie vous honorent.

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce sujet de thèse et d'accepter de diriger et d'encadrer ce travail. Nous vous remercions pour votre disponibilité, vos conseils précieux et votre soutien pendant la réalisation de cette thèse. Nous espérons avoir été à la hauteur de vos attentes. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre plus profond respect.

Nous souhaitons remercier vivement tous ceux qui ont aidé à réaliser ce travail :

- Le Centre Régional de Documentation scientifique et de Recherche Clinique de l'HIA Legouest et tout particulièrement Madame Barbara Andréani pour son aide précieuse. *Soyez assurée de tout notre respect et de notre profonde gratitude.*
- Le Service Commun de Documentation et la bibliothèque Santé-Brabois de l'Université Henri Poincaré de Nancy. *Veillez accepter nos sincères remerciements pour votre aide.*
- La Bibliothèque centrale du Service de Santé des Armées de l'École du Val-de-Grâce à Paris. *Nous souhaitons vous remercier pour votre aide précieuse.*
- L'Ordre des pharmaciens de Nancy, Madame le Docteur en Pharmacie Axelle LESCOAT MATHIS, Madame le Docteur en Pharmacie Leslie LEFEUVRE HUYNH, Madame le Docteur en Pharmacie Nathalie WEISSLINGER et Monsieur le Docteur en Pharmacie Olivier DE BISSCHOP. *Nous souhaitons vous exprimer notre sincère reconnaissance pour votre aide.*
- Monsieur le Docteur Patrick IMBERT, Chef du service de Pédiatrie de l'Hôpital d'Instruction des Armées Bégin. *Nous souhaitons vous exprimer notre profond respect et notre reconnaissance pour vos cours et vos conseils.*

À l'ensemble des médecins, internes et équipes paramédicales avec qui j'ai travaillé à l'Hôpital d'Instruction des Armées Legouest, au Centre Hospitalier Régional de Metz et dans les Centres Médicaux des Armées,

- Monsieur le Professeur Philippe REY, Médecin chef du service de Maladies Digestives de l'HIA Legouest,
- Monsieur le Professeur Bruno GRAFFIN, Médecin chef du service de Maladies Infectieuses et Maladies Tropicales de l'HIA Legouest,
- Monsieur le Docteur Christian GODREUIL, Médecin chef du service de Cardiologie de l'HIA Legouest,
- Monsieur le Docteur Henri LEHOT, Médecin chef du Service des Urgences de l'HIA Legouest,
- Monsieur le Docteur Tarik ABDELKRIM, Médecin adjoint du Service des Urgences de l'HIA Legouest,

- Monsieur le Docteur Jean-Marc DOT, Médecin adjoint de Pneumologie de l'HIA Desgenettes,
- Monsieur le Docteur Jean-Jacques CHAPUS, Médecin chef du service de Médecine Physique et Réadaptation de l'HIA Legouest,
- Monsieur le Docteur Gérard LAFAILLE, Médecin chef du Centre Médical des Armées de Metz,
- Madame le Docteur Céline BARAZA, Médecin adjoint du Centre Médical de la Base de Défense d'Evreux,
- Madame le Docteur Blandine CORBERAND, Médecin responsable de l'antenne médicale de la Base Aérienne de Metz,
- Monsieur le Docteur Eric MIOULET, Médecin responsable de l'antenne médicale de Gendarmerie de Metz-Queuleu,
- Madame le Docteur Karine CHATELAIN, Médecin du travail,
- Monsieur le Professeur Denis LAGAUCHE, Médecin chef de la clinique IRIS, SSR Saint Priest,
- Monsieur le Docteur Philippe LEMARIÉ, Praticien du service de gynécologie-obstétrique du CHR de Metz
- Madame le Docteur Marie-Laure ESZTO, Praticienne du service de gynécologie-obstétrique du CHR de Metz,
- Madame le Docteur Aline COMBES, Praticienne du service de gynécologie-obstétrique du CHR de Metz,
- Monsieur le Docteur François GALLON, Praticien du service de gynécologie-obstétrique de la clinique Claude Bernard à Metz,
- Madame Christelle GERBER-MONTAIGU, Sage-Femme libérale à Metz,

Chers collègues, chers confrères, chers amis, vous m'avez guidé avec bienveillance dans mon apprentissage de la médecine générale. Soyez toutes et tous remerciés pour votre accueil, votre sens clinique, votre pédagogie et votre envie de transmettre vos connaissances et votre métier.

Nous souhaitons remercier tout particulièrement pour leur aide et leur relecture attentive :

- Monsieur le Docteur Jean-Michel PUYHARDY,
- Madame le Docteur Pascale BRILLAT,
- Monsieur le Docteur Paul BERNARD,
- Madame Sylvie ROLIN,
- Madame Anne SPANHEIM.

À Paul,

Tu es à mes côtés depuis maintenant dix ans. Que de chemin parcouru, fiançailles, mariage, deux beaux enfants, et en parallèle nos études de médecine. Merci pour l'amour que tu me donnes au quotidien.

À Madeline et Pierre-Louis,

Vous êtes mes rayons de soleil et mes plus précieux trésors. Je vous aime plus que tout au monde.

À mes parents,

Votre amour, votre éducation et votre soutien m'ont aidé à grandir et m'ont construite. Je vous en suis reconnaissante et j'espère suivre vos pas dans l'éducation de mes enfants.

À mes grands-parents,

Vous êtes mes exemples. Je vous remercie pour votre bienveillance, sans vous je ne serais pas ce que je suis devenue.

À ma marraine,

Toi qui m'a aidée, guidée et m'a toujours soutenue. Je te remercie du fond du cœur. Tu es pour moi une deuxième mère.

À Anne, Tim et Romie,

Vous êtes dans mon cœur. J'ai trouvé en vous une sœur, un frère et une amitié sincère.

À Pascale et ma belle famille Brillat,

Vous êtes ma deuxième famille et je vous remercie pour m'avoir acceptée et toujours soutenue.

À Jean, Annie et ma belle famille Bernard,

Vous êtes également ma deuxième famille. Je vous remercie d'avoir été à notre écoute et à nos côtés.

À ma tante, mon oncle, et mes cousins Guillaume, Amélie et Annabelle,

Je vous remercie car vous avez toujours été là pour moi. Vous êtes également des exemples que j'essaye de suivre dans l'éducation des mes enfants. Guillaume, Amélie et Annabelle je suis fière de vous et de ce que vous êtes devenus.

À ma famille,

Même si les kilomètres nous séparent, je pense toujours bien à vous.

À mes amis et mes amis Santards,

Elodie, Laetitia, Aurore, Clémence, Aurélie, Laurence, Bruno, Vincent, Alphonse, Pierre-Etienne, Jonathan, Christelle, Raphaëlle, Hubert, Amandine, Sébastien, Jean, Lauriane, Julian, Christophe, Aurélien, Morgan, Valentin, Philippe, Damien, Géraldine, Anne, Ingrid, Gwladys, Julie, Davia, Florence, Emilie... Que de bons moments passés ensemble. Notre amitié s'est soudée dans la joie mais aussi dans l'adversité et les moments de doutes que ces années d'études nous ont procurés. Je ne vous oublierai jamais et j'espère que la vie, au hasard des mutations, nous permettra de nous revoir plus souvent.

À tous ceux qui m'ont précédée sur cette Terre,

Je vous porte dans mon cœur. Vous avez fait de moi ce que je suis. Je vous en serai éternellement reconnaissante.

Serment d’Hippocrate

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les Hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIÈRES

1 INTRODUCTION	32
2 MÉTHODOLOGIE	35
2.1 DEFINITION DES TERMES DU SUJET	35
2.2 MOTS-CLES.....	35
2.3 BASES DE DONNEES.....	37
2.4 SELECTION DES DONNEES	39
3 GÉNÉRALITÉS	40
3.1 DEFINITION DU PALUDISME ET HISTORIQUE	40
3.2 ENTOMOLOGIE	42
3.2.1 Cycle de vie des <i>Anopheles</i>	44
3.2.2 Technique de chasse de la femelle	45
3.2.3 Écologie.....	47
3.2.4 Cycle plasmodial au sein du vecteur	48
3.3 LES ESPECES PLASMODIALES	50
3.3.1 Particularités des espèces.....	50
3.3.2 Répartition géographique des espèces.....	51
4 ÉPIDÉMIOLOGIE DU PALUDISME	53
4.1 SUR LE PLAN MONDIAL	53
4.2 EN FRANCE METROPOLITAINE	56
4.2.1 Estimation du nombre de cas et tendances évolutives.....	56
4.2.2 Répartition des cas déclarés.....	58
4.2.3 Lieu présumé de contamination et espèce plasmodiale.....	58
4.2.4 Paludisme d'importation de la femme enceinte	59
4.2.5 Paludisme grave et létalité.....	60

4.3 EN FRANCE NON METROPOLITAINE.....	61
4.3.1 Les Antilles et La Réunion	61
4.3.2 La Guyane et Mayotte	61
5 RAPPEL SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME	63
5.1 CYCLE PLASMODIAL ET PHYSIOPATHOLOGIE HUMAINE	63
5.1.1 Cycle intra-hépatique.....	63
5.1.2 Cycle intra-érythrocytaire.....	63
5.1.3 Physiopathologie	66
5.2 TERRAINS PARTICULIERS	68
5.2.1 Femmes enceintes.....	68
5.2.1.1 Généralités.....	68
5.2.1.2 Risque anophélien	69
5.2.1.3 Conséquences pour la mère.....	69
5.2.1.4 Conséquences pour la grossesse.....	70
5.2.1.5 Différences zone stable/ zone instable	74
5.2.1.6 Différences <i>P.falciparum</i> / <i>P.vivax</i>	75
5.2.2 Nouveau-né et nourrisson.....	76
5.2.2.1 Paludisme congénital	76
5.2.2.2 Immunité et prémunition.....	77
5.2.2.3 Symptomatologie et critères OMS	79
6 CHIMIOPROPHYLAXIE DU PALUDISME.....	81
6.1 GENERALITES SUR LA CHIMIOPROPHYLAXIE	82
6.2 CHIMIOPROPHYLAXIE : CAS GENERAL	83
6.2.1 Recommandation françaises du BEH 2011	83
6.2.2 Zones de méfloquino-résistance	86
6.2.3 Autres résistances	86
6.2.4 Cas particuliers des séjours de durée inférieure à sept jours	87
6.2.5 Achat des médicaments	87
6.2.6 Recommandations de l'OMS	87
6.2.7 Différences avec les autres pays.....	88
6.2.7.1 Association chloroquine + proguanil	88
6.2.7.2 La primaquine	88

6.3 RECOMMANDATIONS POUR LES FEMMES ENCEINTES.....	90
6.3.1 Pharmacologie et grossesse	90
6.3.1.1 Calendrier du développement.....	91
6.3.1.2 Paramètres pharmacologiques pendant la grossesse	91
6.3.2 Chimio prophylaxie du paludisme et grossesse.....	92
6.3.2.1 La chloroquine	92
6.3.2.2 Le proguanil dans l'association chloroquine + proguanil.....	94
6.3.2.3 L'association atovaquone + proguanil	95
6.3.2.4 La méfloquine	97
6.3.2.5 La doxycycline	100
6.3.2.6 La primaquine	101
6.3.3 Synthèse pour la femme enceinte	102
6.4 RECOMMANDATIONS POUR LES FEMMES ALLAITANTES.....	105
6.4.1 Allaitement et pharmacologie.....	105
6.4.2 Chimio prophylaxie du paludisme et allaitement	107
6.4.2.1 La chloroquine	107
6.4.2.2 Le proguanil dans l'association chloroquine + proguanil.....	108
6.4.2.3 L'association atovaquone + proguanil.....	108
6.4.2.4 La méfloquine	109
6.4.2.5 La doxycycline	110
6.4.2.6 La primaquine	111
6.4.3 Synthèse pour l'allaitement maternel.....	111
6.5 RECOMMANDATIONS POUR LES NOUVEAU-NES ET LES NOURRISSONS	113
6.5.1 Particularités pour les nouveau-nés et nourrissons.....	113
6.5.1.1 Pharmacologie.....	113
6.5.1.2 Administration du médicament	113
6.5.2 Chimio prophylaxie du paludisme pour les nouveau-nés/nourrissons	114
6.5.2.1 La chloroquine	114
6.5.2.2 Association chloroquine + proguanil	118
6.5.2.3 Association atovaquone + proguanil	120
6.5.2.4 La méfloquine	123
6.5.2.5 La doxycycline	127
6.5.2.6 La primaquine	127
6.5.3 Synthèse pour les nouveau-nés et les nourrissons	129

7 PRÉVENTION DU PALUDISME : LUTTE ANTIVECTORIELLE 133

7.1 CLASSIFICATION DES METHODES DE LUTTE ANTIVECTORIELLE.....	133
7.2 PRESENTATION DES RECOMMANDATIONS FRANÇAISES.....	134
7.2.1 Port de vêtements longs, couvrants et imprégnés.....	135
7.2.2 Répulsifs cutanés.....	135
7.2.2.1 DEET.....	136
7.2.2.2 Autres molécules.....	137
7.2.2.3 Recommandations.....	138
7.2.2.4 Produits répulsifs cutanés commercialisés en France.....	139
7.2.3 Moustiquaires de lit.....	140
7.2.4 Mesures d'appoint.....	142
7.2.4.1 Insecticides d'ambiance.....	142
7.2.4.2 Climatisation.....	143
7.2.4.3 Autres moyens.....	143
7.3 RECOMMANDATIONS POUR LA FEMME ENCEINTE.....	144
7.3.1 Mesures physiques de PPAV.....	144
7.3.2 Répulsifs cutanés.....	145
7.3.2.1 DEET.....	145
7.3.2.2 Autres substances.....	145
7.3.2.3 Recommandations.....	146
7.4 RECOMMANDATIONS POUR LA FEMME ALLAITANTE.....	147
7.4.1 Répulsifs cutanés.....	147
7.4.2 Autres mesures de protection.....	147
7.5 RECOMMANDATIONS POUR LE NOUVEAU-NE ET LE NOURRISSON.....	148
7.5.1 Vêtements imprégnés.....	148
7.5.2 Répulsifs cutanés.....	148
7.5.3 Moustiquaire imprégnée.....	151
7.5.4 Conclusion des recommandations de protection personnelle antivectorielle chez le nouveau-né et le nourrisson.....	152

8 DISCUSSION..... 153

8.1 FEMME ENCEINTE.....	155
8.2 FEMME ALLAITANTE.....	156
8.3 NOUVEAU-NE ET NOURRISSON.....	157

8.4 PROTECTION PERSONNELLE ANTIVECTORIELLE	160
9 PROPOSITIONS EN TERME DE CHIMIOPROPHYLAXIE.....	162
9.1 PROPOSITIONS POUR LA FEMME ENCEINTE	162
9.2 PROPOSITIONS POUR LA FEMME ALLAITANTE.....	163
9.3 PROPOSITIONS POUR LE NOUVEAU-NE ET LE NOURRISSON	164
10 CONCLUSION	165
11 BIBLIOGRAPHIE	170
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	26
Liste des tableaux et schémas	28
Liste des abréviations.....	30

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure A -	<i>Anopheles albimanus</i> au cours d'un repas sanguin.	p 43
Figure B -	Distribution mondiale des Anophèles. CDC.	p 43
Figure C -	Le cycle biologique des anophèles. IRD.	p 45
Figure D -	Cycle plasmodial au sein du vecteur.	p 49
Figure E -	Répartition géographique mondiale de <i>P.falciparum</i> et de <i>P.vivax</i> en 2005.	p 52
Figure F -	Coupe histologique du cerveau montrant la séquestration des hématies parasitées dans les capillaires profonds cérébraux.	p 65
Figure G -	Cycle plasmodial chez l'Homme et l'anophèle. CDC.	p 65
Figure H -	Paludisme placentaire avec séquestration d'hématies parasitées dans les espaces intervilleux.	p 72
Figure I -	Carte des pays où le paludisme est endémique (hors continent Américain). CDC - <i>Yellow book</i> 2012.	p 84
Figure J -	Zones de méfloquino-résistance. CDC - <i>Yellow book</i> 2012.	p 86
Figure K -	Nivaquine® sirop 25 mg / 5 mL.	p 115
Figure L -	Nivaquine® sirop 25 mg / 5 mL – détail cuillère.	p 115
Figure M -	Nivaquine® 100 mg cp bi-sécable.	p 117
Figure N -	Nivaquine® 100 mg cp bi-sécable – détail.	p 117
Figure O -	Savarine® cp non sécable.	p 118
Figure P -	Savarine® cp non sécable – détail.	p 118
Figure Q -	Paludrine® cp bi-sécable.	p 119
Figure R -	Paludrine® cp bi-sécable – détail.	p 119
Figure S -	Malarone® (adulte) cp non sécable.	p 120

Figure T -	Malarone® (adulte) cp non sécable – détail.	p 120
Figure U -	Malarone® pédiatrique cp non sécable.	p 121
Figure V -	Malarone® pédiatrique cp non sécable - détail.	p 121
Figure W -	Exemple de massicot permettant de couper un comprimé de Malarone® en moitié ou en quart.	p 123
Figure X -	Lariam® 250 mg cp quadri-sécable.	p 124
Figure Y -	Lariam® 250 mg cp quadri-sécable – détail.	p 124
Figure Z -	« Tout le monde doit dormir sous la moustiquaire imprégnée, spécialement les femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans ». OMS.	p 144
Figure Z' -	« Personnes les plus vulnérables au paludisme ». OMS.	p 169

LISTE DES TABLEAUX ET SCHÉMAS

Tableau 1 - Cas confirmés de paludisme en Europe en 2008.	p 55
Tableau 2 - Estimation du nombre de cas de paludisme en France métropolitaine depuis 2001.	p 57
Tableau 3 - Évolution du nombre de cas notifiés et estimés de paludisme d'importation en France métropolitaine comparée au nombre de voyageurs en zone impaludée.	p 57
Tableau 4 - Type de surveillance des cas de paludisme dans le territoire français.	p 62
Tableau 5 - Critères OMS de paludisme grave d'importation de l'adulte en France métropolitaine.	p 67
Schéma 6 - Conséquences du paludisme pendant la grossesse. Selon G.Carles.	p 73
Schéma 7 - Relation entre le paludisme et l'hypotrophie à la naissance.	p 74
Tableau 8 - Précisions propres à la pédiatrie des critères de paludisme grave définis par l'OMS en 2000.	p 80
Tableau 9 - Classification française du BEH 2011 « Recommandations sanitaires pour les voyageurs » pour les zones de chloroquino-résistance.	p 83
Tableau 10 - Recommandations du BEH 2011 pour la chimioprophylaxie du paludisme (concernant la population adulte, sans grossesse et sans pathologie associée).	p 85
Tableau 11 - Classification et recommandations de l'OMS selon les zones à risque de paludisme (pour la population générale adulte, sans grossesse et sans pathologie associée).	p 87
Tableau 12 - Fiche d'identité pharmacologique de la chloroquine.	p 92
Tableau 13 - Fiche d'identité pharmacologique du chlorhydrate de proguanil.	p 94
Tableau 14 - Fiche d'identité pharmacologique de l'atovaquone.	p 95
Tableau 15 - Fiche d'identité pharmacologique de la méfloquine.	p 97
Tableau 16 - Fiche d'identité pharmacologique de la doxycycline (monohydrate).	p 100
Tableau 17 - Fiche d'identité pharmacologique de la primaquine.	p 101

Tableau 18 - Synthèse des recommandations françaises pour les femmes enceintes.	p 102
Tableau 19 - Synthèse des recommandations internationales pour les femmes enceintes.	p 103 et 104
Tableau 20 - Synthèse des recommandations françaises pour les femmes allaitantes.	p 111
Tableau 21 - Synthèse des recommandations internationales pour les femmes allaitantes.	p 112
Tableau 22 - Synthèse des recommandations françaises pour les nouveau-nés et les nourrissons.	p 129
Tableau 23 - Synthèse des recommandations internationales pour les nouveau-nés et les nourrissons.	p 130, 131 et 132
Tableau 24 - Concentrations jugées efficaces contre les anophèles, pour les adultes et enfants de plus de 12 ans.	p 138
Tableau 25 - Liste des produits biocides répulsifs corporels contenant les concentrations en substances actives jugées efficaces. Selon le BEH 2011.	p 140
Tableau 26 - Concentrations jugées efficaces contre les anophèles, pour les femmes enceintes.	p 146
Tableau 27 - Concentrations jugées efficaces contre les anophèles, pour les enfants de six mois à la marche.	p 149
Tableau 28 - Concentrations jugées efficaces contre les anophèles, pour les enfants de la marche à 24 mois.	p 149

LISTE DES ABRÉVIATIONS

A FSSaPS AMM	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé Autorisation de Mise sur le Marché
B EH BEH 2011	Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 17 mai 2011 / n°18-19 Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2011
C DC CNR-Paludisme CO ₂ cp CRAT	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> Centre National de Référence du Paludisme Dioxyde de carbone Comprimé Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
D DT DEET Da	Dichloro Diphenyl Trichloroethane N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide Dalton
E BM	<i>Evidence Based Medicine</i>
F iO ₂	Fraction inspirée en oxygène
G 6PD g	Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase Gramme
H AS h Hb Hb F HCSP HPA	Haute Autorité de la Santé Heure Hémoglobine Hémoglobine Fœtale Haut Conseil de la Santé Publique <i>Health Protection Agency</i>
I NVS INED Ig G IRD	Institut National de Veille Sanitaire Institut National des Études Démographiques Immunoglobuline G Institut de Recherche pour le Développement
J	Jour

kg	Kilogramme
L	Litre
L/P	Concentration Lait/ Concentration Plasma
LAV	Lutte antivectorielle
MeSH Terms	<i>Medical Subject Headings Terms</i>
MFIU	Mort Fœtale In Utero
mg	Milligramme
mg/J	Milligramme par jour
mg/kg	Milligramme par kilogramme
mm	Millimètre
mmHg	Millimètre de mercure
mn	Minute
NaTHNaC	<i>National Travel Health Network and Center</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAS	Pression Artérielle Systolique
PaO ₂	Pression partielle en oxygène dans le sang artériel
PM	Poids Moléculaire
PPAV	Protection personnelle antivectorielle
RCIU	Retard de Croissance Intra Utérin
SA	Semaines d'Aménorrhées
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu
SFP	Société Française de Parasitologie
SMV	Société de Médecine des Voyages
SpO ₂	Saturation périphérique en oxygène
SUDOC	Système Universitaire de Documentation
T_{NF-α}	<i>Tumor Necrosis Factor-α</i>

1 INTRODUCTION

Le paludisme est une maladie parasitaire à transmission vectorielle, endémique sous les tropiques et potentiellement mortelle. Ainsi en 2008, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que 247 millions de cas de paludisme sont survenus, dont un million de décès (principalement des enfants vivants en Afrique) (1). Les populations les plus à risque sont clairement établies : il s'agit des femmes enceintes, des enfants et des personnes immunodéprimées.

Les pays, où le paludisme est endémique, sont visités par plus de 125 millions de voyageurs internationaux par an (2). Ces voyageurs n'ont pas acquis d'immunité vis-à-vis du paludisme et sont également à risque élevé de paludisme grave et de décès. Lorsque les voyageurs sont des femmes enceintes ou des nouveau-nés ou nourrissons, les risques de morbidité et de mortalité liés au paludisme sont cumulés.

Du fait de son Histoire avec l'Afrique, la France est le pays européen qui recense le plus de cas notifiés de paludisme d'importation. En France métropolitaine, les chiffres du Centre National de Référence du paludisme (CNR-Paludisme) rapportaient 2 200 cas déclarés de paludisme d'importation pour l'année 2009, dont 53 nourrissons et 50 femmes enceintes (3). Sur les 53 nourrissons, huit ont présenté un paludisme grave soit 15,1%, contre 7% de paludisme grave chez les adultes de 15 à 59 ans. Parmi les 50 femmes enceintes, quatre ont développé un accès grave soit 8%. Au total sept décès ont été rapportés en 2009 (dans la population adulte seulement). On remarque que le CNR-Paludisme estime que le nombre de cas réel est de 3991 en 2009, ce qui sous estime probablement le nombre de cas chez les nourrissons et les femmes enceintes.

Dans un contexte d'accroissement constant du nombre de voyageurs (3), et de saturation des consultations spécialisées de médecine des voyages, c'est tout naturellement vers le médecin de soins primaires que se tournent la plupart des voyageurs. Ils désirent obtenir une information sur les maladies transmissibles sous les tropiques, et nous sommes amenés à les conseiller sur le paludisme et à leur prescrire une prophylaxie adaptée.

Dans le cas général de l'adulte, sain, sans grossesse, sans pathologie, cela ne pose pas de difficultés majeures. Mais il a toujours été délicat de prescrire aux femmes enceintes, allaitantes ou aux nouveau-nés et nourrissons. Les recommandations de bonne pratique clinique sont limitées car il y a un manque d'études et de données pertinentes. La certitude de l'innocuité des moyens de prévention n'a pas été véritablement prouvée pour ces populations.

En France, les recommandations sanitaires pour les voyageurs sont éditées chaque année dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) (4). Elles sont le résultat du travail de groupe d'experts qualifiés en médecine des voyages et maladies d'importation. Les recommandations concernant la femme enceinte, la femme allaitante, le nouveau-né et le nourrisson voyageurs présentent des incertitudes et des lacunes (une prophylaxie hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le nouveau-né/nourrisson est recommandée, les conseils pour la mère allaitante n'y sont pas évoqués).

Cela pose des difficultés en pratique courante de conseil aux voyageurs : malgré ce manque d'information scientifique, il faut tout de même protéger la femme enceinte et le nouveau-né/nourrisson car on sait que ce sont des populations à haut risque vis à vis du paludisme et à risque de décès. De plus, il ne faut pas sous-traiter une mère sous prétexte qu'elle allaite. Ainsi, nous nous sommes intéressés aux recommandations publiées dans les autres pays pour ces groupes de population.

Nous avons donc décidé de réaliser cette thèse, dans le but de proposer une synthèse de ce qu'il est possible de prescrire en matière de chimioprophylaxie du paludisme chez la femme enceinte ou allaitante, le nouveau-né et le nourrisson métropolitains voyageurs. Nous nous focaliserons uniquement sur ces populations à risques que nous venons de citer. De plus nous nous intéresserons aux femmes allaitantes qui accompagnent leur nouveau né ou nourrisson.

La partie thérapeutique curative du paludisme ne sera pas abordée. La lutte antivectorielle, hors champs de ce travail, sera citée à travers les recommandations françaises, car elle est indissociable de la chimioprophylaxie antipaludique.

Nous allons essayer d'apporter, par une revue de la littérature et des recommandations internationales, une information claire présentant la balance bénéfique/risque pour la prévention du paludisme chez ces populations. Nous proposons en résultat de ce travail de

réaliser une synthèse des recommandations pour ces groupes particulièrement à risque, ceci afin de leur prescrire une prophylaxie adaptée et leur permettre un séjour sans danger lié au paludisme (même si la scène scientifique internationale s'accorde à dire qu'il vaut mieux reporter ou renoncer au voyage pour ces groupes à risque majeur en terme de morbidité et mortalité).

2 MÉTHODOLOGIE

2.1 Définition des termes du sujet

Même si les termes du sujet sont connus des médecins, des professions médicales et paramédicales, nous les avons définis à l'aide du dictionnaire des termes de médecine Garnier-Delamare et de l'encyclopédie Larousse Médical.

Ainsi, le paludisme est une maladie parasitaire provoquée par un hématozoaire du genre *Plasmodium*, inoculée par la piqûre de moustiques femelles appartenant à diverses variétés d'*Anopheles*.

La chimioprophylaxie est définie comme l'usage préventif de médicament anti-infectieux.

La prévention est l'ensemble des mesures destinées à éviter l'apparition de maladies.

La grossesse est l'état de la femme enceinte commençant à partir de la fécondation et se terminant avec l'accouchement.

Le terme nouveau-né désigne l'enfant de la naissance à 28 jours de vie.

Le nourrisson est l'enfant de 29 jours à deux ans de vie.

L'allaitement est le mode d'alimentation lacté du nourrisson par du lait de femme ou du lait animal naturel ou préparé industriellement. Pour notre sujet, nous ne parlerons que de l'allaitement maternel, qui est l'alimentation lactée d'un nouveau-né ou nourrisson par du lait de femme.

Le voyageur métropolitain, pour notre sujet, est défini comme une personne habitant la métropole et se déplaçant hors de son lieu habituel de résidence, en l'occurrence vers une zone où sévit le paludisme.

2.2 Mots-clés

Nous avons déterminé les mots-clés français se rapportant au sujet de notre thèse: « prévention, chimioprophylaxie, paludisme, grossesse, allaitement, nouveau-né, nourrisson, enfant, voyage, voyageur, moustique ».

Nous avons traduit ensuite les mots-clés français en anglais, car l'anglais est la langue scientifique de référence, à l'aide du dictionnaire médical français-anglais disponible en ligne à l'adresse suivante : <http://dictionnaire.reverso.net/medical-francais-anglais/> « *preventing, chemoprophylaxis, malaria, pregnant, pregnancy, breastfeeding, new-born, infant, childhood, child, travel, traveler* ».

Puis nous avons traduit les mots-clés en espagnol à l'aide du dictionnaire en ligne <http://dictionnaire.reverso.net/francais-espagnol/> « *prevención, profilaxis, paludismo, malaria, gestación, embarazo, lactancia, recién nacido, infantil, niño, viaje, viajero* ». L'espagnol est une langue parlée dans le monde tropical en Amérique Centrale et du Sud hispanophone, zones où sévit le paludisme.

Les mots-clés anglais sont présents sur l'outil *Medical Subject Headings Terms* (MeSH Terms) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>). Cependant, les mots-clés français et espagnol ne sont pas référencés dans l'outil MeSH Terms, mais sont utilisables via les autres bases de données décrites ci-après.

Les recherches ont été menées de Mars 2010 à Août 2011 en langue française, anglaise et espagnole.

Les mots-clés ont été utilisés ensemble selon diverses associations et selon la syntaxe adaptée avec les opérateurs booléens « et », « ou », « un des termes », « tous les termes » de telle façon : « prévention paludisme grossesse », « prévention paludisme allaitement », « prévention paludisme nouveau-né » et « prévention paludisme nourrisson » et de la même manière avec le mot-clé « chimioprophylaxie » à la place de « prévention ». Nous avons également utilisé les associations de mots-clés suivants : « prévention paludisme grossesse moustique », « prévention paludisme nouveau-né moustique », « prévention paludisme nourrisson moustique » et « prévention paludisme allaitement moustique ». Puis nous avons fait de même en remplaçant « moustique » par « voyage, voyageur ».

L'association des mots-clés en anglais a été identique en utilisant systématiquement « *pregnant* » avec « *pregnancy* », « *child* » avec « *childhood* » et « *travel* » avec « *traveler* » : « *malaria* » AND [« *pregnancy* » OR « *pregnant* »] AND [« *preventing* » OR « *chemoprophylaxis* »] AND [« *travel* » OR « *traveler* »], « *preventing malaria pregnancy* » « *preventing malaria pregnant* », « *preventing malaria breastfeeding* ». Puis nous avons utilisé « *new-born* » ou « *infant* » ou « *child* » ou « *childhood* » ainsi, « *preventing malaria*

child » et de même en remplaçant le mot « *preventing* » par « *chemoprophylaxis* » selon les mêmes associations.

En espagnol, nous avons procédé de façon identique en associant « *paludismo* » et « *malaria* » systématiquement, ainsi que les mots clés « *gestación* » et « *embarazo* », et « *viaje* » avec « *viajero* » comme suit: « *prevención paludismo malaria gestación embarazo viaje* », « *prevención paludismo malaria lactancia viaje* » et pour l'enfant en utilisant « *recién nacido* » ou « *infantil* » ou « *niño* », « *prevención paludismo malaria niño viaje* ». Et de même, nous avons fait la recherche en remplaçant le terme « *prevención* » par « *profilaxis* ».

Dans un second temps, après lecture des recommandations françaises et internationales et pour plus de précision pour notre étude, nous avons recherché des études sur les molécules conseillées en prévention du paludisme pour les voyageurs. Nous avons utilisé les mots-clés suivants, correspondant au nom des médicaments selon la dénomination commune internationale: « chloroquine », « proguanil », « méfloquine » en langue française ou « *mefloquine* » en langue anglaise, « atovaquone », « doxycycline » et « primaquine » en les associant aux mots-clés utilisés précédemment des façons suivantes :

« chloroquine, grossesse », « chloroquine, allaitement », « chloroquine, nouveau-né », « chloroquine, nourrisson » et en langue anglaise ainsi : « *chloroquine, pregnancy* », « *chloroquine, pregnant* », « *chloroquine, breast-feeding* », « *chloroquine, new-born child* », « *chloroquine, infant* », « *chloroquine, child* » ou « *chloroquine, childhood* ».

De la même façon nous avons poursuivi les recherches, en remplaçant dans les associations de mots-clés décrites ci-dessus, le mot-clé « chloroquine » par « proguanil, puis par « méfloquine » en langue française ou « *mefloquine* » en langue anglaise, puis par « atovaquone », « doxycycline » et enfin par « primaquine ».

2.3 Bases de données

Afin de trouver les articles scientifiques, les ouvrages, la littérature grise se rapportant à notre sujet, nous avons interrogé les sites scientifiques :

- L'outil MeSH Terms (*Medical Subject Headings* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>),
- La base PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>),

- La Cochrane library (<http://www.thecochranelibrary.com>),
- EM consulte (<http://www.em-consulte.com>)
- Le Système Universitaire de Documentation (SUDOC) (<http://corail.sudoc.abes.fr/>).

Les documents des instances ou organismes nationaux et internationaux ci-dessous ont été consultés pour les données épidémiologiques et prophylactiques sur le paludisme, via leur site Internet:

- L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) <http://www.who.int/fr/index.html> et <http://www.who.int/ith/fr/>
- La Haute Autorité de la Santé (HAS) <http://www.has-sante.fr/>
- L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) <http://www.afssaps.fr/>
- L'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) <http://www.invs.sante.fr/> dont le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) <http://www.invs.sante.fr/beh/>
- Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) <http://www.lecrat.org/>
- La banque de données française multidisciplinaire Pascal <http://www.refdoc.fr/>
- Le Centre National de Référence du Paludisme (CNR-Paludisme) <http://www.imea.fr/imea-recherche/imea-rba-chimiosenspalu.php>
- L'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) <http://www.ird.fr>
- Le *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) <http://www.cdc.gov/>, <http://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-2012-home.htm>, <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/Default.htm> et <http://phil.cdc.gov/phil/home.asp>
- L'Institut de Médecine Tropicale et des Voyages d'Anvers (Belgique) <http://www.itg.be/itg/GeneralSite/Default.aspx?WPID=31&MIID=333&L=F>
- L'Agence de la Santé Publique du Canada <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/09vol35/35s1/index-fra.php>
- La *National Travel Health Network and Center* (NaTHNaC) et la *Health Protection Agency* (HPA) du Royaume-Uni : <http://www.nathnac.org/pro/factsheets/malariaproph.htm> <http://www.hpa.org.uk/Publications/InfectiousDiseases/TravelHealth/0701MalariapreventionfortravellersfromtheUK/>
- La Société de Médecine des Voyages (SMV) <http://www.medecine-voyages.fr/index.php5>

De plus, nous avons approfondi nos recherches en analysant la bibliographie de chaque article ou document sélectionné, puis en prenant connaissance de ces articles, considérés utiles pour notre sujet.

Nous avons également optimisé les recherches en demandant des exemples de thèses de médecine (par la consultation du SUDOC) et des articles à la bibliothèque universitaire de la faculté de médecine Henri Poincaré de Nancy, à la bibliothèque de l'Ecole du Val-de-Grâce et au Centre Régional de Documentation scientifique et de Recherche Clinique (CRéDoRC) de l'Hôpital d'Instruction des Armées Legouest.

Nous avons également consulté les livres et revues suivant :

- Parasitologie Mycologie Association Française des Enseignants de Parasitologie 7eme édition.
- Le dictionnaire Vidal année 2011.
- Le Guide des médicaments anti-infectieux lors de la grossesse et de l'allaitement A. Berrebi, C. Damase-Michel, E. Elefant. Doin Éditeur – 2003.

2.4 Sélection des données

Les articles trouvés ont été lus dans leur intégralité.

Les articles ont été sélectionnés selon l'année de parution du plus récent au plus ancien dans un premier temps. Les recommandations sur la prévention du paludisme sont régulièrement actualisées, ainsi les données chimioprophylactiques les plus récentes ont été préférées.

Nous avons évalué la pertinence des articles et documents concernant le sujet de notre thèse.

Les articles non pertinents ont été éliminés, car ils ne répondaient pas à notre population cible (femme enceinte, allaitante et nouveau-né/nourrisson), ou bien présentaient des données trop anciennes concernant le sujet. Lorsque les articles parlaient uniquement du traitement curatif ou du traitement préventif intermittent du paludisme, ils ont été éliminés car ils ne répondaient pas à notre sujet sur la chimioprophylaxie chez le voyageur. Par contre, comme les études concernant les voyageurs étaient peu nombreuses, nous avons également analysé les études réalisées sur les populations vivant dans les zones où le paludisme sévit.

3 GÉNÉRALITÉS

Les connaissances historiques, entomologiques et parasitologiques sont les bases préalables indispensables à la connaissance du paludisme ainsi qu'à sa prévention.

3.1 Définition du paludisme et historique

Le paludisme (du latin *palus* = marais) ou malaria (de l'italien *mal'aria* = mauvais air) est une parasitose causée par un hématozoaire du genre *Plasmodium*, propagée par la piqûre de certaines espèces de moustiques femelles du genre *Anopheles* (5).

Cinq espèces de *Plasmodium* sont impliquées en pathologie humaine : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi*. La forme la plus grave du paludisme est causée par *Plasmodium falciparum* responsable de la majorité des décès.

Il existe, de façon exceptionnelle, des cas de transmission de paludisme par voie materno-fœtale, transfusionnelle, post greffe ou partage de seringue (6).

Le paludisme touche les animaux homéothermes, dont l'Homme, depuis des milliers d'années et eut un impact majeur sur la survie de l'espèce humaine dès le début de l'agriculture il y a 10 000 ans environ. La maladie était présente dans des endroits du monde où elle est inconnue maintenant, comme en Europe et en Amérique du Nord. En Europe, *Plasmodium vivax* a sévit jusqu'en 1958 dans les polders de Belgique et des Pays-Bas (7). L'épidémie la plus septentrionale connue date de 1861 dans la ville d'Haparanda en Suède (65° de latitude nord) (8).

En France métropolitaine, le paludisme n'a disparu que récemment et a sévi de façon endémique limitée jusqu'en 1960 (6) dans les régions du marais poitevin, du golfe du Morbihan, en Corse et en Camargue. L'avant-dernier cas de paludisme autochtone signalé en Corse, date de 1973. On note que, même si le paludisme autochtone a maintenant disparu de ces régions, les vecteurs y sont toujours bien présents (9), perpétuant ainsi le risque de transmission, comme ce fut le cas en 2006 dans la région de Porto en Corse (avec un cas de paludisme autochtone à *P.vivax* vraisemblablement due au vecteur *Anopheles labranchiae*

après importation du *Plasmodium* par un voyageur provenant de Madagascar) (10). Il en est de même en Europe, notamment en Espagne en Octobre 2010, avec un cas autochtone à *P.vivax* (11) dont la source n'a pas été élucidée, et plus récemment en Grèce, avec six cas de paludisme autochtone à *P.vivax* entre Juin et Juillet 2011 (12).

L'ère thérapeutique (5, 7) débute deux siècles avant Jésus-Christ : les chinois utilisent déjà le *qing hao* comme antipyrétique, il s'agit d'une plante médicinale connue sous le nom d'*Artemisia annua* ou armoise annuelle. En 1630, Don Francisco Lopez apprend des indiens du Pérou les vertus curatives de l'écorce de quinquina et ce sont, en 1820, les chimistes français J.Pelletier et J.Caventou qui en isoleront l'alcaloïde actif: la quinine.

En 1880, Alphonse Laveran, médecin militaire français à Constantine en Algérie, met en évidence l'agent pathogène dans le sang au sein des globules rouges. Découverte qui lui vaudra le Prix Nobel de médecine en 1907. De 1895 à 1897, la transmission du paludisme par des moustiques du genre *Anopheles* est soupçonnée par le britannique Sir R.Ross, et est confirmée par l'italien G.B.Grassi en 1898.

Dans les années 1920 et 1930, les progrès thérapeutiques reprennent avec la découverte des premiers antimalariques de synthèse dérivés des aminoquinoléines dont la chloroquine, prélude à la mise au point de toute une série d'antipaludiques.

Les propriétés des insecticides de contact à effet rémanent (Dichloro Diphényl Trichloro-éthane DDT) sont établies en 1939 et largement utilisées dès la fin de la seconde guerre mondiale dans la lutte antivectorielle.

Le paludisme est l'infection parasitaire la plus fréquente et est un véritable problème sanitaire (voire économique) sur le plan mondial. En 1955, l'OMS a lancé un programme mondial d'éradication du paludisme. Ce programme a été un succès dans les régions de paludisme instable, où le niveau de transmission était faible. Mais il a malheureusement échoué dans les régions de forte endémie palustre, et notamment en Afrique intertropicale. La situation est devenue préoccupante face à la découverte de souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la chloroquine, ainsi que face à la résistance des moustiques aux insecticides. Devant son demi échec, l'OMS a mis fin à la campagne d'éradication moins de vingt ans plus tard, au profit d'un programme de lutte visant à contenir les effets néfastes du paludisme, plutôt qu'à l'éradiquer (1, 13).

Pour l'avenir, la recherche s'oriente de plus en plus vers l'élaboration d'un vaccin contre le paludisme, mais se heurte à de nombreuses difficultés (14). En revanche, les connaissances sur l'immunité en zone d'endémie nous ont permis de savoir qu'une prémunition naturelle au paludisme est acquise en zone d'endémie élevée. Il existe un transfert d'anticorps maternels des mères prémunies vers leurs nouveau-nés. Et grâce à ces données, l'espoir vaccinal est permis.

3.2 Entomologie

Les *Anopheles* femelles sont les moustiques vecteurs et hôtes définitifs du parasite *Plasmodium* responsable du paludisme.

Le genre *Anopheles* appartient au règne animal, embranchement des arthropodes, classe des insectes, ordre des diptères, sous ordre des *Nematocera*, famille des *Culicidae* et sous famille des *Anophelinae* (9).

Actuellement 484 espèces d'anophèles sont identifiées, mais seulement une soixantaine d'entre elles sont vectrices du paludisme à l'être humain, le principal vecteur en cause étant *Anopheles gambiae* sur le continent africain, où il cohabite avec *A.funestus* et *A.arabiensis* (9).

Les anophèles ont une répartition quasiment mondiale. Il existe :

- des zones d'endémie palustre,
- des zones non impaludées avec anophèles (anophélisme sans paludisme) en Europe et Amérique du Nord,
- et quelques zones non impaludées et sans anophèles : des zones polaires (nord du Canada, Alaska, nord de la Sibérie, Groenland, Islande et Antarctique), des îles du Pacifique central (les îles de la Polynésie française) ou du Pacifique occidental (Nouvelle-Calédonie), quelques îles isolées de l'Atlantique (Sainte-Hélène, Açores, Madère), des îles de l'océan Indien (Seychelles, Rodrigues, Kerguelen) (9, 13). La liste n'est pas exhaustive.



Figure A - *Anopheles albimanus* au cours d'un repas sanguin.

James Gathany – CDC – 2005.

http://phil.cdc.gov/PHIL_Images/7861/7861.tif

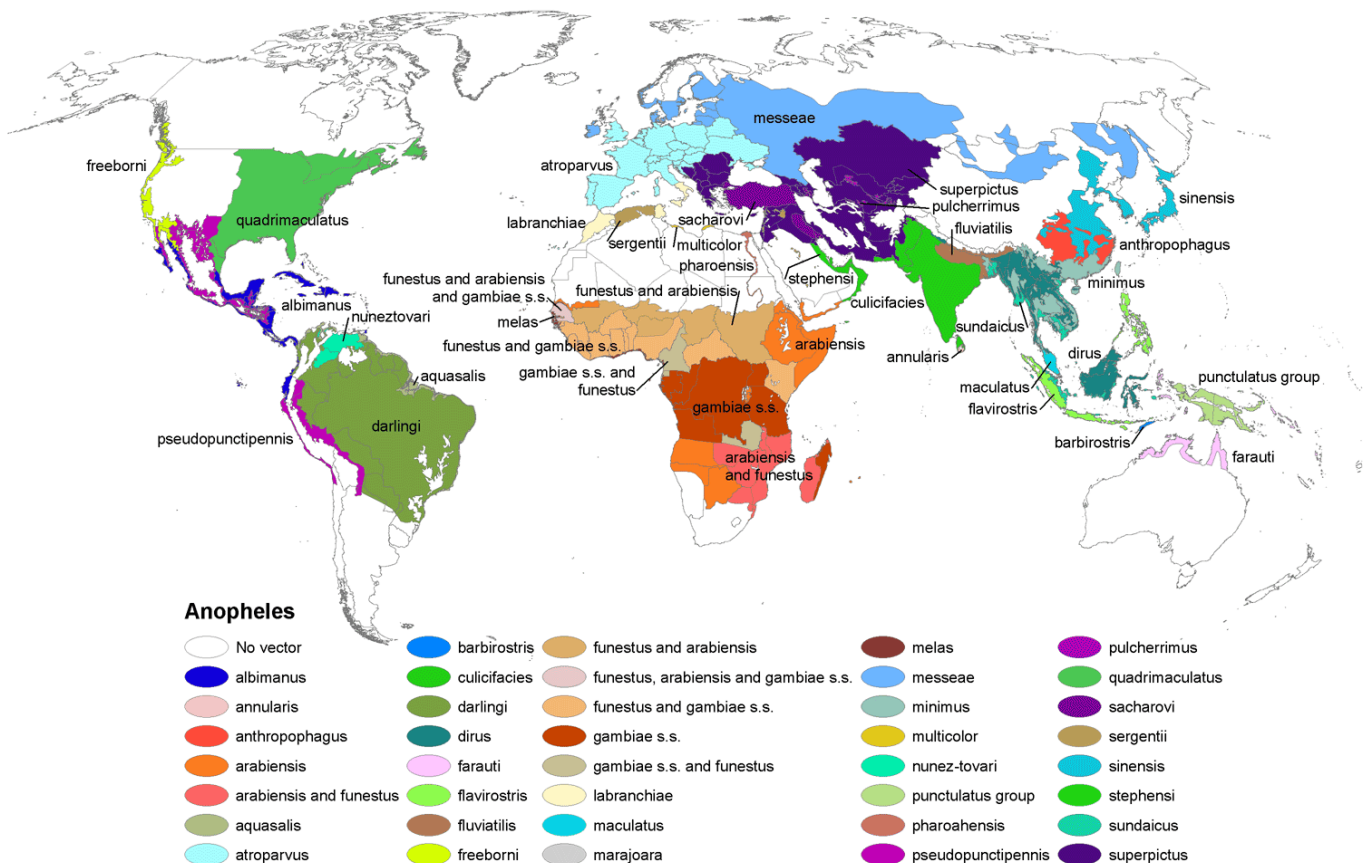


Figure B - Distribution mondiale des Anophèles. CDC.

<http://www.cdc.gov/malaria/about/biology/mosquitoes/index.html>

3.2.1 Cycle de vie des *Anopheles*

Ce cycle varie en durée selon l'espèce, mais surtout selon les conditions extérieures de température ambiante, d'hygrométrie et de pluviométrie. Les *Anopheles* passent par quatre stades dans leur cycle de vie : le stade zygotique, le stade larvaire, le stade pupaire et le stade imagal (adulte). Les trois premiers stades se déroulent en milieu aquatique et durent entre une et cinq semaines. L'eau doit être relativement propre (faiblement polluée et plus ou moins boueuse ou vaseuse selon les espèces), elle doit être quasi-stagnante et subsister au moins une quinzaine de jours (à noter que certaines espèces pondent dans une eau légèrement courante) (5, 9, 13). Toujours selon les espèces, les gîtes sont ensoleillés ou ombragés. Le stade adulte se déroule en milieu aérien.

- **Stade zygotique** : la femelle adulte pond entre 50 et 300 œufs directement sur l'eau. Les œufs possèdent des flotteurs latéraux. Ils sont peu résistants à la sécheresse, et éclosent en deux à trois jours en climat tropical et en deux à trois semaines en climat tempéré.
- **Stade larvaire** : les larves se maintiennent parallèles à la surface de l'eau afin de respirer grâce à leurs stigmates situés sur l'avant dernier segment abdominal. Elles s'alimentent d'algues, de bactéries et d'autres microorganismes juste sous la surface de l'eau. Leur pigmentation externe se confond avec leur milieu de vie. La larve se transforme par trois mues de croissance (exuviations), passant d'environ un millimètre (mm) à 5-8 mm. La durée du phénomène varie avec la température ambiante, le minimum est de cinq jours.
- **Stade pupaire** : il s'agit du stade le plus critique pour la survie de l'anophèle car la puppe ou nymphe est exposée aux variations de conditions climatiques et aux prédateurs sans possibilité de réaction. La puppe ressemble à une virgule vue latéralement : la tête et le thorax sont fusionnés et l'abdomen courbé vers le bas. La nymphe ne se nourrit plus mais doit venir fréquemment à la surface de l'eau pour respirer. Après quelques jours la capsule enveloppant la puppe se rompt et l'imago émerge.

- **Stade imagal** : l'adulte possède un corps constitué de trois sections : la tête, le thorax et l'abdomen. La durée de vie est d'une semaine pour le mâle et jusqu'à un mois, voire plus chez la femelle. Tous deux se nourrissent de nectar et de jus de plante afin de puiser l'énergie nécessaire au vol. Les femelles doivent prendre en plus un repas sanguin (voire deux ou trois si elles sont nullipares) afin de permettre à leurs œufs de se développer. La copulation a lieu 24 à 48 heures après l'émergence de l'adulte, dans une position dite en opposition.

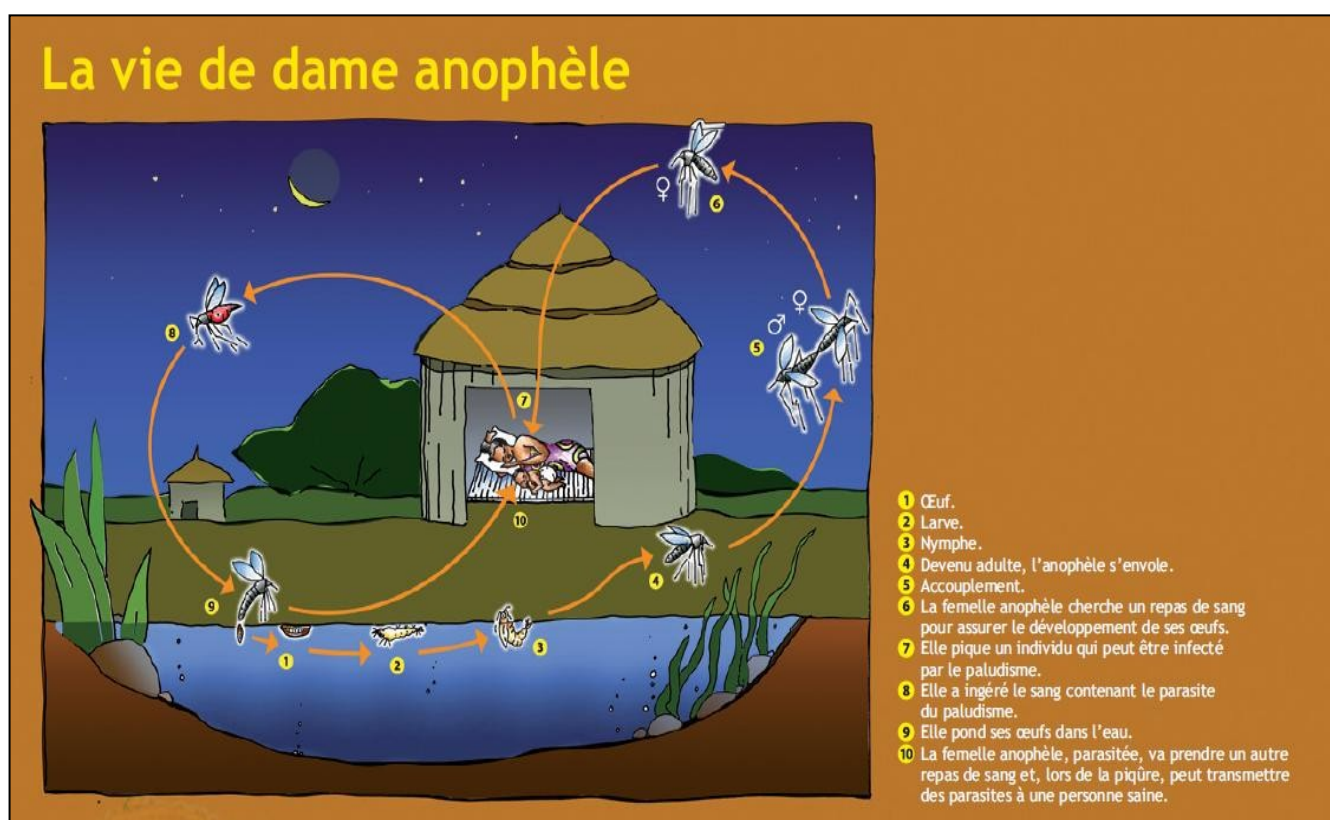


Figure C - Le cycle biologique des anophèles. IRD.
<http://www.ird.fr/la-mediathèque/expositions/expositions-disponibles-en-pret/vaincre-le-paludisme-un-defi-pour-la-recherche>

3.2.2 Technique de chasse de la femelle

La copulation terminée, les femelles partent dès le crépuscule en quête d'un repas sanguin, et chassent toute la nuit jusqu'à l'avoir trouvé. Le sang est ingéré en deux à trois minutes, la quantité varie d'un à 2,5 microlitres. La piqûre est réputée indolore.

La femelle pique en moyenne entre 23 heures et cinq heures du matin, mais le risque de piqûre existe du coucher au lever du soleil.

Le comportement de l'anophèle vis-à-vis des sujets humains est caractérisé par trois couples de termes :

- *Selon le choix de l'hôte*, Homme ou animal, sur lequel est pris le repas de sang, la femelle est dite anthropophile ou zoophile.
- *Selon le lieu de l'alimentation*, la femelle est dite endophage si le repas est pris à l'intérieur des maisons, ou exophage s'il est pris à l'extérieur.
- *Selon le comportement après le repas de sang* (phase post-prandiale), la femelle est dite endophile si elle reste dans la maison au cours de la deuxième phase du cycle (cycle dit gonotrophique entre deux repas sanguins), ou exophile si elle en sort rapidement.

Ainsi, *A.gambiae* est majoritairement anthropophile, endophage et endophile (9).

L'insecte effectue un vol silencieux en zigzag à la recherche de stimuli attractifs, il passe à la phase de vol orienté vers une cible après la perception de certains signaux.

- Les femelles anophèles sont attirées par le dioxyde de carbone (CO₂) expiré, par la température corporelle, par la transpiration et par des kairomones spécifiques variant d'un individu à l'autre (15). Des études montrent notamment, que les moustiques sont significativement plus attirés par les femmes enceintes que par les autres femmes, suggérant le rôle hormonal (16) et l'augmentation de la production de CO₂ pendant la grossesse.

- De plus, *A. gambiae* a une préférence pour les pieds et les chevilles : cette avidité est la conséquence d'une combinaison de température cutanée, de sécrétions des glandes sudoripares et des particularités de la microflore cutanée locale (15).

- La vision intervient également dans l'activation et l'orientation des moustiques. Ceux-ci perçoivent certains objets à une distance de l'ordre de cinq à vingt mètres. Ils sont sensibles aux ultraviolets et à certaines couleurs, ils sont attirés particulièrement par le bleu, le rouge et le noir, et repoussés par le blanc ou le jaune (9).

3.2.3 Écologie

Plusieurs facteurs environnementaux influencent la survie et le comportement des anophèles, en particulier la température, le taux d'humidité, l'altitude et les comportements humains. Chaque espèce a ses propres exigences écologiques.

Le paludisme se transmet de façon optimale lorsque la moyenne de température jour/nuit se situe autour de 24-25°C. Au contraire, l'efficacité de propagation du paludisme est réduite si la moyenne jour/nuit est inférieure à 20°C (cela affecte directement la durée du cycle du parasite au sein du moustique) ou si la moyenne jour/nuit dépasse 33°C (13).

Les conditions climatiques locales, particulièrement l'humidité, changent le comportement piqueur ou de repos des anophèles. La pluviométrie modifie temporairement les gîtes d'eau douce ou d'eau saumâtre stagnante autour des habitations et favorise ou non la pullulation des anophèles, et donc la transmission du paludisme. En l'absence de pluie, les larves ne survivent pas, et inversement, en cas de pluies trop fortes, les gîtes larvaires sont lessivés.

Le paludisme n'est généralement pas transmis au dessus de 1 500 mètres en Afrique et 2 500 mètres en Amérique ou en Asie (4). Mais occasionnellement, au cours d'étés particulièrement chauds, des épidémies de paludisme de haute altitude peuvent être observées.

Les facteurs humains modifient clairement la densité en moustiques (13).

Les gîtes d'eau stagnante créés artificiellement, sont autant de sites de pontes potentiels (rizières, cultures maraîchères, canaux et canalisations, berges, barrages, gouttières, puits non recouverts, citernes non fermées, ornières sur les pistes...).

La modification des préférences trophiques de certaines espèces d'anophèles par des facteurs humains « au profit » d'autres cibles peut provoquer des épidémies : par exemple, lors de la grande famine en Russie en 1921 et de l'abattage du bétail, les espèces *A.messeae* et *A.maculipennis* habituellement zoophiles se sont attaquées à l'espèce humaine et ont provoqué une épidémie majeure touchant 9 millions de personnes par an (9). Inversement, lorsque les maisons sont traitées par insecticides, certaines espèces, comme *A.arabiensis*, préférentiellement anthropophiles changent de préférence trophique et s'orientent alors vers le bétail (9).

En fonction des zones géographiques, le paludisme est dit endémique ou « paludisme stable » (selon Mc Donald), quand il survient de façon permanente, c'est à dire toute l'année car les conditions écologiques lui sont très favorables. C'est le cas en zone de forêt dégradée d'Afrique Centrale (Cameroun, République Démocratique du Congo...) où le paludisme sévit de façon intense et permanente avec des variations saisonnières sans interruption de la transmission (9, 13).

En zone de savane on parle de transmission saisonnière longue : le paludisme y est endémique pendant la saison des pluies (six mois).

En zone sahélienne on parle de transmission saisonnière courte, le paludisme survient pendant la courte saison des pluies (deux mois) et est interrompu, ou quasiment, pendant la saison sèche.

En zone désertique le paludisme est instable et sporadique survenant de façon exceptionnelle. Il se propage dans une zone où il ne sévissait pas auparavant, si les conditions écologiques sont réunies : forte pluie créant des gîtes larvaires, modification de l'environnement... (9, 13).

3.2.4 Cycle plasmodial au sein du vecteur

L'*Anopheles* femelle est le vecteur, mais est également l'hôte définitif du parasite *Plasmodium*, c'est-à-dire que la reproduction sexuée du parasite a lieu dans le corps de l'insecte. Il s'agit du cycle sporogonique ou extrinsèque qui est l'intervalle entre le moment où l'anophèle femelle est infestée et celui où elle est infestante (13).

Les jeunes imagos ingèrent le parasite la première fois, lorsqu'ils piquent un animal homéotherme infecté par le paludisme. Dans l'estomac du moustique, les gamétocytes du *Plasmodium* se différencient en gamètes mâles et femelles, puis ils s'unissent pour former un zygote mobile nommé ookinète (ou oocinète). Celui-ci peut pénétrer la paroi stomacale de l'anophèle pour devenir un oocyste sphérique dont le noyau va se diviser, afin de former au final, des sporozoïtes (9).

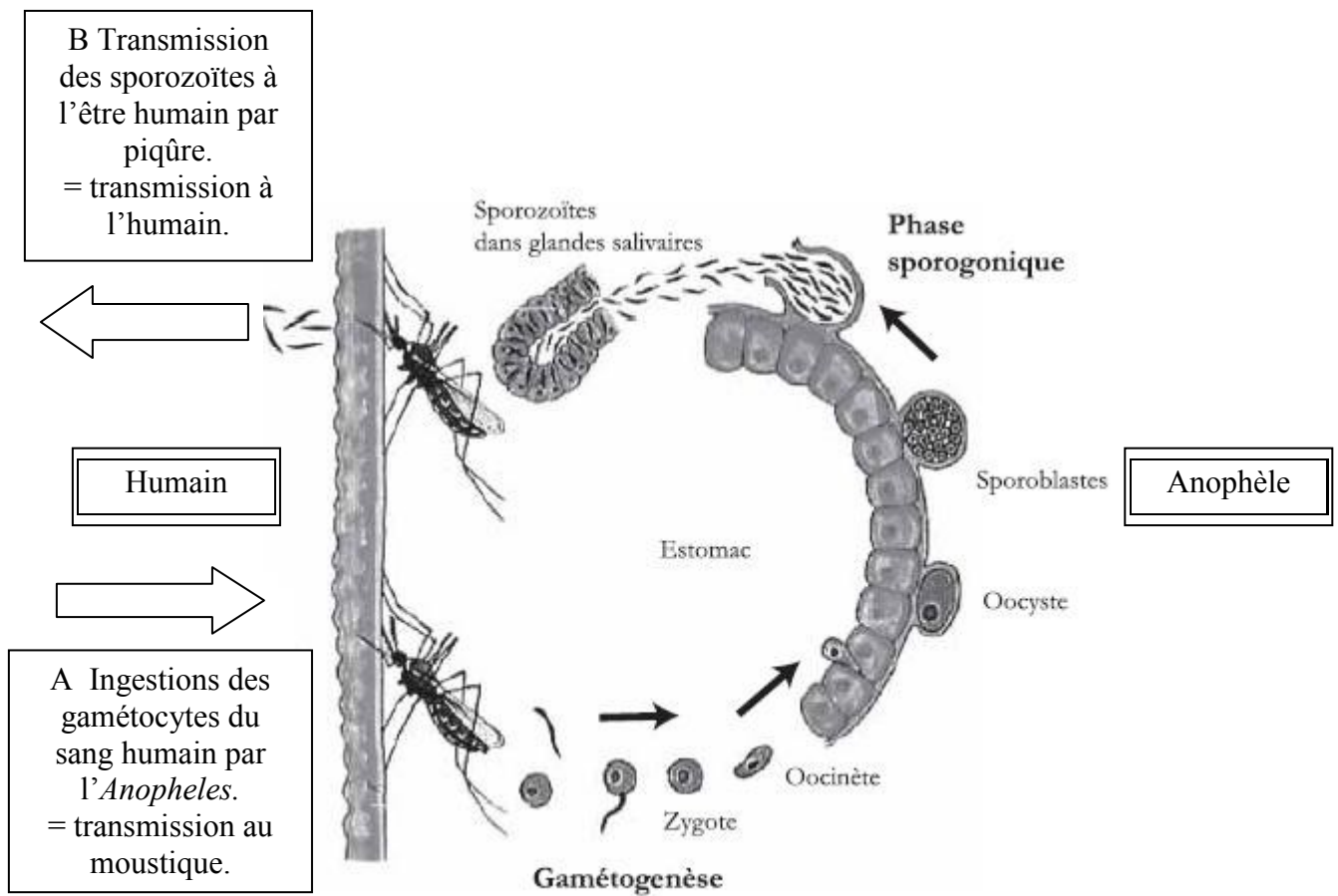


Figure D - Cycle plasmodial au sein du vecteur (lire le schéma de bas en haut) (9).

La durée de cette maturation en sporozoïte est étroitement dépendante de la température extérieure. La maturation est la plus performante vers 24-25°C (12 jours en moyenne), plus lente si on s'éloigne de cette température (23 jours à 20 °C) et nulle en dessous de 15°C ou au dessus de 35°C (9, 13).

L'oocyste finit par se rompre et relâche les sporozoïtes qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique.

Lors d'un nouveau repas de sang, l'anophèle va infecter un hôte intermédiaire, en piquant elle traverse la peau de l'animal homéotherme et transmet via sa salive les sporozoïtes, ainsi que des anticoagulants et certaines enzymes (9).

Pour qu'une femelle devienne infectante pour l'Homme et puisse transmettre ces sporozoïtes, il faut que sa durée de vie soit supérieure à la durée du cycle sporogonique. Ainsi, plus une femelle est âgée, plus elle risque d'être infectante (13).

3.3 Les espèces plasmodiales

3.3.1 Particularités des espèces

Il existe cinq espèces plasmodiales impliquées en pathologie humaine : *Plasmodium falciparum*, *P.vivax*, *P.ovale*, *P.malariae* et *P.knowlesi* (5).

- *P.falciparum* est l'espèce la plus redoutable, responsable de l'immense majorité des décès. Son incubation est de sept à 12 jours. Il est très rare de voir survenir un accès plus de deux à trois mois après le départ de la zone d'endémie (5). Les co-infections sont fréquentes avec *P.vivax* (17).

- *P.vivax* a une incubation de 12 jours environ pouvant s'étendre jusqu'à neuf mois ou plus. L'intervalle qui sépare deux accès fébriles est de 48 heures, définissant la fièvre tierce. Il évolue par des accès de reviviscence, variables selon la souche (17). Sa longévité est de trois ans environ et des cas peuvent survenir malgré une prophylaxie efficace (selon les schémas recommandés en prévention actuellement). Les accès sont en général bénins mais des cas graves ont été signalés (2, 18). *P.vivax* a la particularité de ne pas reconnaître les globules rouges sans antigène Duffy, circonstance extrêmement fréquente (85%) chez les populations d'Afrique Centrale et Occidentale. Cela procure une certaine protection pour *P.vivax* chez ces populations (18). Cependant cette particularité a été récemment remise en question (19).

- *P.ovale* est moins fréquent que *P.falciparum* et *P.vivax*. Il a une incubation de 15 jours à quatre ans. Les rechutes tardives sont possibles jusqu'à cinq ans. En général sa forme est une fièvre tierce bénigne (5).

- *P. malariae* a une incubation de trois semaines environ. Sa longévité est de trois ans au moins et jusqu'à 20 ans. Sa forme est également bénigne et est responsable des fièvres dites quartes (5).

- *P.knowlesi*, plasmodium du singe est proche génétiquement de *P.vivax*, et microscopiquement de *P.malariae*. Il a été découvert en 1965 chez l'Homme sur l'île de

Bornéo en Malaisie (mais était connu bien antérieurement chez le singe). Les cas humains sont de plus en plus fréquents. La fièvre est habituellement duale et il n'y a pas d'accès de reviviscence (20). Il existe un risque d'accès grave, voire de décès (4).

3.3.2 Répartition géographique des espèces (5)

Plasmodium falciparum et *Plasmodium vivax* sont les espèces les plus répandues sur le plan mondial (1).

- En Europe, le paludisme a été éradiqué. Des réintroductions temporaires peuvent se produire et des cas isolés survenir : paludisme des aéroports, rares cas de paludisme autochtone comme en Corse en 2006 (10) et en Espagne en 2010 (11) ou encore plus exceptionnellement, un cas de paludisme par accident d'exposition au sang en France en 2009 (3). C'est donc essentiellement du paludisme d'importation qui sévit en Europe.

- Le paludisme est très largement répandu en Afrique inter-tropicale où coexistent *P.falciparum*, *P.ovale* et pour une moindre part *P.malariae*.

Dans certaines zones d'Afrique de l'Est on rencontre également *P.vivax*.

Le paludisme est faible en Afrique du Nord, on trouve de rares cas à *P.vivax* et *P.malariae* dans des zones géographiques restreintes.

- En Amérique du Nord, il n'existe plus de paludisme.

- En revanche, en Amérique Centrale, *P.vivax* est majoritairement présent. Les Caraïbes sont indemnes de paludisme sauf Haïti et Saint Domingue.

- En Amérique du Sud, il existe d'importants foyers à *P.falciparum* et à *P.vivax*.

- En Océanie, certaines îles comme la Nouvelle-Guinée, les Iles Salomon, le Vanuatu présentent du paludisme. D'autres en sont dépourvues, comme Tahiti et la Nouvelle-Calédonie. L'Australie en est indemne.

- En Asie la transmission de *P.falciparum* et *P.vivax* a lieu essentiellement en milieu rural sous forme de foyers disséminés. Ces dernières années, des cas sporadiques de paludisme à *P.knowlesi* ont été signalés chez des voyageurs revenant de zones forestières humides d'Asie du Sud Est à la portée du vecteur et des singes hôtes de l'infection (2).

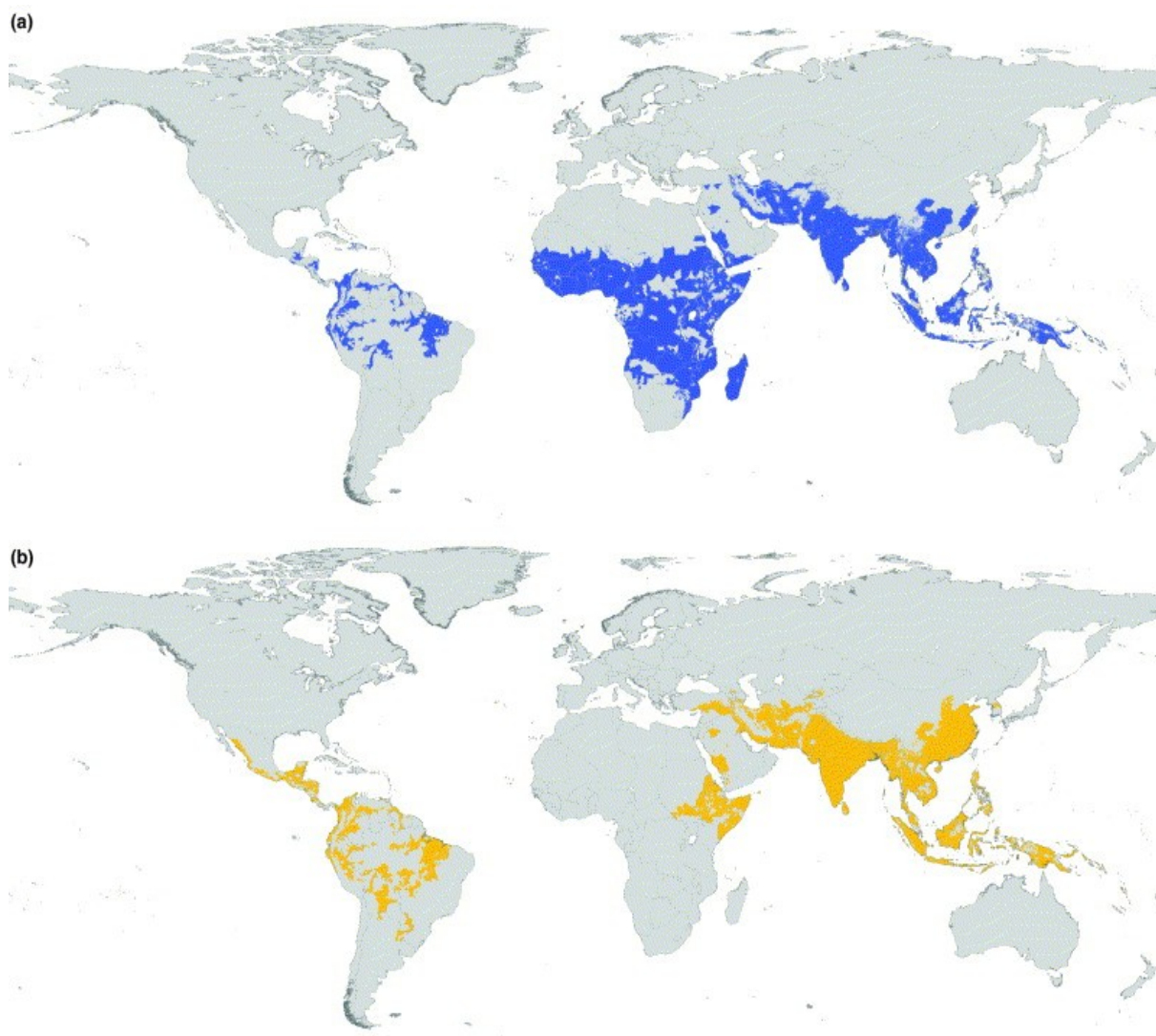


Figure E – Répartition géographique mondiale de *P.falciparum* (a : en haut) et de *P.vivax* (b : en bas) en 2005 (21).

4 ÉPIDÉMIOLOGIE DU PALUDISME

4.1 Sur le plan mondial

L'OMS estime, pour l'année 2008, que 247 millions de cas de paludisme sont survenus (il s'agit en immense majorité de cas de paludisme autochtone), dont un million de décès (principalement des enfants vivants en Afrique). En Afrique, un enfant meurt toutes les 45 secondes du paludisme et cette maladie est à l'origine de 20% de l'ensemble des décès d'enfants (1).

- Sur le plan international, on estime que plus de 10 000 cas de paludisme d'importation ont lieu chaque année, le chiffre exact pourrait atteindre 30 000 cas en raison d'une sous notification des cas (2).

- Aux États-Unis en 2009, 1 484 cas de paludisme ont été notifiés dont deux cas de paludisme post-transfusionnels, trois cas probables de paludisme congénital et un cas de paludisme secondaire à une greffe de cellules souches. Sur les 1 484 cas, 1 478 étaient des cas importés. On a observé une augmentation de 14% des cas en 2009, en comparaison avec l'année 2008, où 1 298 cas de paludisme avaient été rapportés. En 2009, 19 cas de paludisme concernaient des femmes enceintes sur un total de 478 femmes soit une prévalence de 4% (22).

- En Europe, en 2008, 5 848 cas de paludisme ont été notifiés (23). Moins d'une vingtaine de cas de paludisme autochtone ont été rapportés de 2001 et 2010 (11).

- En Fédération de Russie, le nombre de cas importés diminue depuis 2002, secondairement à une diminution des mouvements de population depuis ou vers les républiques d'Asie Centrale. En plus des cas importés, il existe dans certaines régions une transmission autochtone du paludisme. Entre 2000 et 2005 les cas de paludisme ont diminué en Fédération de Russie : 795 cas de paludisme en 2000 (dont 47 cas autochtones) et 205 cas en 2005 (dont 34 cas autochtones) (24).

Cependant, dans la région de Moscou, il existe une augmentation locale des cas de paludisme autochtone à *P. vivax*. Dans cette région, le nombre de cas de paludisme autochtone entre 2000 et 2005 (206 cas) y est supérieur au nombre de cas autochtones observés entre 1961 et 1997 (17 cas) (24).

- Au Royaume-Uni, 1 761 cas de paludisme d'importation ont été rapportés pour l'année 2010, contre 1 495 en 2009 et 1 371 en 2008, ce qui correspond à une augmentation des cas de presque 30% depuis 2008 (25).

- En Espagne, on compte environ 300 à 400 cas annuels de paludisme d'importation. Pour l'année 2008 : 290 cas ont été confirmés (23). Un cas de paludisme autochtone à *P. vivax* est survenu en Octobre 2010, premier cas depuis 1964, date de l'éradication du paludisme en Espagne (11).

- La France métropolitaine, probablement du fait de son Histoire commune avec l'Afrique, est la région d'Europe et du monde où le nombre de cas documentés de paludisme d'importation est le plus important (26). Nous détaillons dans le paragraphe suivant, l'épidémiologie du paludisme en France.

Tableau 1 - Cas confirmés de paludisme en Europe en 2008 (23).
 En gras et souligné : les pays dont le taux de paludisme en 2008 pour 100 000 habitants est ≥ 1 .

Pays	Cas confirmés pour 2008	Taux pour 100 000 habitants
<u>France métropolitaine</u>	2 246	3,6
<u>Royaume-Uni</u>	1 371	2,2
Italie	583	0,98
Allemagne	547	0,67
Espagne	290	0,64
<u>Pays-Bas</u>	229	1,4
<u>Belgique</u>	181	1,7
Suède	91	0,99
<u>Irlande</u>	82	1,9
Autriche	57	0,69
Finlande	42	0,79
Portugal	42	0,40
Norvège	32	0,68
Pologne	22	$\leq 0,1$
Hongrie	5	$\leq 0,1$

4.2 En France métropolitaine

4.2.1 Estimation du nombre de cas et tendances évolutives

Le paludisme autochtone en France métropolitaine est une maladie à déclaration obligatoire à l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) (27) (*Art L 3113-1, R11-1, R11-2, R11-4, D11-1 du Code de la Santé Publique*). La surveillance des cas de paludisme d'importation est fondée sur un système sentinelle depuis 1985. Les laboratoires métropolitains de parasitologie réfèrent les cas au Centre National de Référence du paludisme (CNR-Paludisme). La représentativité du réseau est de l'ordre de 50-55%, et par extrapolation les cas annuels de paludisme d'importation sont estimés (6).

Il a été documenté pour la décennie 1999-2009, 35 000 cas de paludisme importés, à partir des déclarations épidémiologiques réalisées par les hôpitaux participants (26).

Pour l'année 2009, le CNR-Paludisme notait 2 200 cas déclarés de paludisme dont un seul cas « autochtone probable » (par accident d'exposition au sang dans un laboratoire), donc la quasi-totalité des cas sont des paludismes d'importations (3). A partir du nombre de cas déclarés par le réseau de correspondants du CNR-Paludisme, le nombre total de cas de paludisme d'importation en France métropolitaine est estimé à 3 991 en 2009 soit 4,3% de moins qu'en 2008.

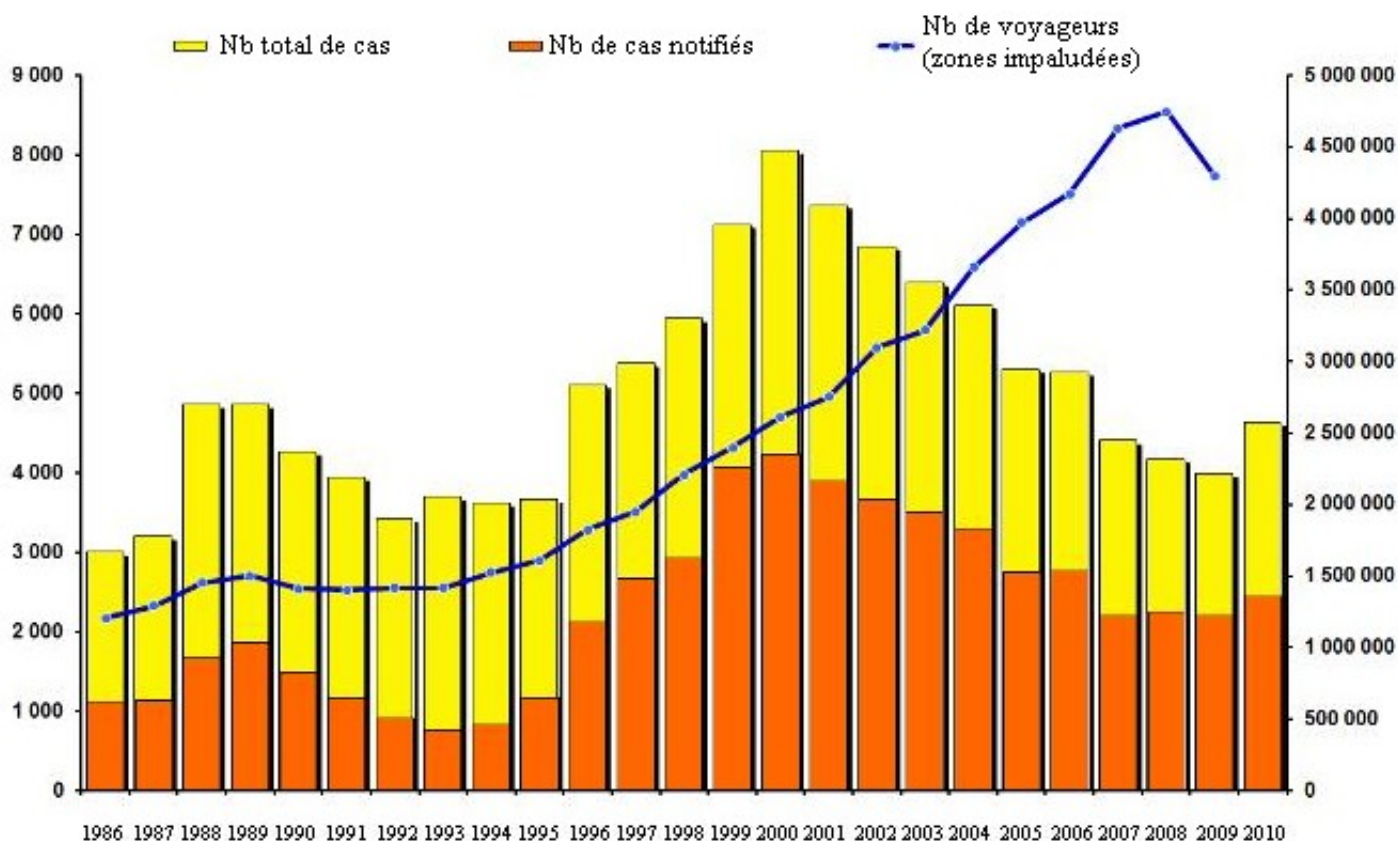
Le nombre de cas diminue régulièrement depuis 2001, alors que le nombre de voyageurs à destination des zones d'endémie palustre ne cesse de progresser (données de la Direction Générale de l'Aviation Civile) (3-4).

Cependant, alors que les cas diminuaient jusqu'en 2009, les données récentes du CNR-Paludisme, montrent un accroissement des cas. Pour l'année 2010, 4 600 cas de paludisme d'importation sont estimés avec une dizaine de décès (données du CNR-Paludisme publiées dans le BEH « Recommandations sanitaires pour les voyageurs » 2011, BEH 2011) (4). Le rapport complet du CNR-Paludisme pour l'année 2010 ne sera consultable que fin 2011. Ainsi pour l'année 2010, seules les données épidémiologiques qui ont été publiées dans le BEH 2011 sont présentées dans cette thèse.

Tableau 2- Estimation du nombre de cas de paludisme en France métropolitaine depuis 2001 (3-4).

Année	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Nombre de cas estimé	7 370	6 846	6 392	6 107	5 300	5 267	4 403	4 443	3 391	4 600

Tableau 3 - Évolution du nombre de cas notifiés et estimés de paludisme d'importation en France métropolitaine comparée au nombre de voyageurs (données Direction Générale de l'Aviation Civile) en zone impaludée (3).



4.2.2 Répartition des cas déclarés

Selon l'étude de 2009 du CNR-Paludisme (3), les cas de paludisme d'importation ont entre 2 mois ½ et 77 ans d'âge extrême.

- La proportion des nourrissons (définis comme enfants de moins de 2 ans dans l'étude du CNR-Paludisme) dans la population totale des cas est de 2,4% (53 / 2 199),
- celle des enfants entre 3 et 14 ans est de 11,6% (256 / 2 199),
- celle des adultes entre 15 et 59 ans est de 73,9% (1 624 / 2 199),
- et celle des adultes de plus de 60 ans est de 12,1% (266 / 2 199).

Si l'on compare ces proportions à la pyramide des âges de 2009 de l'Institut National des Etudes Démographiques (INED), l'on observe que :

- la proportion des cas d'adultes de plus de 15 ans est de 3,70 / 100 000,
- la proportion des cas de nourrissons est de 3,42 / 100 000,
- celle des enfants entre 2 et 14 ans est de 2,59 / 100 000.

(La pyramide des âges de 2009 est accessible sur demande à l'INED selon les données de l'Institut national de la Statistique et des Etudes Economiques http://www.ined.fr/fr/pop_chiffres/france/structure_population/pyramide_ages/).

Ainsi l'on voit que les nourrissons ne représentaient que 2,4% des cas de paludisme, mais en comparaison à la population des enfants de moins de 2 ans de 2009 en France, cette proportion devient 3,42 / 100 000, ce qui est quasiment du même ordre que celle de la population adulte de plus de 15 ans (3,70 / 100 000).

4.2.3 Lieu présumé de contamination et espèce plasmodiale

La majorité des cas de l'année 2009 de paludisme d'importation provient d'Afrique et plus précisément d'Afrique de l'Ouest. La Côte d'Ivoire, le Cameroun, les Comores, le Mali et la Guyane-Française sont les principaux pays à l'origine de la contamination (3).

L'espèce plasmodiale la plus fréquemment rencontrée est :

- *P.falciparum* (81,4% des cas soit 1 791 cas sur l'effectif de 2 199 cas déclarés de paludisme d'importation)
- puis *P.vivax* (8,5% des cas soit 188 / 2 199 patients),
- *P.ovale* (5,3% des cas soit 117 / 2 199 patients),
- et *P.malariae* (2,2% des cas soit 49 / 2 199 patients).
- A noter que 30 patients sur 2 199 ont présenté une parasitologie mixte en espèce plasmodiale, soit 1,4% des cas.

On observe une prédominance de *P.falciparum* en Afrique et de *P.vivax* en Amérique Latine/Caraïbes. On constate que :

- 97,9% des cas à *P.falciparum* surviennent en Afrique (1 754 / 1 791 cas à *P.falciparum*),
- et 76,6% des cas à *P.vivax* surviennent en Amérique Latine et dans les Caraïbes (144 / 188 cas à *P.vivax*) (3).

4.2.4 Paludisme d'importation de la femme enceinte

En 2009, sur les 2 199 cas de paludisme d'importation, 50 cas concernaient des femmes enceintes soit 2,27% des cas (3).

- 29 patientes sont des migrantes, 11 des résidentes dans leur pays d'origine et deux sont des touristes (huit non précisées).

- 46 ont été infectées à *P.falciparum* soit 92% et trois par *P.ovale*, une patiente n'a pas eu d'identification plasmodiale.

- Quatre patientes ont développé un accès grave soit 8% de l'effectif, 41 ont développé un accès simple (82%) et cinq soit 10% ont été dépistées fortuitement lors d'une numération formule sanguine de contrôle.

4.2.5 Paludisme grave et létalité

Malgré une diminution du nombre de cas depuis 2001 en France métropolitaine (exception faite pour l'année 2010), on observe une tendance à l'accroissement des cas avec accès grave depuis 2000. Cette proportion des cas avec accès grave a été multipliée par quatre en moins de 10 ans.

En valeur absolue et en pourcentage : 136 patients ont présenté un accès grave en 2008 (6,2% des patients) et 189 patients en 2009 (8,6% des patients) (3).

Les patients d'âge extrême (moins de deux ans ou plus de 60 ans) font plus d'accès grave que le reste de la population : 15,1% des moins de deux ans et 19,6% des plus de 60 ans ont présenté un accès grave en 2009, en comparaison à 7% pour la population adulte de 15 à 59 ans (3).

Sept décès ont été déclarés au CNR-Paludisme en 2009, ils sont dus à *P.falciparum* et concernent quatre patients de 15 à 59 ans et trois patients de plus de 60 ans (3).

En France, une étude a été réalisée par Mornand et al. à partir des données du CNR-Paludisme de 1996 à 2005 (dont l'ensemble des données est en cours de publication). Celle-ci a montré que les enfants d'âge inférieur à deux ans et en provenance du Sahel étaient plus à risque statistiquement de formes graves de paludisme (28).

4.3 En France non métropolitaine

Dans les départements français d'outre-mer de la Martinique et de la Guadeloupe, les cas de paludisme autochtone et d'importation sont à déclaration obligatoire, ceci afin de procéder aux mesures nécessaires afin de contenir les cas. En effet, dans ces régions des vecteurs compétents subsistent et il existe un risque faible, mais considéré comme non négligeable par les autorités, de réintroduction du paludisme (6).

Le paludisme est endémo-épidémique en Guyane et à Mayotte et y demeure un réel problème de santé publique.

On considère que le nombre de cas documentés de paludisme d'importation dans le territoire français hors métropole, est le plus important au monde (26).

4.3.1 Les Antilles et La Réunion

Depuis les années 1960 aux Antilles et 1970 à La Réunion, il n'y a plus de transmission autochtone de paludisme. Six cas de paludisme autochtone sont déclarés en moyenne par an en Guadeloupe (447 000 habitants) et quatre en Martinique (399 000 habitants) (6).

- En Martinique entre 1999 et 2008, 150 cas de paludisme d'importation ont été notifiés. Ces cas provenaient de Guyane à 48%, d'Afrique à 41% (26) et dans une moindre mesure d'Haïti et de République Dominicaine (6).

- Pour La Réunion (780 000 habitants), pendant la période 2003-2009, 777 cas de paludisme d'importation ont été déclarés. Dans la majorité des cas (84%) *P.falciparum* était en cause et 80% des voyageurs impaludés revenaient soit des Comores soit de Madagascar (26).

4.3.2 La Guyane et Mayotte

- En Guyane, on a recensé 3 345 cas en 2009 pour 221 000 habitants. Pour la période de 1999 à 2009, ce sont 37 738 cas de paludisme qui ont été déclarés.

Dans les grandes villes sur la bande littorale guyanaise, les cas signalés sont le plus souvent importés de l'Oyapock et du Maroni, mais des transmissions autochtones secondaires dans des micro foyers locaux sont fréquentes (26).

- A Mayotte, 399 cas ont été déclarés en 2009. Pour la période de 2003 à 2009, 3 889 cas de paludisme confirmés ont été notés.

Il existe quelques foyers de cas autochtones dans l'île, mais le nombre de cas importés (principalement de Grande Comore) ne cesse d'augmenter, passant de 117 cas en 2003 à 268 cas en 2009 (26).

Tableau 4 – Type de surveillance des cas de paludisme dans le territoire français (6).

Régions	Cas autochtones	Cas importés
France métropolitaine	Déclaration obligatoire	Réseau sentinelle
Martinique	Déclaration obligatoire	
Guadeloupe	Déclaration obligatoire	
Guyane	Déclaration obligatoire	
Réunion	Déclaration obligatoire	

5 RAPPEL SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME

5.1 Cycle plasmodial et physiopathologie humaine

Il existe deux cycles chez l'Homme : l'un exo-érythrocytaire intra-hépatique, l'autre intra-érythrocytaire (5).

5.1.1 Cycle intra-hépatique

Au cours d'un repas sanguin, l'*Anophele* infectée injecte dans un capillaire sanguin les sporozoïtes contenus dans ses glandes salivaires.

Au bout d'une demi-heure, ceux-ci vont gagner le foie et pénétrer les hépatocytes où ils vont se multiplier. La multiplication et le développement des sporozoïtes repoussent le noyau en périphérie de la cellule. Cela forme une masse multinucléée nommée schizonte ou corps bleu. Puis, la cellule éclate, libérant de nombreux mérozoïtes.

Plasmodium vivax et *Plasmodium ovale* peuvent être à l'origine de résurgence de la maladie quelques années après la piqûre parasitante. En effet, leurs sporozoïtes restent quiescents dans les hépatocytes un temps variable génétiquement déterminé, l'hépatocyte parasité ne se transforme pas en schizonte et est appelée hypnozoïte (2).

5.1.2 Cycle intra-érythrocytaire

Les mérozoïtes libérées par l'éclatement de l'hépatocyte vont dans la circulation sanguine et pénètrent les hématies, devenant ainsi des trophozoïtes. Pour sa croissance, le parasite consomme l'hémoglobine et la dégrade, elle est polymérisée en hémozoïne ou pigment malarique.

Les trophozoïtes se multiplient, les noyaux se divisent, formant un schizonte qui se charge en hémozoïne. La multiplication des noyaux forme dans l'hématie un corps en rosace. Lorsque le noyau est dilaté et mûr, il éclate libérant d'autres mérozoïtes dans la circulation sanguine.

Les mérozoïtes libérés vont à leur tour parasiter une hématie vierge et poursuivre le cycle intra-érythrocytaire. Chaque cycle schizogonique dure 24 à 72 heures, selon l'espèce parasitaire. Le cycle est continu pendant la durée de l'infection et progressivement la densité en hématies parasitées augmente jusqu'à ce que l'immunité ou un traitement la limite (5).

L'hyperthermie ou poussée fébrile correspond au moment où les schizontes éclatent de façon synchrone et libèrent les mérozoïtes dans la circulation sanguine. Cette libération stimule l'activation de macrophages et la production de cytokines pro-inflammatoires (*Tumor Necrosis Factor- α* TNF- α principalement) provoquant ainsi l'accès fébrile. Celui-ci survient quotidiennement chez *P.knowlesi* (20), toutes les 48 heures pour *P.falciparum*, *P.vivax* et *P.ovale* et toutes les 72 heures pour *P.malariae*. Cet intervalle de temps correspond à la durée du cycle schizogonique érythrocytaire (5).

Pour *P.falciparum*, dans les premières 24 heures, les hématies parasitées se déforment et deviennent rigides. La membrane de l'hématie est altérée par le parasitisme : le transport transmembranaire est modifié, des antigènes de surface sont créés et des protéines du parasite sont insérées dans la membrane érythrocytaire.

Le deuxième jour, des protubérances se créent, exposant des protéines de surface à leur superficie. Celles-ci ont la propriété d'adhérer à l'endothélium vasculaire des veinules et des capillaires (cytoadhérence) ou bien à la surface d'autres érythrocytes sains (*rosetting*) ou à d'autres érythrocytes infectés (autoagglutination) (29). Les antigènes ou protéines de surface agissant comme des récepteurs sont principalement trois : la molécule 1 d'adhésion intercellulaire (ICAM-1) dans le cerveau, la chondroïtine sulfate A (CSA) dans le placenta et CD36 dans les autres organes (29-30).

Les hématies parasitées disparaissent de la circulation périphérique au bout de 24 heures environ et vont être séquestrées et occlure les capillaires d'organes profonds (comme le cerveau, le cœur, la rate, les intestins, la moelle osseuse et le placenta), où vont se dérouler les cycles schizogoniques érythrocytaires. Ainsi, le niveau de parasitémie dans le sang périphérique ne reflète pas forcément la parasitémie réelle de l'organisme, compte tenu de la séquestration dans les organes profonds (30).

Après plusieurs schizogonies, apparaissent dans les hématies les formes sexuées : les gamétocytes. Ils ne poursuivront leur développement que s'ils sont absorbés par une anophèle femelle.

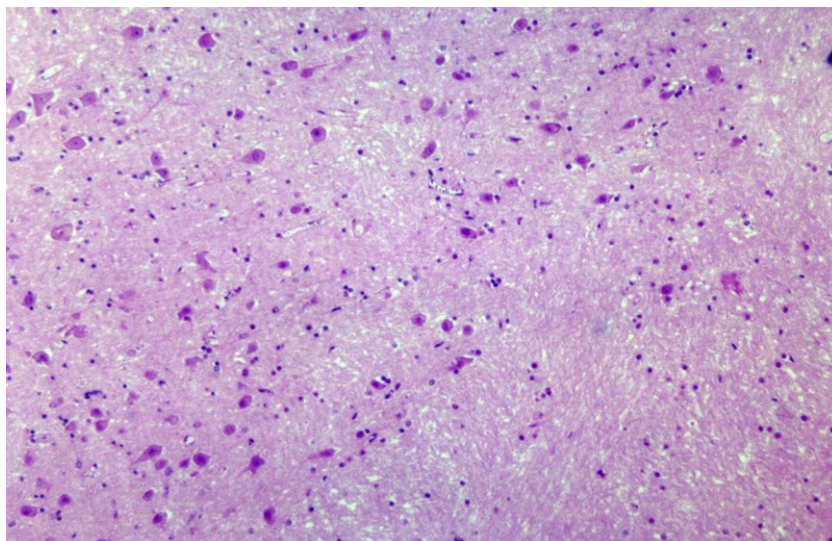


Figure F - Coupe histologique du cerveau montrant la séquestration des hématies parasitées dans les capillaires profonds cérébraux.
 CDC - 1964 - Dr Martin et Dr Hicklin
<http://phil.cdc.gov/PHIL/Images/332/332.tif>

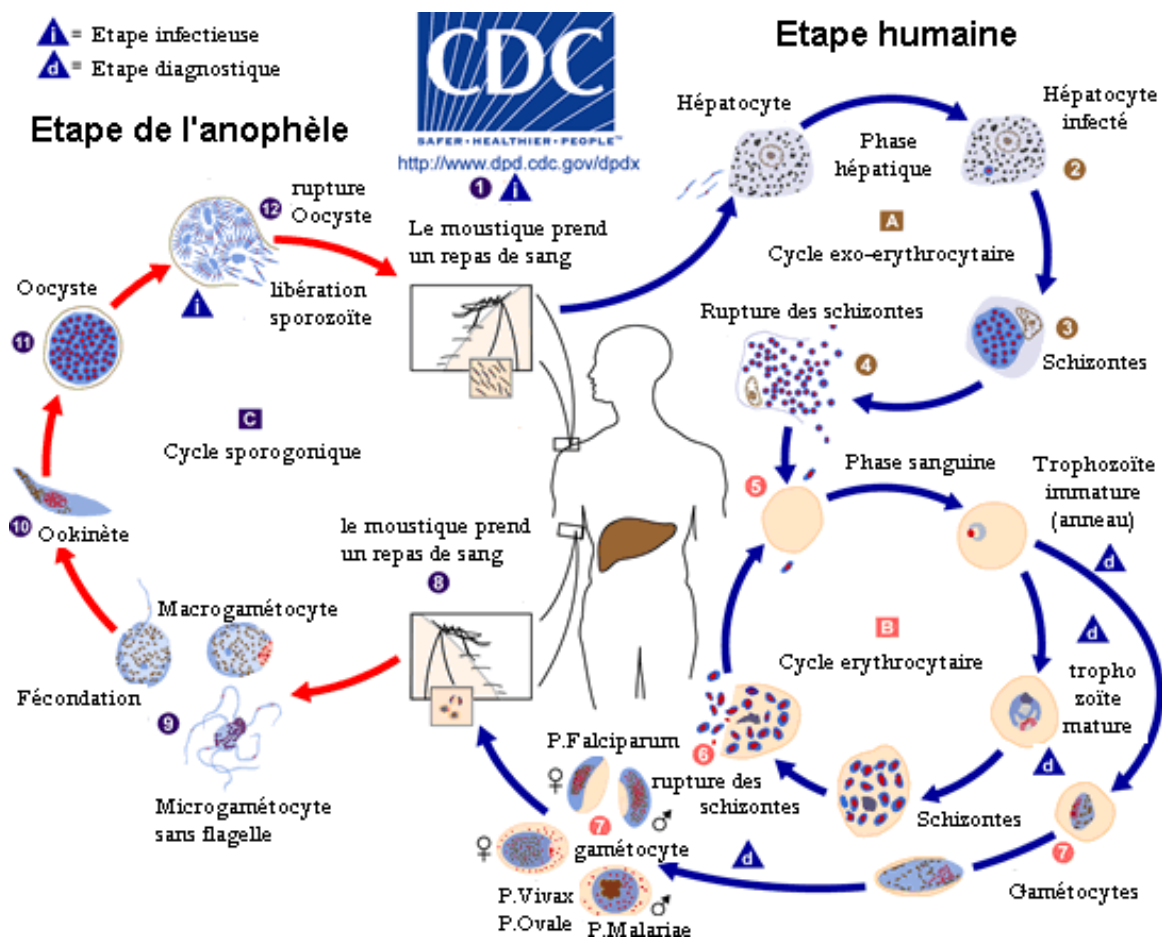


Figure G - Cycle plasmodial chez l'Homme et l'anophèle. CDC.
http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/ImageLibrary/Malaria_il.htm

5.1.3 Physiopathologie

Le paludisme de primo invasion atteint un sujet neuf non immun : il touche l'enfant en zone d'endémie et le voyageur non immun (touriste ou migrant retournant en zone d'endémie qui a perdu son immunité) (1). Pour les voyageurs : les jeunes enfants, les femmes enceintes, les sujets immunodéprimés et les personnes âgées sont particulièrement à risque de paludisme grave et donc de décès (2).

L'incubation, correspondant à la phase intra-hépatique, est cliniquement muette et dure au moins sept jours.

La phase d'invasion lors d'un accès palustre simple se traduit par un accès fébrile précédé de frissons et suivi de sueurs. La fièvre peut s'accompagner de céphalées, myalgies, douleurs abdominales, nausées et parfois vomissements et diarrhées. Le tableau clinique est peu évocateur, c'est pourquoi il faut toujours penser au paludisme devant une fièvre chez un patient ayant séjourné en zone d'endémie palustre.

Les formes graves s'observent en immense majorité avec *P.falciparum* et dans une moindre part avec *P.vivax* et *P.knowlesi*. Le paludisme grave est défini par l'association de trophozoïtes de *P.falciparum* dans le sang avec au moins un des critères de gravité de l'OMS (28).

Des défaillances d'organes peuvent survenir, particulièrement avec *P.falciparum* : insuffisance rénale aiguë, convulsions, collapsus circulatoire, pouvant mener au coma et/ou au décès (2).

L'OMS a défini en 1990 et révisé en 2000, les critères de paludisme grave chez l'adulte (31). Ces critères sont le résultat d'études réalisées en zone d'endémie, et leur pertinence concernant le paludisme grave d'importation reste controversée (32).

La Société de Parasitologie et Infectiologie de Langue Française a révisé en 2007 la conférence de consensus de 1999 sur le paludisme, et a défini les critères de paludisme grave d'importation de l'adulte en France métropolitaine (32). Ces critères sont légèrement différents des critères OMS pour les populations vivant en zones d'endémie.

Tableau 5 - Critères OMS de paludisme grave d'importation de l'adulte en France métropolitaine (32).

- défaillance neurologique (coma : score de Glasgow < 11, trouble de conscience, obnubilation, confusion, somnolence, prostration)
- défaillance respiratoire (Pression partielle en oxygène dans le sang artériel PaO₂ < 60 mmHg et/ou Saturation périphérique en oxygène SpO₂ < 90% en air ambiant et/ou Fréquence Respiratoire FR > à 32 par mn, radiographie pulmonaire montrant un syndrome interstitiel et/ou alvéolaire, si ventilation mécanique ou ventilation non invasive : PaO₂/Fraction inspirée en oxygène FiO₂ < 300 mmHg)
- défaillance cardio-circulatoire (signes périphériques d'insuffisance circulatoire avec ou sans Pression Artérielle Systolique PAS < à 80 mmHg, nécessité de drogues vasoactives)
- convulsions répétées (au moins deux par 24h)
- hémorragie
- ictère (clinique ou bilirubine totale > à 50 micromol/L)
- hémoglobinurie macroscopique
- anémie profonde (Hémoglobine Hb < 7g/dL, hématocrite < 20%)
- hypoglycémie (glycémie < 2,2 mmol/L ou 0,4 g/L)
- acidose (bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L ou pH < 7,35)
- hyperlactatémie
- hyperparasitémie (parasitémie > 4% chez le non immun ; selon les contextes les seuils de gravité varient de 4 à 20%)
- insuffisance rénale (créatininémie > 265 micromol/L, ou urée sanguine > 17 mmol/L et diurèse < 40 mL/24h malgré la réhydratation)

5.2 Terrains particuliers

5.2.1 Femmes enceintes

5.2.1.1 Généralités

L'ensemble des études montre que le paludisme peut avoir de sérieuses répercussions sur la mère et la grossesse, pouvant aller jusqu'au décès de la mère et/ou du fœtus et/ou de l'enfant une fois né, les femmes enceintes étant plus à risque de paludisme grave (33). Par conséquent, il est clairement recommandé d'expliquer ces risques à une femme enceinte choisissant de voyager en zone où sévit le paludisme, et de lui conseiller de changer sa destination ou bien de reporter son voyage (34-35).

Les études sur la grossesse et le paludisme ont été réalisées en zone stable de paludisme (où l'immunité des adultes vis-à-vis du paludisme est entretenue par des infections multiples et répétées) et en zone instable de paludisme où l'immunité n'est pas acquise. Il convient de différencier la femme enceinte vivant en zone d'endémie stable, de la femme enceinte vivant en zone instable et de la femme enceinte voyageuse. Pour ces deux dernières il n'y a pas d'immunité vis-à-vis du paludisme. C'est à partir des données physiopathologiques et épidémiologiques sur la grossesse en zones instables que les études extrapolent les conséquences sur une population non immune voyageuse (34, 36).

La gravité du paludisme chez la femme enceinte dépend de plusieurs critères : l'espèce plasmodiale, la parité, l'état de prémunition et l'âge gestationnel (37).

Le paludisme est ainsi plus grave s'il s'agit d'un *P.falciparum*, s'il s'agit d'une primipare, selon l'état de prémunition antérieur et selon l'âge gestationnel : les premier et deuxième trimestres sont les plus à risque (33) (cependant les données sur le premier trimestre sont très limitées).

Au sein des femmes enceintes en zone de haute transmission, la prévalence du paludisme est plus élevée chez la primipare que chez la multipare (37-38).

On note que *P.falciparum* et *P.vivax* sont les deux seules espèces à provoquer une atteinte placentaire qui entraîne des répercussions sur la grossesse en terme de morbi-mortalité (39).

Chimioprophylaxie du paludisme chez la femme enceinte, allaitante, le nouveau-né et le nourrisson métropolitains voyageurs.

Les autres espèces pourront avoir des effets néfastes, lors des crises de paludisme, via la fièvre et la production de cytokines.

5.2.1.2 Risque anophélien

On note comme facteur aggravant que les *Anopheles* sont plus attirées et piquent plus les femmes enceintes que les femmes non enceintes.

Selon l'étude de J. Ansell et al réalisée en 1998-1999 dans un village de Gambie (16), les femmes enceintes étaient plus attractives pour *A.gambiae* que les femmes non enceintes de la même zone : 1,7 à 4,5 fois plus de moustiques entraient sous les moustiquaires des femmes enceintes. Les femmes enceintes étaient également plus piquées que celles non enceintes à hauteur de 70% contre 52%. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer que les anophèles soient plus attirés par les femmes enceintes. La production augmentée de dioxyde de carbone, l'augmentation de leur température corporelle ou les modifications hormonales liées à la grossesse, seraient des éléments attractifs pour le moustique.

5.2.1.3 Conséquences pour la mère

Anémie
Paludisme grave
Décès

- La grossesse constitue un **stress immunologique** responsable d'une diminution de l'immunité acquise, ceci afin de favoriser « l'allogreffe » embryonnaire. Cela peut démasquer un paludisme latent ou favoriser un paludisme grave chez la femme enceinte non immune (35). Cette immunité basse semble être la conséquence de plusieurs facteurs : un hypercorticisme, une production de facteurs immunosuppresseurs agissant au niveau de l'unité foeto-placentaire et un état immunologique naïf du placenta de la primipare vis à vis du paludisme (40).

- Le **paludisme grave** est plus fréquent et peut provoquer en lui même la mort de la mère principalement par Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) et par hypoglycémie réfractaire (31). On estime que les femmes enceintes présentant un SDRA, au cours d'une infection à *P.falciparum*, ont 80% de risque de décès (36).

Les critères de paludisme grave chez la femme enceinte sont les mêmes que ceux définis par l'OMS en 2000 pour l'adulte (31). Cependant lors de la prise en charge d'une femme enceinte, le clinicien devra toujours garder à l'esprit que la parasitémie dans le sang périphérique est sous-estimée compte tenu de la séquestration parasitaire parfois importante dans le placenta (30). Le critère OMS de paludisme grave lorsque la parasitémie dépasse le seuil de 4% n'est donc pas tout à fait applicable à la femme enceinte.

- L'**anémie** physiologique de la femme enceinte est significativement aggravée par le paludisme (38): la mortalité périnatale de la mère est alors augmentée. En zone stable de paludisme, on estime que 26% des anémies chez les femmes enceintes sont causées par le paludisme (33). Dans cette zone, la prévalence de l'anémie sévère est de 5% : on estime que 50 décès de primipares sur 100 000 naissances vivantes seraient dus à l'anémie sévère dont neuf décès causés par une anémie secondaire au paludisme (et 41 décès dus à une anémie dont la cause n'est pas le paludisme) (41).

5.2.1.4 Conséquences pour la grossesse

<p style="text-align: center;">Fausse couche ou avortement Enfant mort-né ou Mort Fœtale In Utero (MFIU) Accouchement prématuré Hypotrophie fœtale et Retard de Croissance Intra Utérin (RCIU) Dystocie Hypotrophie à la naissance Nouveau-né anémié</p>

- L'**accès palustre et la fièvre** qui l'accompagne, sont des facteurs favorisant d'accouchement prématuré (accouchement d'un enfant vivant après 28 Semaines

d'Aménorrhées SA et avant 37 SA, comme défini dans les études sur le paludisme en zone d'endémie) et de décès néonatal (42).

Le risque relatif d'accouchement prématuré au cours d'un accès fébrile de paludisme était calculé à 2,95 dans l'étude de G.Carles, en Guyane Française entre 1992 et 1995, soit 25,9% des cas dans sa cohorte de 143 grossesses, en comparaison aux autres femmes enceintes du service de gynécologie pendant la même période (40).

En fonction du terme de la grossesse : le risque d'enfant mort-né ou de Mort Fœtale In Utero (MFIU) (décès fœtal après 28 SA) ou d'avortement ou de fausse couche (décès fœtal avant 28 SA) est également augmenté lors d'un accès palustre fébrile (35).

- **L'anémie** due au paludisme pendant la grossesse provoque une anémie chez le fœtus, ainsi qu'une carence d'apport en oxygène responsable d'un Retard de Croissance Intra Utérin (RCIU) de type harmonieux et d'une hypotrophie fœtale (poids de naissance inférieur à 2 500 grammes (g)). Cet effet est plus particulièrement noté sur les fœtus et nouveaux-nés de primipares (43).

- **Le placenta** agit comme un filtre de la circulation maternelle, les hématies parasitées sont accumulées et séquestrées dans les chambres intervillieuses. Cela provoque une réponse inflammatoire, avec un afflux de macrophages dans ces chambres intervillieuses, des dépôts de fibrine périvillositaire, des dépôts de pigments malariques et un épaississement de la membrane basale trophoblastique (35). De façon mécanique : les hématies séquestrées, les macrophages intervillieux et l'excès périvilleux de fibrine réduisent le débit sanguin maternel et les échanges materno-foetaux (44).

En conséquence pour le fœtus : les échanges vont diminuer à la fois sur le plan nutritionnel, en apport en oxygène, en transfert d'anticorps. Cela va entraîner comme conséquence majeure : un RCIU et une hypotrophie fœtale.

L'hypotrophie fœtale est le reflet d'une souffrance fœtale chronique en zone de forte endémie (ou aiguë en zone de faible transmission). Ces effets ne semblent pas irréversibles, puisque des études montrent que des traitements itératifs précoces durant la grossesse, réduisent l'atteinte placentaire (39, 45-46).

Selon l'importance des altérations placentaires et le terme de la grossesse on observera : des avortements, MFIU, RCIU, accouchements prématurés, souffrances fœtales aiguës à l'accouchement, anémies et hypotrophies fœtales à la naissance (36, 40, 47).

Le risque d'avoir un nouveau-né anémié est trois fois plus important lorsque la mère a eu un paludisme placentaire (33).

Le risque d'hypotrophie à la naissance est doublé si la mère présente des lésions placentaires. On estime que les fœtus de mères avec paludisme placentaire ont un poids réduit de 150 g à 350 g en moyenne selon les études, surtout chez les primipares (38, 40, 43-44, 48).

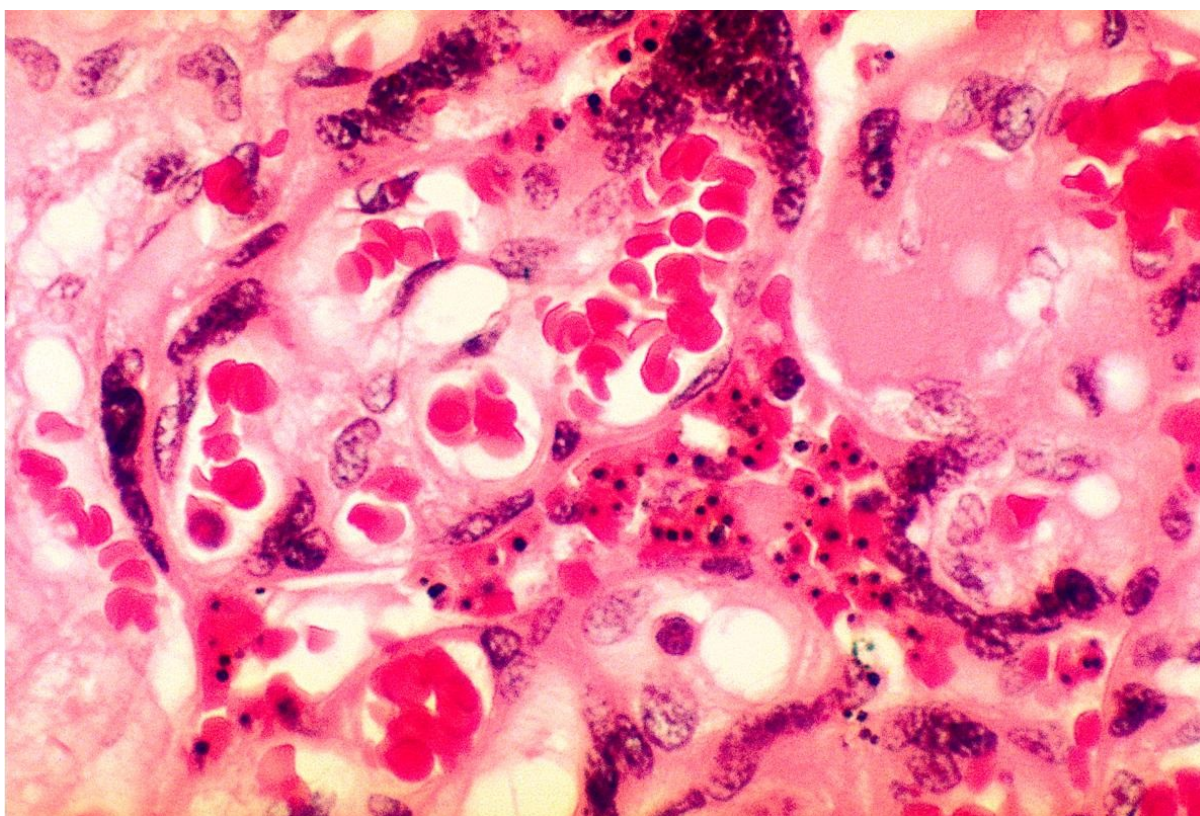


Figure H - Paludisme placentaire avec séquestration d'hématies parasitées dans les espaces intervilloux. CDC - Edwin P. Ewing
http://phil.cdc.gov/PHIL/Images/09242002/00003/PHIL_2195.tif

Les primipares ont un placenta à l'état « naïf » sur le plan immunitaire vis-à-vis du paludisme, et sont plus sujettes au paludisme placentaire que les multipares. Au cours de la première grossesse, une réponse immunitaire de type Immunoglobuline G (Ig G) de la part du placenta se met en place à partir de 20 SA (39). Ces Ig G inhibent l'adhésion des globules rouges parasités aux récepteurs placentaires. Aux grossesses suivantes, ces anticorps apparaîtront

plus tôt dans la grossesse (39). Ainsi, au fur et à mesure des grossesses, le paludisme placentaire est moins fréquent et les nouveau-nés moins hypotrophes (48).

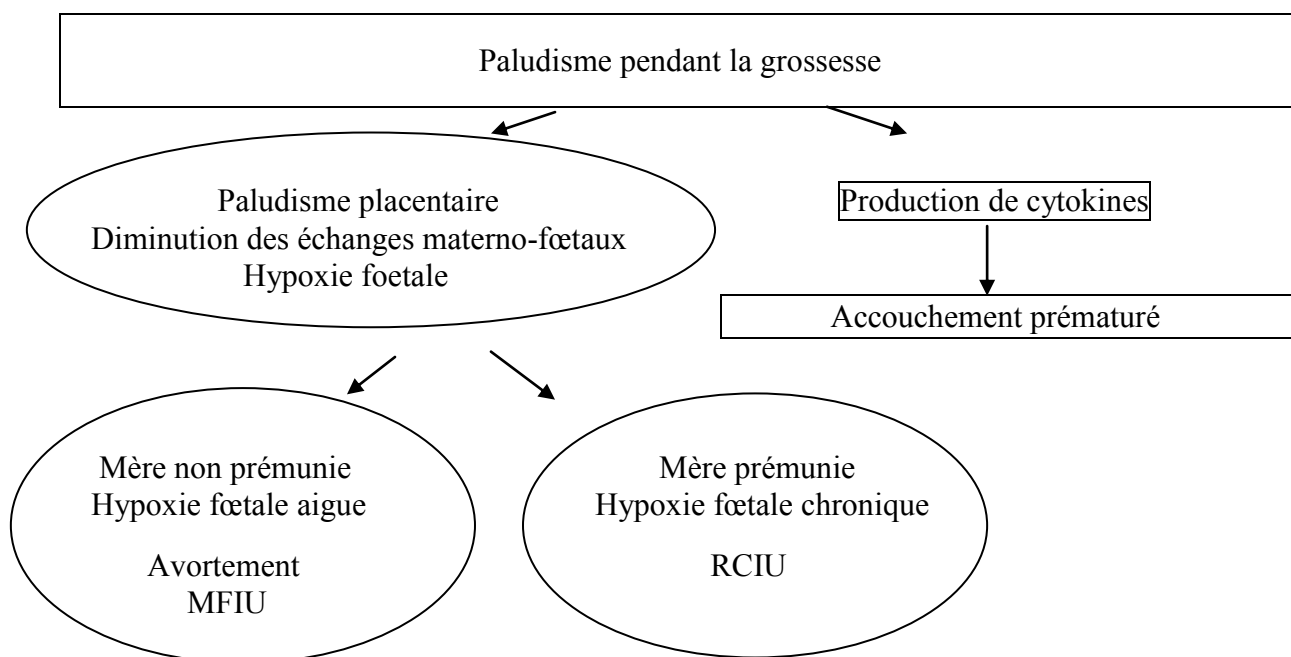
L'hypotrophie à la naissance est clairement prédominante chez les primipares ayant souffert de paludisme pendant la grossesse comparées aux multipares : l'Odd Ratio hypotrophie et paludisme est de deux à sept fois plus important pour les nouveaux-nés de primipares versus ceux de multipares (33, 43, 45).

De plus, des études montrent que l'altération du placenta réduit considérablement le transfert d'anticorps protecteurs vers le fœtus, il est ainsi moins bien protégé à sa naissance contre le tétanos, la rougeole, et les infections à pneumocoques, en dépit d'un bon niveau de protection de sa mère (33, 47).

En zone stable de paludisme, le paludisme placentaire est associé à un risque deux fois plus élevé de naissance d'un enfant mort-né. En zone instable, le paludisme placentaire est associé à un risque quatre fois plus élevé d'accouchement prématuré et de naissance d'enfant mort-né (34).

- **toute altération de l'état maternel** due au paludisme avant la naissance peut-être responsable de dystocies et de mortinatalité ou de mortalité néonatale (35).

Schéma 6 – Conséquences du paludisme pendant la grossesse. Selon G.Carles (39).

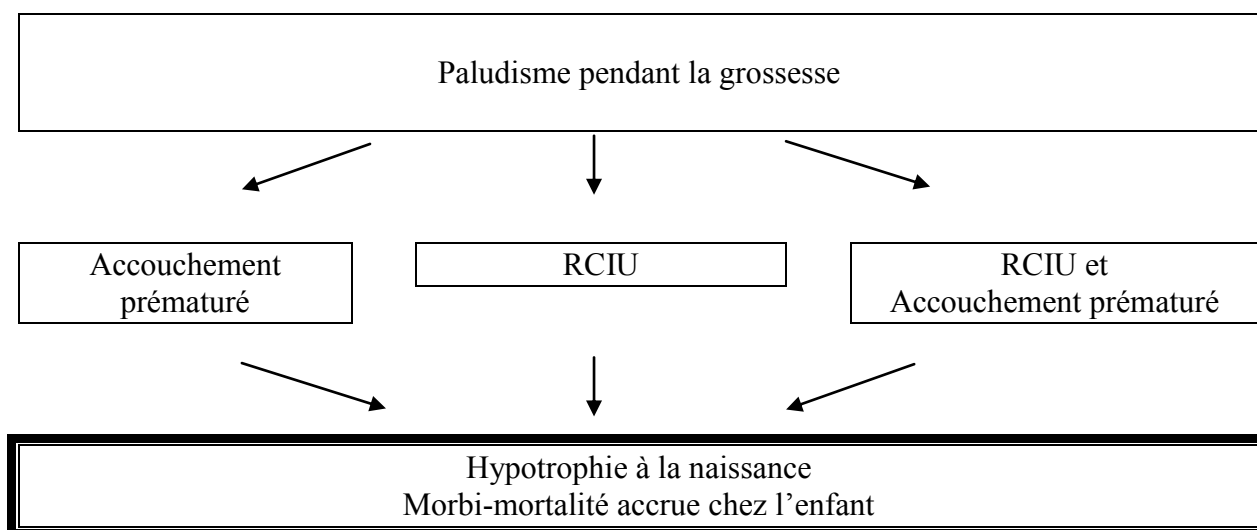


Chimio prophylaxie du paludisme chez la femme enceinte, allaitante, le nouveau-né et le nourrisson métropolitains voyageurs.

Au total, lorsque la mère a présenté un paludisme pendant la grossesse, et si la grossesse a été menée à son terme, le nouveau-né a un risque majeur d'hypotrophie à la naissance. Cette hypotrophie est la conséquence d'un RCIU et/ou d'un accouchement prématuré ; RCIU et accouchement prématuré qui eux-mêmes sont les conséquences d'une infection plasmodiale (31).

Ensuite, pendant la période néonatale, à l'âge du nourrisson et même pendant l'enfance le risque de morbi-mortalité est clairement plus important : l'hypotrophie à la naissance en est la cause prépondérante ; le transfert réduit en anticorps protecteurs maternels en est une autre (33, 37, 42). On estime que l'hypotrophie à la naissance est responsable du décès de 75 000 à 200 000 enfants en Afrique par an (33, 49).

Schéma 7 - Relation entre le paludisme et l'hypotrophie à la naissance.



5.2.1.5 Différences zone stable/ zone instable

En zone de transmission stable les femmes enceintes ont acquis une immunité vis-à-vis de *P.falciparum*. On estime qu'une femme enceinte sur quatre présente des signes d'infection plasmodiale au moment de l'accouchement (34).

Selon « *Roll Back Malaria – faire reculer le paludisme* » : l'infection à *P.falciparum* serait responsable de 10 000 décès maternels par an, de 8 à 14% de tous les cas de nouveaux-nés hypotrophes et de 3 à 8% de tous les décès de nouveaux-nés/nourrissons (50).

Schématiquement, la femme enceinte en zone de haute transmission a acquis une certaine prémunition vis à vis du paludisme du fait d'infections multiples et répétées. Le paludisme est asymptomatique la plupart du temps pour la mère et les conséquences sont : une anémie maternelle responsable de morbi-mortalité maternelle et une infection placentaire responsable d'une hypotrophie à la naissance. Pour l'enfant à naître on observe de plus une diminution du transfert d'anticorps maternels ayant pour conséquence une haute mortalité périnatale et infantile (37, 45).

En zone instable c'est à dire zone de transmission faible du paludisme, les femmes enceintes ne sont que peu ou pas prémunies vis-à-vis du *Plasmodium*, elles risquent deux à trois fois plus de présenter un paludisme grave que les femmes non enceintes vivant dans la même zone (50). On estime la mortalité maternelle à plus de 1 000 pour 100 000 naissances vivantes, soit plus de 1% (35).

Schématiquement, les femmes enceintes n'ont donc pas acquis une immunité suffisante ou n'ont pas d'immunité vis à vis du *Plasmodium*, elles présenteront plus fréquemment une infection clinique et qui sera plus souvent sévère. Le risque est à la fois maternel, par paludisme grave et risque de décès, et fœtal avec un risque de fausse couche, MFIU et prématurité plus fréquente au moment de la crise de paludisme (37, 45). On observera également une anémie maternelle, et lorsque la grossesse a été menée à son terme une hypotrophie fœtale.

Dans une étude réalisée en Guyane Française en zone de faible prémunition du paludisme : les taux de prématurité, d'hypotrophie et de mortalité périnatale étaient trois fois plus élevés dans la population de femmes enceintes impaludées que dans la population de femmes enceintes non impaludées (40).

5.2.1.6 Différences *P.falciparum*/*P.vivax*

Lors d'infections à *P.vivax* : les modifications placentaires sont significativement moindres car il y a moins de cytoadhérence placentaire par ce *Plasmodium*. Le poids de naissance est moins réduit et l'anémie est également moins sévère (33, 38, 45).

5.2.2 Nouveau-né et nourrisson

Comme nous l'avons vu dans le chapitre Epidémiologie, on estime qu'un million de décès est dû au paludisme chaque année, et ce sont les enfants d'Afrique qui en payent le plus lourd tribut. Plus de 90% des cas mortels de paludisme concernent des enfants d'Afrique subsaharienne (31), un enfant meurt toutes les 45 secondes du paludisme en Afrique (1).

Le nouveau né/nourrisson présente un paludisme de primo invasion lorsqu'il est piqué par une anophèle femelle contaminée par le plasmodium, ou dans de très rares cas lors du passage transplacentaire du plasmodium, on parle alors de paludisme congénital.

5.2.2.1 Paludisme congénital

Le paludisme congénital est défini par la présence de plasmodiums d'origine maternelle transmis par voie transplacentaire. Il peut être associé ou non à des manifestations cliniques selon les définitions (28). Il demeure rare (31) et surviendrait dans moins de 5% des grossesses au cours de laquelle une infection palustre a eu lieu (34). Mais l'incidence en zone d'endémie de paludisme est probablement sous-estimée, car confondue avec un paludisme néonatal. En effet, si des parasites sont détectés à partir du 10^e jour de vie, on ne peut exclure que l'enfant, vivant en zone de paludisme, ait été piqué par une anophèle (51).

On peut distinguer le « paludisme congénital infection » du « paludisme congénital maladie », ce dernier étant associé à des signes cliniques (28).

Les symptômes du « paludisme congénital maladie » apparaissent en général avec un délai d'incubation plus long : entre le 10^e et le 28^e jour de vie (le retard à l'apparition des symptômes est lié au taux élevé d'hémoglobine fœtale Hb F). Ils sont représentés par une hyperthermie, quelquefois une anémie, une splénomégalie et dans de rares cas aboutissent au décès néonatal (34).

Comme le paludisme congénital peut-être asymptomatique (paludisme congénital infection), il est recommandé de le rechercher par frottis/goutte épaisse à J0, J2 et J7 chez tout nouveau-

né dont la mère aurait présenté un paludisme dans les deux semaines précédant l'accouchement (36).

La plupart des cas de paludisme congénital surviennent en zone stable d'endémie, ils sont le plus souvent asymptomatiques et l'issue est en général favorable. En zone instable, la transmission materno-fœtale est exceptionnelle (34).

En zone indemne de paludisme, le paludisme congénital est encore plus exceptionnel : aux États-Unis, trois cas seulement ont été observés entre 2002 et 2005 et trois cas pour l'année 2009 (22).

5.2.2.2 Immunité et prémunition

Le nouveau-né/nourrisson est un sujet neuf, non immun vis-à-vis du paludisme, qu'il vive en zone d'endémie palustre ou qu'il soit voyageur en zone d'endémie.

Des facteurs protecteurs existent, communs aux enfants nés en zone stable de paludisme et à ceux nés en zone instable de paludisme :

- l'hémoglobine fœtale (Hb F) persistant au début de la vie est moins favorable à l'infection par le *Plasmodium* (52) et ralentit sa croissance dans les hématies (53). Cette protection disparaît progressivement avec le temps, en raison du remplacement de l'Hb F par l'hémoglobine A.
- Les sujets hétérozygotes pour la drépanocytose présentent une chaîne d'hémoglobine S (Hb S) et une chaîne d'hémoglobine A saine (sujet AS). Ils ont moins d'accès (simples ou graves) de paludisme. Cette particularité génétique est fréquente en Afrique subsaharienne. L'Hb S ne permet pas une croissance correcte du parasite dans les organes profonds où la pression en oxygène est réduite (53). Cette protection de l'Hb S n'est pas complète et est surtout effective chez les jeunes enfants (51).
- D'autres facteurs génétiques protecteurs interviendraient tels que la présence de l'antigène HLA-Bw 53, le gène promoteur du TNF- α ...(51)

- Inversement, les érythrocytes jeunes sont plus favorables à *P.falciparum*, mais ils s'élèvent seulement après le deuxième mois de vie (54).
- La surface cutanée exposée aux anophèles est moins importante chez les jeunes enfants, ils sont ainsi moins piqués par le vecteur (54-55).

En zone d'endémie ou zone « stable de paludisme » :

Le terme non immun se nuance chez les nouveau-nés/nourrissons en zone d'endémie car ceux-ci peuvent bénéficier du transfert transplacentaire d'immunoglobulines maternelles de type Ig G (39) pendant encore trois à six mois après la naissance (variant selon le niveau d'immunité de la mère) (14, 54).

Nous savons également que l'allaitement maternel exclusif pendant les premiers mois de vie permet un transfert en anticorps maternels protecteurs. De plus, la croissance du parasite est limitée par l'absence d'acide para-aminobenzoïque (PABA) dans le lait maternel, acide nécessaire à la synthèse de l'acide désoxyribonucléique du *Plasmodium* (51).

En grandissant les enfants vivants dans ces zones sont soumis à des infections multiples et répétées. Ces infections leur confèrent une immunité partielle contre la maladie appelée « prémunition », au prix d'une lourde morbi-mortalité chez les plus jeunes. Cette prémunition est labile et incomplète. Dès que l'individu est moins exposé au *Plasmodium*, elle disparaît progressivement. On considère que la prémunition, si elle n'est pas entretenue, est de courte durée de l'ordre d'une à quelques années (14, 54).

En zone d'endémie stable de paludisme, il existe une période dite « d'infestation aiguë » pendant les deux premières années de la vie, où la fréquence des accès palustre est plus élevée (54). Le risque de paludisme grave et de décès commence à partir de quelques mois de vie, pendant la période d'infestation aiguë, et jusqu'à l'âge de quatre ou cinq ans en moyenne en zone d'endémie. Après cet âge, le risque de décès par paludisme grave est moins fréquent (mais la prévalence reste élevée) et la fréquence des accès palustres diminue pour devenir de plus en plus rare. Dans ces zones, les enfants tolèrent des parasitémies élevées et n'ont que peu ou pas de symptômes, alors que de telles parasitémies seraient associées à des manifestations cliniques chez des personnes non immunes (31, 54).

En zone de « paludisme instable »

Il n'y a pas de prémunition vis-à-vis du *Plasmodium*, ainsi, la morbi-mortalité concerne toutes les classes d'âge de la population, le paludisme grave touchant aussi bien les enfants que les adultes (31, 56).

5.2.2.3 Symptomatologie et critères OMS

Pour l'enfant, de la même façon que pour l'adulte, la fièvre reste le symptôme maître. Le paludisme ressemble à un embarras gastrique fébrile. Mais chez l'enfant, les symptômes peuvent être atypiques et ressembler à une gastroentérite commune, si la fièvre est absente. On observe ces formes paucisymptomatiques particulièrement lors d'un paludisme sous chimioprophylaxie (28). L'OMS recommande de suspecter un paludisme chez un nourrisson ayant voyagé en zone d'endémie **même en l'absence de fièvre** (2, 28).

Certains symptômes sont retrouvés préférentiellement chez l'enfant (à la différence de l'adulte) tels que :

- Les symptômes respiratoires : la toux, la détresse respiratoire et la dyspnée d'acidose métabolique,
- les symptômes à prédominance digestive,
- l'hypoglycémie,
- l'anémie grave,
- et les formes neurologiques qui font craindre un neuropaludisme (28, 31, 51, 56).

Le coma, l'hypoglycémie et la détresse respiratoire sont des critères particulièrement péjoratifs de paludisme grave (56).

Le paludisme à *P.falciparum* chez le nouveau-né/nourrisson, comme chez l'enfant, constitue une urgence médicale, car il peut entraîner le décès en moins de 24 heures (2, 56). Il est ainsi clairement recommandé de ne pas voyager avec un nouveau-né/nourrisson en zone de transmission du paludisme à *P.falciparum*, compte tenu de ce risque vital.

Les critères de paludisme grave chez l'enfant ont été définis par l'OMS en 2000, ce sont les mêmes que pour l'adulte, avec des précisions propres à la pédiatrie (31-32, 56). Il n'y a pas de

limite inférieure d'âge pour cette catégorie, donc on peut en conclure que ces critères concernent également les nouveaux-nés/nourrissons.

Tableau 8 - Précisions propres à la pédiatrie des critères de paludisme grave définis par l'OMS en 2000.

1. syndrome de détresse respiratoire : battement continu des ailes du nez, dépression inspiratoire franche à la base du thorax (entonnoir xiphoidien), tirage inter costal, dyspnée d'acidose de Küssmaul
2. défaillance cardio-circulatoire : PAS < 60 mmHg avant cinq ans et < à 80 mmHg après cinq ans.
3. Insuffisance rénale : diurèse < à 12 mL/kg/24h ou créatininémie élevée pour l'âge.
4. Prostration : incapacité à tenir assis ou à boire chez le nourrisson, somnolence chez l'enfant.

Le neuropaludisme est défini comme un coma vrai (56). Pour faire le diagnostic, l'état de conscience de l'enfant doit s'évaluer cliniquement, comme pour l'adulte. Il est conseillé par l'OMS d'utiliser chez l'enfant en âge de parler l'échelle de Glasgow modifiée (de 3 à 14) ; le coma est alors défini par un score ≤ 9 . Et d'utiliser chez le nourrisson ou l'enfant ne parlant pas encore, l'échelle de Blantyre ; le coma est défini par un score ≤ 2 ou un score ≤ 3 avec une impossibilité de localiser la douleur (28, 32).

Cependant en France, quel que soit l'âge, le coma est défini par l'échelle de Glasgow (valeur 3 à 15) ; le coma est alors défini par un score ≤ 10 (32).

On note qu'il existe quelquefois une difficulté clinique à différencier un neuropaludisme, d'une méningite ou autre, particulièrement en zone d'endémie palustre, par manque de moyens diagnostiques (28). Mais des études autopsiques ont montré que l'examen du fond d'œil chez l'enfant aurait une grande valeur diagnostique de neuropaludisme, lorsque celui-ci révèle une anomalie à type de rétinopathie (pâleur rétinienne, exsudat, hémorragie rétinienne) (57-58).

6 CHIMIOPROPHYLAXIE DU PALUDISME

Compte tenu de la gravité du risque palustre sur les femmes enceintes, les nouveau-nés et les nourrissons voyageant en zone d'endémie, il est préférable, voire vital, de reporter le voyage ou de changer de destination (4, 36-37, 59-61). Si cela s'avère impossible, il est primordial de protéger correctement ces groupes particulièrement à risques.

La prévention du paludisme se base sur deux types de préventions complémentaires: la lutte antivectorielle (LAV) et la chimioprophylaxie (62).

La chimioprophylaxie seule n'est jamais fiable à 100%, et il en est de même pour la LAV seule. Aucun moyen à lui seul n'assure une protection totale (2, 4, 60).

L'OMS et les sociétés anglo-saxonnes proposent un moyen mnémotechnique original, basé sur le modèle « ABCD », pour la prévention du paludisme chez le voyageur (2, 60) :

- A. *Be Aware of the risk, the incubation period and the main symptoms.*
- B. *Avoid being **B**itten by mosquitoes, especially between dusk and dawn.*
- C. *Take antimalarial drugs (**C**hemoprophylaxis) to suppress infection where appropriate.*
- D. *Immediately seek **D**iagnosis and treatment if a fever develops one week or more after entering an area where there is a malaria risk, and up to three months after departure.*

A. Avoir conscience du risque de paludisme, connaître la période d'incubation et les principaux symptômes.

B. Éviter les piqûres de moustiques, notamment du crépuscule à l'aube.

C. Prendre une chimioprophylaxie antipaludéenne appropriée à la zone.

D. Consulter immédiatement pour établir un diagnostic et recevoir un traitement approprié en cas de fièvre survenant une semaine ou plus après avoir pénétré dans une zone à risque et dans les trois mois qui suivent le retour.

6.1 Généralités sur la chimioprophylaxie

Les molécules les plus anciennes ont démontré leur innocuité, malgré un nombre limité d'études (concernant la chloroquine lors de la grossesse par exemple) (36, 63).

Cependant, il existe une augmentation des résistances de *P.falciparum* dans certaines régions du monde, vis à vis des chimioprophylaxies utilisées jusqu'à présent. Le médecin est ainsi amené à prescrire des molécules plus récentes, dont l'innocuité n'est pas complètement prouvée dans les groupes à risque de notre travail.

Peu d'études ont été réalisées, probablement pour des raisons éthiques et également car ces populations n'ont pas un impact commercial important et ne représentent qu'un faible bénéfice commercial par rapport au coût d'une étude. La chimioprophylaxie pour les femmes enceintes, les femmes allaitantes et les nouveau-nés/nourrissons voyageurs ne semble pas être une priorité pour les firmes pharmaceutiques (36).

Du fait du peu d'études cliniques sur les médicaments antipaludéens pour les femmes enceintes, allaitantes et les nouveau-nés/nourrissons, les laboratoires émettent des précautions d'usage, et les recommandations françaises et étrangères sont ainsi limitées (64).

De façon générale, les études précliniques sont réalisées sur au moins deux espèces animales et les précautions sont extrapolées à l'être humain. Les études sur les femmes enceintes, allaitantes et les enfants sont délicates à réaliser pour des raisons déontologiques. Quelques études prospectives ont cependant été réalisées chez des femmes enceintes ayant pris une chimioprophylaxie en prévention du paludisme, alors qu'elles ne connaissaient pas leur état de grossesse, ou bien étaient devenues enceintes pendant la prise médicamenteuse (65). D'autres études ont été réalisées en zone d'endémie, et leurs résultats ont été extrapolés aux femmes enceintes non immunes voyageuses (66).

Sur le plan pharmacologique, il faut particulièrement tenir compte :

- chez la femme enceinte du passage transplacentaire des molécules ainsi que de leur fœto-toxicité,
- pour la femme allaitante du passage dans le lait des métabolites et de la toxicité vis-à-vis du nouveau-né et du nourrisson allaité,
- et enfin pour ce dernier de l'immaturation de son système de détoxification.

En conséquence il existe un réel problème pour protéger ces populations à risque, peu d'études et peu de consensus actuellement.

6.2 Chimio prophylaxie : cas général

6.2.1 Recommandation françaises du BEH 2011

Le choix de la chimio prophylaxie doit tenir compte de plusieurs critères (4) :

- des zones visitées,
- des conditions dans lesquelles le voyage se déroule,
- de la durée du séjour,
- de la saison et de l'intensité de la transmission,
- **de l'âge et du poids du patient,**
- de ses antécédents pathologiques,
- d'une possible interaction médicamenteuse,
- d'une précédente intolérance aux antipaludéens,
- **d'une grossesse en cours ou envisagée,**
- de l'évaluation de l'observance à la chimio prophylaxie,
- et des capacités financières du voyageur.

Les zones (et non pays, car il peut y avoir des zones différentes selon le pays) sont classées selon leur choroquino-résistance et multi-résistance.

Tableau 9 - Classification française du BEH 2011 « Recommandations sanitaires pour les voyageurs » pour les zones de chloroquino-résistance (4).

Groupe 0 : zone sans paludisme.

Groupe 1 : zone sans chloroquino-résistance.

Groupe 2 : zone de chloroquino-résistance.

Groupe 3 : zone de prévalence élevée de chloroquino-résistance et de multi-résistance.

La liste des zones et pays avec chloroquino-résistance et/ou multi-résistance évolue régulièrement et est réactualisée chaque année, on peut la consulter sur ces différents sites :

- sur le BEH 2011 http://www.invs.sante.fr/beh/2011/18_19/beh_18_19.pdf
- sur les publications de l'OMS <http://www.who.int/ith/ITH2010countrylistfr.pdf>
et <http://apps.who.int/tools/geoserver/www/ith/index.html>
- sur le site du CDC http://www.cdc.gov/malaria/travelers/country_table/a.html
- sur le site du NaTHNaC http://www.nathnac.org/ds/map_world.aspx

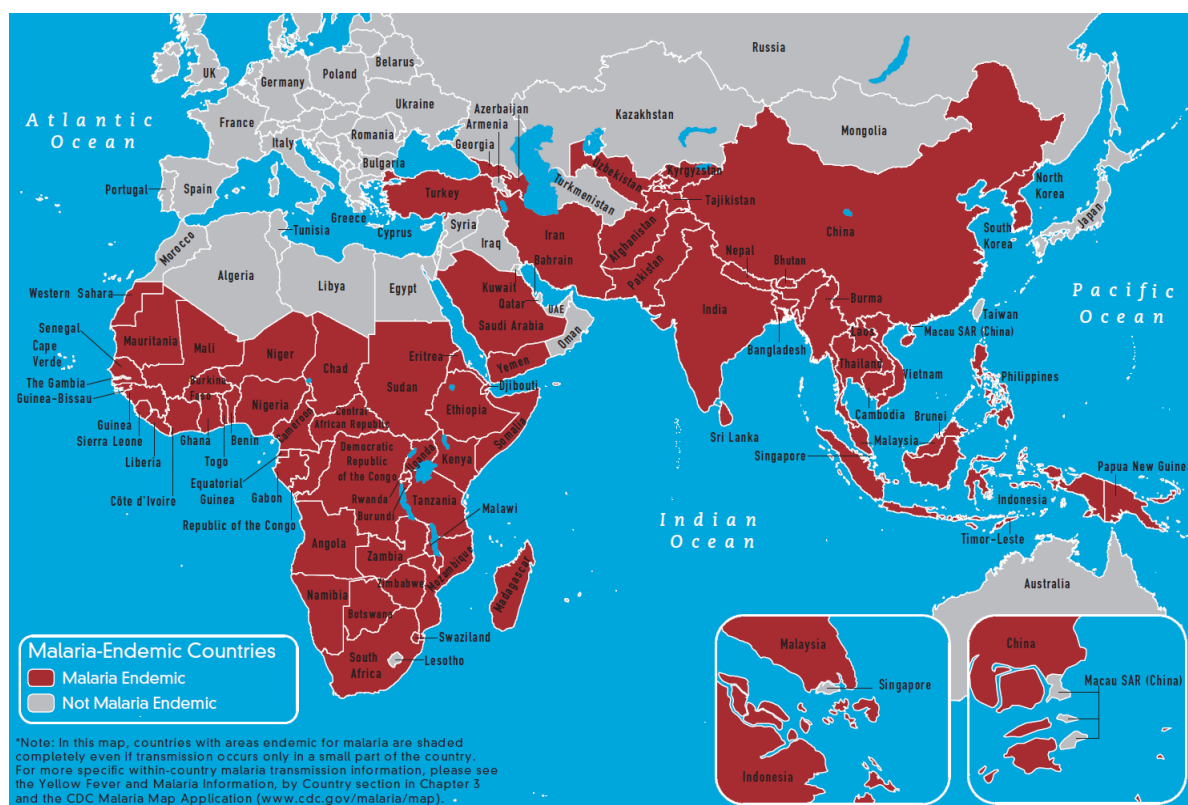


Figure I – Carte des pays où le paludisme est endémique (hors continent Américain).
 CDC - *Yellow book* 2012.

Pour plus de précision par région au sein d'un pays, il convient de regarder régulièrement les actualisations.

<http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/malaria.htm>

Tableau 10 - Recommandations du BEH 2011 pour la chimioprophylaxie du paludisme (concernant la population adulte, sans grossesse et sans pathologie associée) (4).

Groupe 0 : pas de chimioprophylaxie

Groupe 1 : Chloroquine 100 mg

Nivaquine® 100 mg par jour (J) soit 1 comprimé/J (1 cp/J) à débiter la veille de l'arrivée en zone où sévit le paludisme, puis à poursuivre pendant tout le séjour et quatre semaines au retour.

Groupe 2 : Chloroquine 100 mg + proguanil 200 mg

Nivaquine® 100 mg/J (1 cp) + Paludrine® 200 mg/J (2 cp) ou Savarine® 1 cp par jour à débiter la veille de l'arrivée en zone où sévit le paludisme, puis à poursuivre pendant tout le séjour et quatre semaines au retour.

Ou atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg

Malarone® 1 cp/J à débiter la veille de l'arrivée en zone où sévit le paludisme, puis à poursuivre pendant tout le séjour et **une** semaine au retour.

Groupe 3 : Méfloquine 250 mg

Contre indiquée en cas de troubles psychiatriques et troubles de la conduction cardiaque.

Lariam® 1cp par semaine, à commencer au moins 10 jours avant l'arrivée en zone où sévit le paludisme (et surveiller la tolérance notamment psychiatrique) puis à poursuivre pendant tout le séjour et trois semaines au retour.

Ou en fonction des résistances de la zone :

Atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg

Malarone® 1 cp/J à débiter la veille de l'arrivée en zone où sévit le paludisme, puis à poursuivre pendant tout le séjour et **une** semaine au retour.

Ou en fonction des résistances de la zone :

Doxycycline 100 mg

Doxypalu® ou Granudoxy® Gé ou Doxy® 100 Gé 1 cp/J à débiter la veille de l'arrivée en zone où sévit le paludisme, puis à poursuivre pendant tout le séjour et quatre semaines au retour.

6.2.2 Zones de méfloquino-résistance

Pour certaines régions du groupe 3 (ou type IV de l'OMS) en Asie du Sud-Est : Timor Oriental, Laos, zones thaïlandaises frontalières avec le Cambodge et le Myanmar, il existe des zones de méfloquino-résistance. La chimioprophylaxie recommandée est soit l'association atovaquone + proguanil, soit la doxycycline (4).



Figure J – Zones de méfloquino-résistance. CDC - *Yellow book* 2012. <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/malaria.htm>

6.2.3 Autres résistances

Des cas de résistance à la Malarone® ont été décrits de façon récente, dont un en Guyane Française, dans la région de Maripasoula, chez un homme ayant présenté un paludisme à *P.falciparum* en 2005 (67).

6.2.4 Cas particuliers des séjours de durée inférieure à sept jours

Pour les pays du groupe 1 et 2 et pour un séjour inférieur à sept jours la chimioprophylaxie est facultative, à condition de pouvoir consulter en urgence dans les mois qui suivent le retour en cas de fièvre. La protection antivectorielle est cependant recommandée (4).

Les études sur les femmes enceintes recommandent que, même lorsque la durée de séjour est inférieure à sept jours, une chimioprophylaxie associée aux mesures antivectorielles soit impérativement mise en place (35).

6.2.5 Achat des médicaments

Le voyageur doit être informé qu'il doit acheter la chimioprophylaxie prévue pour la totalité du séjour, avant le départ en zone d'endémie. En effet, les médicaments achetés à l'étranger et particulièrement dans les pays en voie de développement, en Afrique et en Asie, ne sont pas tous aussi sûrs que ceux achetés en France (ou dans d'autres pays industrialisés). Ces médicaments achetés pendant le voyage, peuvent être sans effet, et même s'avérer dangereux pour les consommateurs (60, 68).

6.2.6 Recommandations de l'OMS

Tableau 11 - Classification et recommandations de l'OMS selon les zones à risque de paludisme (pour la population générale adulte, sans grossesse et sans pathologie associée) (2).

Type I : Le risque de paludisme est très limité, une protection antivectorielle seule est recommandée.

Type II : Zone à risque de paludisme à *P.vivax* seulement ou de paludisme à *P.falciparum* chloroquino-sensible, la protection antivectorielle et la chimioprophylaxie par chloroquine sont recommandées.

Type III : Zone à risque de paludisme à *P.vivax* et de paludisme à *P.falciparum* avec émergence d'une chloroquino-résistance, la protection antivectorielle et la chimioprophylaxie par l'association chloroquine + proguanil sont recommandées.

Type IV : Zone à risque élevé à *P.falciparum* avec pharmaco-résistance notifiée ; ou zone à risque modéré à *P.falciparum* avec forte pharmaco-résistance notifiée. La protection antivectorielle est recommandée et la chimioprophylaxie est recommandée (à adapter aux résistances de la zone) par méfloquine ou atovaquone + proguanil ou doxycycline.

De façon schématique la classification OMS type I correspond au groupe 1 essentiellement à *P.vivax*, le type II correspond au groupe 1, le type III au groupe 2 et le type IV au groupe 3 de la classification française (4).

6.2.7 Différences avec les autres pays

6.2.7.1 Association chloroquine + proguanil

La Belgique juge que l'association chloroquine + proguanil est devenue quasiment inefficace. Ainsi le proguanil sous forme de Paludrine® n'est plus disponible en Belgique depuis début 2010 (69).

Le CDC ne fait pas mention de l'association chloroquine + proguanil en prévention du paludisme dans ses dernières recommandations (68).

Le Canada et le Royaume-Uni jugent l'association chloroquine + proguanil moins efficace que l'association atovaquone + proguanil, la doxycycline ou la méfloquine. Ainsi, l'association chloroquine + proguanil n'est pas recommandée en prévention du paludisme chez le voyageur en Afrique subsaharienne (61, 70). Ces recommandations sont exprimées différemment, mais correspondent aux recommandations françaises du BEH 2011, car l'association chloroquine + proguanil est uniquement conseillée pour les pays du groupe 2 (dont aucun pays d'Afrique subsaharienne ne fait partie) (4).

6.2.7.2 La primaquine

La primaquine est proposée en chimioprophylaxie primaire par le CDC, le Canada et la Belgique (61, 68-69). Il s'agit du médicament le plus efficace en prévention du paludisme à *P.vivax*. La primaquine est à utiliser pour les séjours où *P.vivax* est l'espèce prédominante.

Il est recommandé de débiter la prise de primaquine la veille de l'arrivée en zone où sévit le paludisme, puis à poursuivre pendant tout le séjour et **une** seule semaine au retour (68).

La primaquine est également recommandée en prophylaxie terminale par le CDC et l'OMS, c'est à dire en traitant présomptif pour les sujets ayant voyagé dans une zone à risque de contamination à *P.vivax* ou *P.ovale* (2, 68).

En France, selon l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) du 17 Octobre 2008 (71), la primaquine n'est pas utilisée en chimioprophylaxie primaire ni en prophylaxie terminale, mais seulement en cure d'éradication après un accès de paludisme à *P.vivax* ou *P.ovale*, en association avec un schizontocide érythrocytaire. En France, la primaquine n'est pas disponible en pharmacie d'officine, mais est distribuée dans les hôpitaux sous autorisation temporaire d'utilisation nominative dont la demande doit être formulée à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) (71).

6.3 Recommandations pour les femmes enceintes

Ces recommandations sont également valables pour les patientes voyageuses souhaitant envisager une grossesse.

Par contre, ces recommandations ne s'appliquent pas aux femmes enceintes vivant en zone d'endémie palustre, pour lesquelles l'OMS propose une stratégie différente (traitement préventif intermittent) (50).

De plus, ces recommandations ne sont pas valables pour les femmes enceintes vivant hors du territoire métropolitain (Guyane et Mayotte) pour lesquelles des recommandations spécifiques existent (72).

6.3.1 Pharmacologie et grossesse

La femme enceinte et le fœtus sont solidaires et forment l'unité fœto-placentaire.

Toutes molécules ou médicaments administrés à la mère, excepté de grosses molécules comme l'insuline et l'héparine, passent la barrière placentaire. Il existe un transport passif transplacentaire de molécules de Poids Moléculaire (PM) < 1 000 Dalton (Da). De plus, selon la nature de la molécule (immunoglobuline ou molécule liée à une immunoglobuline), le passage transplacentaire peut être facilité, même si le PM > 1 000 Da (73-74).

La notion de demi-vie est importante à connaître surtout si elle est longue : on estime que 96% du produit est éliminé de la circulation sanguine au bout de cinq demi-vies en cinétique linéaire.

Afin d'apprécier le risque médicamenteux éventuel sur l'embryon, le fœtus et le nouveau-né, il est nécessaire de tenir compte du calendrier de développement de l'embryon, des paramètres pharmacologiques modifiés pendant la grossesse et des données pharmacologiques spécifiques pour chaque molécule. Ces données sont ensuite comparées à la fréquence des malformations congénitales dans la population générale. On estime que de 2 à 4% des enfants naissent avec une malformation congénitale. Les causes médicamenteuses et toxiques représenteraient 4 à 5% de ces cas (75).

Le meilleur compromis doit être recherché entre la prise en charge de la mère et les risques potentiels pour le fœtus. On préférera la molécule ayant fait la preuve de son efficacité, la mieux évaluée et ayant le meilleur rapport bénéfice/risque.

6.3.1.1 Calendrier du développement (75)

- **J0 à J12 après la fécondation: période préimplantatoire et implantatoire.** Pendant cette phase, l'embryon a peu d'échanges avec l'organisme maternel. La loi du « tout ou rien » s'applique, c'est à dire qu'en fonction de l'agression reçue, soit il y a mort embryonnaire, soit absence d'effet sur l'embryon.
- **J13 à J56 : période embryonnaire.** Il s'agit de la phase d'organogenèse qui se déroule selon un calendrier très précis. Le risque d'atteinte morphologique est majeur et dépend du type de molécule en cause, de la date précise de prise, de la durée d'exposition, de la demi-vie, de la posologie et de particularités génétiques.
- **J57 à la naissance : période fœtale.** Il s'agit de la phase de croissance et de maturation histologique et enzymatique. Le fœtus a une circulation sanguine particulière avec un shunt partiel du foie et un shunt pulmonaire. Ainsi, s'il est exposé à certaines molécules, le foie et les poumons seront épargnés, néanmoins cela pénalisera le système nerveux central, le cœur et les reins. Une exposition pourra se traduire par une anomalie de croissance (globale ou de certains organes), une anomalie de maturation histologique, une anomalie fonctionnelle ou une cancérogénèse à distance.

6.3.1.2 Paramètres pharmacologiques pendant la grossesse

La modification de la physiologie pendant la grossesse engendre une modification des paramètres pharmacologiques.

- Le volume de distribution plasmatique augmente jusqu'à 30 à 34 SA pour atteindre 30% de plus que sa valeur de base. Par conséquent le volume de distribution de certaines molécules peut augmenter.

- Par contre, la concentration plasmatique de protéines telles que l'albumine et l'alpha glycoprotéine est diminuée et chute tout au long de la grossesse. Ainsi, la fraction libre (non liée aux protéines) d'un médicament peut augmenter, et par conséquent son activité, voire sa toxicité également.
- Le débit cardiaque s'adapte et augmente progressivement jusqu'à la fin du deuxième trimestre de grossesse.
- Le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire augmentent tout au long de la grossesse. Cela provoque pour certaines molécules une excrétion et une élimination accélérée.

Du côté fœtal, les capacités métaboliques et excrétrices des molécules pharmacologiques sont faibles. C'est l'organisme maternel qui va éliminer les métabolites via le foie et les reins maternels. Le fœtus peut accumuler certains métabolites selon la demi-vie de la molécule, la durée de prise par la mère et/ou les capacités maternelles d'élimination (75).

A sa naissance, il est seul pour éliminer ces métabolites et ses capacités d'élimination ne sont pas matures. On estime que la demi-vie plasmatique d'élimination est de deux à quatre fois plus longue chez le nouveau-né à terme comparé à l'enfant plus grand et l'adulte. Pour le nouveau-né prématuré, cette demi-vie plasmatique d'élimination est encore plus allongée (75).

6.3.2 Chimio prophylaxie du paludisme et grossesse

6.3.2.1 La chloroquine

Tableau 12 - Fiche d'identité pharmacologique de la chloroquine (75).

Famille	Amino-4-quinoléine de synthèse active sur les formes asexuées érythrocytaires de <i>P.falciparum</i> , <i>P.ovale</i> , <i>P.vivax</i> , <i>P.malariae</i> et active sur les formes sexuées de <i>P.ovale</i> , <i>P.vivax</i> et <i>P.malariae</i>
PM	320 Da
Absorption	Intestinale et intramusculaire bonne
Pic plasmatique	1 à 8 h après une prise orale
Liaison aux protéines plasmatiques	50%
Élimination	Urinaire sous 50% inchangée
Demi-vie	10 à 60 jours pour la chloroquine 59 à 67 jours pour la monodesethylchloroquine (principal métabolite actif)

Actuellement en chimioprophylaxie, l'intérêt de la chloroquine est devenu très limité devant l'accroissement des zones de chloroquino-résistance dans le monde tropical.

La chloroquine est la molécule la plus ancienne utilisée dans la lutte contre le paludisme et a été prescrite massivement dans les pays impaludés. Elle a ainsi démontré son innocuité sur la grossesse (76) malgré un nombre d'étude limité (36, 63). Ces études ont montré les bénéfices de la chloroquine sur la femme enceinte et son nouveau-né, mais aucune n'a vraiment démontré l'absence d'effet tératogène ou fœtotoxique (75).

La chloroquine et son métabolite majeur la desethylchloroquine sont distribués de façon égale à travers le placenta. Des études suggèrent que l'exposition fœtale est proportionnelle à la dose et à la fréquence d'administration de chloroquine à la mère (77).

Les données de sécurité préclinique ont montré qu'à des doses élevées de chloroquine, il existe un faible effet tératogène chez le rat (78).

La chloroquine utilisée chez la femme enceinte à forte dose (notamment dans le traitement du lupus érythémateux disséminé et de la polyarthrite rhumatoïde), s'accumule dans les tissus riches en mélanine, comme la peau et la rétine (79), et serait responsable d'anomalies (80-81).

Aux doses recommandées en prophylaxie du paludisme, aucun incident n'a été signalé (79) et il est admis qu'elle peut être utilisée sans risque lors de la grossesse (2, 4, 60-61, 68, 75, 77, 82).

Il faut toutefois souligner que pour une chimioprophylaxie au long cours, la dose cumulée de chloroquine et de son métabolite actif est potentiellement toxique pour la rétine et la cochlée du fœtus (75). Il n'a pas été précisé quelle dose cumulée de chloroquine au long cours devient toxique pour le fœtus et l'enfant à naître.

Des rapports de cas cliniques existent dans la littérature. Ils présentent des cas d'enfants nés avec des anomalies cochléaires et/ou d'autres anomalies du développement, secondairement à l'exposition in-utéro (variant d'une période de six semaines après la conception à toute la

grossesse) à la chloroquine à la dose de 250 mg/J (80). D'autres cas cliniques montrent des enfants nés avec des anomalies à type de dégénérescence rétinienne, dont la mère aurait pris deux comprimés (cp) de Nivaquine® par jour en automédication pendant ses grossesses (81).

Toutefois le Vidal 2011 rapporte que des doses quotidiennes de chloroquine inférieures à 4 mg/kg/J sont considérées comme à faible risque, et que le danger de perte permanente de l'acuité visuelle est considéré comme faible pendant les 10 premières années de traitement chez l'adulte (79). Il est recommandé de réaliser un examen ophtalmologique tous les six à 12 mois, après cinq à six ans d'utilisation continue chez l'adulte (59).

6.3.2.2 Le proguanil dans l'association chloroquine + proguanil

Tableau 13 - Fiche d'identité pharmacologique du chlorhydrate de proguanil (75, 83-85).

Famille	Biguanide inactif transformé en cycloguanil (métabolite actif) ayant une activité de dihydrofolate réductase-thymidylate synthétase du <i>Plasmodium</i>
PM	290 Da
Absorption	Orale lente
Pic plasmatique	3 à 5 h
Liaison aux protéines plasmatiques	75%
Élimination	Urinaire principalement (entre 40 et 60%)
Demi-vie	12 à 21 h
Particularités	- Pendant la grossesse, on observe une diminution de la concentration maximum de l'ordre de 40% par rapport à des adultes sains sans grossesse. - Chez les patients métaboliseurs lents la biotransformation en cycloguanil via le CYP 2C19 est plus lente. Pendant la grossesse l'activité du CYP 2C19 serait diminuée, comme on peut l'observer chez les métaboliseurs lents.

Le proguanil existe dans les associations chloroquine + proguanil et atovaquone + proguanil. Par l'intermédiaire de son métabolite actif le cycloguanil, le proguanil, a une activité d'inhibition de la dihydrofolate-réductase (79) et modifie le métabolisme de l'acide folique.

Les doses utilisées lors d'essais de toxicité aiguë ou chronique sont bien tolérées et il n'a pas été mis en évidence de potentiel tératogène ou mutagène chez le rat (mais il n'a pas été testé chez le lapin) (75).

Le proguanil est utilisé depuis plus de 40 ans en zone impaludée et aucune relation causale entre son utilisation et un effet indésirable chez la mère ou le fœtus n'a été démontrée. Par conséquent, il est admis qu'il peut être pris au cours de la grossesse en fonction de la zone de voyage (4, 61, 69, 75, 79, 82).

En prévention de malformation du tube neural chez le fœtus et le nouveau-né, il est recommandé par les sociétés anglo-saxonnes de supplémenter la femme enceinte avec 5 mg d'acide folique par jour pendant la prise de cette chimioprophylaxie (36, 86).

6.3.2.3 L'association atovaquone + proguanil

Tableau 14 - Fiche d'identité pharmacologique de l'atovaquone (75, 83-84).

Famille	Inhibiteur sélectif du transport des électrons faisant chuter le potentiel de la membrane mitochondriale du parasite
PM	366 Da
Absorption	Biodisponibilité meilleure (x 2 ou 3) avec une prise concomitante de lipides
Liaison aux protéines plasmatiques	Forte (supérieure à 99%)
Élimination	Sous forme inchangée dans les selles à plus de 94%
Demi-vie	2 à 3 jours
Particularités	<ul style="list-style-type: none"> - Molécule très lipophile avec une faible solubilité aqueuse. - La demi-vie d'élimination est plus courte chez les sujets d'origine asiatique (32 h en moyenne) comparé aux sujets d'origine africaine (50 à 84 h en moyenne). - La demi-vie d'élimination serait plus longue lors de la grossesse (59,2 h contre 38,5 h chez des adultes sains sans grossesse) et la concentration maximum serait abaissée lors de la grossesse (2,07 µg/mL contre 5,58 µg/mL chez des adultes sains sans grossesse).

L'association atovaquone + proguanil n'a pas montré d'effet tératogène sur les études réalisées chez le rat à des doses cinq à six fois et demi supérieures aux doses recommandées en traitement chez l'humain. Néanmoins, chez le lapin, l'atovaquone est responsable d'une toxicité maternelle à des doses atteignant 1 200 mg/kg/J, ayant pour conséquence un RCIU et une augmentation de l'incidence des résorptions embryonnaires (83).

Selon le Vidal 2011: « en l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour avec aucun des principes actifs pris isolément. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à cette association est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, l'utilisation de la Malarone® pourra être envisagée si nécessaire lors de la grossesse » (79).

Dans la monographie de la Malarone® le groupe pharmaceutique précise qu'aucune étude n'a été menée sur la femme enceinte, et que l'innocuité du produit pendant la grossesse de l'être humain n'a pas été établie. En conséquence, son utilisation devrait être envisagée seulement si « l'avantage escompté pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus » (83).

Les données de sécurité préclinique montrent que ni l'atovaquone ni le proguanil seuls n'ont montré de potentiel mutagène sur une large série de tests (79).

Une étude randomisée réalisée en Birmanie sur 81 femmes enceintes dont 39 ont reçu en traitement l'association atovaquone + proguanil (+ artesunate), aux deuxième et troisième trimestres de grossesse, a montré que cette association pouvait être utilisée en sécurité pendant la grossesse pour la mère et le fœtus (87).

Une autre étude a été réalisée en Birmanie, sur 27 femmes enceintes traitées par l'association atovaquone + proguanil (+ artesunate), pour paludisme multi résistant à *P.falciparum*. Les résultats n'ont pas montré d'anomalies congénitales pour les nouveau-nés, ni d'augmentation des avortements ou enfants mort-nés (88).

L'OMS, le CDC, la Suisse, la Belgique et le Royaume-Uni recommandent de ne pas utiliser l'association atovaquone + proguanil pendant la grossesse par manque de données suffisantes

(2, 68-70, 89). Les recommandations belges précisent qu'une interruption de grossesse n'est pas à considérer en cas de prise accidentelle de Malarone® pendant la grossesse.

Le Canada propose de l'utiliser aux deuxième et troisième trimestres si aucune autre option n'est possible, c'est-à-dire lorsque le voyage ne peut être reporté ou annulé en zone de méfloquino-résistance, et en mesurant la balance bénéfice risque (61).

Le BEH 2011 et le Vidal 2011 proposent « d'envisager son utilisation si nécessaire », le CRAT l'autorise pendant la grossesse quel que soit l'âge gestationnel (4, 79, 82).

6.3.2.4 La méfloquine

Tableau 15 - Fiche d'identité pharmacologique de la méfloquine (75, 90-93).

Famille	Quinoléine-4-méthanol. Action sur les formes asexuées érythrocytaires de <i>P.ovale</i> , <i>P.vivax</i> , <i>P.malariae</i> et <i>P.falciparum</i>
PM	414 Da
Absorption	Intestinale rapide
Pic plasmatique	17 h
Liaison aux protéines plasmatiques	Forte (98%)
Élimination	Principalement dans la bile et les selles
Demi-vie	21 jours (14 à 28 jours)
Particularités	<ul style="list-style-type: none"> - La concentration serait 2 à 3 fois plus importante chez les patients d'origine asiatique par rapport aux patients d'autres origines ethniques. - Les concentrations plasmatiques sont significativement plus basses au cours de la grossesse. - En fin de grossesse la demi-vie serait plus courte (11,6 jours +/-7,9 jours) car l'élimination est augmentée (mais une autre étude ne trouve pas de différence significative).

Des études réalisées sur l'animal ont montré un effet embryotoxique chez le lapin et un effet tératogène chez la souris et le rat, à des doses cinq à 20 fois supérieures à la dose thérapeutique, avec des anomalies de l'extrémité céphalique et du squelette (91).

Une étude rétrospective a été réalisée en zone d'endémie en Thaïlande, sur l'effet du traitement par méfloquine pendant la grossesse. Cette étude concernait une cohorte de 3 587 femmes enceintes sur une période de 1991 à 1994. Parmi elles, 208 femmes enceintes avaient reçu de la méfloquine. Les autres femmes enceintes avaient reçu d'autres traitements antipaludéens ou bien n'avaient pas eu de crises de paludisme documentées pendant leur grossesse et donc pas de traitement. Cette étude a montré que les femmes ayant pris de la méfloquine pendant la grossesse (quel que soit le trimestre) avaient un risque significativement supérieur d'accoucher d'un enfant mort-né comparées aux femmes traitées par quinine, aux femmes ayant pris d'autres antipaludéens, et également aux femmes n'ayant pas eu de paludisme pendant la grossesse. Par contre, la prise de méfloquine avant la conception n'a pas été reconnue comme un facteur de risque d'accoucher d'un enfant mort-né. De même, la prise de méfloquine n'a pas été associée à un risque supérieur d'avortement, d'hypotrophie fœtale, de retard neurologique ou de malformation congénitale dans cette étude (66).

A contrario, une enquête prospective organisée par la firme pharmaceutique (*Roche International Spontaneous Reporting System*) sur 1 627 grossesses exposées à la méfloquine avant la grossesse et/ou au premier trimestre de grossesse entre 1985 et 1996 a conclu que la prévalence des malformations congénitales, des avortements, ou des naissances d'enfants mort-nés dans cette cohorte, n'était pas significativement différente de la prévalence observée dans la population générale (94).

Une autre étude réalisée en zone d'endémie au Malawi sur plus de 1 000 femmes enceintes aux deuxième et troisième trimestres n'a pas montré d'effet délétère sur les fœtus (95).

D'autres études prospectives (réalisées sur une cohorte de 236 femmes voyageuses enceintes et sur une autre cohorte de 331 femmes enceintes enregistrées dans la base de la compagnie pharmaceutique) ont montré que les fréquences des anomalies fœtales et des avortements n'étaient pas significativement différentes de celles de la population générale (65).

Une étude de l'armée américaine a été réalisée sur une cohorte de femmes ayant pris de la méfloquine en prophylaxie du paludisme sans connaître leur état de grossesse (72 femmes

dont 19 perdues de vue et 17 ayant choisi l'interruption volontaire de grossesse, soit 36 grossesses). Il n'a pas été observé de malformation congénitale sur les enfants exposés à la méfloquine au premier trimestre de grossesse. Cependant dans cette étude de faible amplitude, le nombre d'avortements spontanés était plus important : 33% soit 12 / 36 grossesse, IC (95%) [19,5%-49,8%] que dans la population générale (96).

Une étude randomisée a été réalisée au Bénin de 2005 à 2008 sur 1 601 femmes enceintes ayant reçu en traitement préventif intermittent, soit de la méfloquine, soit de la sulfadoxine-pyriméthamine. Les résultats n'ont pas montré de différences statistiquement significatives sur l'issue des grossesses des deux groupes en terme d'avortements et d'enfants mort-nés (97).

Les autorités françaises et suisses autorisent la méfloquine pendant toute la grossesse (4, 75, 79, 82, 89).

La monographie du Lariam® par le groupe pharmaceutique, indique que son utilisation est sûre après 16 semaines de grossesse. La prévalence des malformations congénitales avec le Lariam® est du même ordre que dans la population générale. Selon le fabricant, les femmes en âge de procréer devraient prendre une contraception pendant la prise de cette prophylaxie et dans les trois mois suivants la dernière dose. Néanmoins, une interruption de grossesse n'est pas indiquée en cas de prise de méfloquine (90).

L'OMS, le CDC, la Belgique, le Royaume-Uni et le Canada autorisent la méfloquine aux deuxième et troisième trimestres de grossesse (2, 61, 68-70).

Au premier trimestre, le CDC, le Royaume-Uni, la Belgique et le Canada recommandent la méfloquine si le voyage en zone de paludisme à *P.falciparum* chloroquino-résistant ne peut être annulé ou reporté, compte tenu du risque potentiellement gravissime du paludisme sur la femme enceinte (61, 68-70). Le CDC précise que des études suggèrent que la prise de méfloquine au premier trimestre ne cause pas plus d'avortement spontané ou de malformation congénitale (68).

L'OMS ne recommande pas l'utilisation de la méfloquine au premier trimestre par manque de données suffisantes (2).

6.3.2.5 La doxycycline

Tableau 16 - Fiche d'identité pharmacologique de la doxycycline (monohydrate) (75).

Famille	Antibiotique de la famille des tétracyclines
PM	462 Da
Absorption	Pratiquement complète dans le haut appareil digestif
Pic plasmatique	2 à 4 h
Liaison aux protéines plasmatiques	83 à 93%
Élimination	Concentration dans la bile puis élimination en 3 jours sous forme active à 40% urinaire et 32% fécale.
Demi-vie	16 à 22 h

Depuis les années 1960, la tétracycline est connue pour être responsable d'anomalies chez le fœtus et de cas fatals de stéatose hépatique médicamenteuse chez des femmes enceintes (lors d'utilisation intraveineuse à forte dose en traitement de pyélonéphrites) (36, 75, 98).

La doxycycline passe la barrière placentaire et est retrouvée dans le liquide amniotique (98). La molécule forme un complexe avec l'orthophosphate de calcium et s'incorpore dans les os et les dents au moment de leur calcification. Le bourgeon dentaire du fœtus commence sa calcification vers le cinquième mois gestationnel. L'utilisation de la doxycycline, après cette période, peut être responsable de dyschromie dentaire chez l'enfant à naître et d'hypoplasie de l'émail (75, 98). Cette dyschromie dentaire ne concerne que les dents de lait, et non les dents définitives dont la calcification commence après la naissance (82). La doxycycline serait également responsable d'anomalies de croissance osseuse par défaut d'ossification chez le fœtus (99) et de cataractes congénitales (36).

Aucun effet tératogène n'est connu chez l'animal, mais les anomalies dentaires et osseuses sont connues (98). Certaines sources rapportent un doute sur des malformations lors de la prise au premier trimestre de grossesse dans l'espèce humaine (hypospadias, hypoplasie pulmonaire ou hernie inguinale) (75).

Par conséquent : la doxycycline est déconseillée au premier trimestre, et est contre indiquée aux deuxième et troisième trimestres de grossesse par le dictionnaire Vidal 2011, le BEH 2011 et le CRAT (4, 79, 82).

L'OMS, le CDC, la Suisse, le Canada, le Royaume-Uni et la Belgique contre-indiquent la doxycycline pendant toute la durée de la grossesse (2, 61, 68-70, 89).

6.3.2.6 La primaquine

Tableau 17 - Fiche d'identité pharmacologique de la primaquine (phosphate) (71, 100).

Famille	Amino 8 quinoléine de synthèse
PM	455 Da
Absorption	Rapidement absorbée dans le tractus gastro intestinal
Pic plasmatique	1 à 3 h
Demi-vie	4 à 9 h
Particularités	Biodisponibilité augmentée lors de la prise au cours d'un repas. Métabolite actif : carboxy-primaquine.

La primaquine est utilisée depuis les années 1950. Son mode d'action n'est pas complètement élucidé, elle agirait par altération de la membrane mitochondriale.

La molécule a la particularité d'agir sur le plasmodium à différents stades de son cycle de vie :

- au stade hépatique sur les schizontes,
- à tous les stades sanguins,
- contre les gamétocytes,
- sur les hypnozoïtes du foie, prévenant ainsi les rechutes à *P.vivax* et *P.ovale*.

Il s'agit du seul médicament schizontocide et hypnozoïtocide (avec la Tafénoquine® qui n'est pas encore commercialisée) (71). Cependant la molécule n'est pas active sur les formes asexuées circulantes de *P.falciparum* (100).

La primaquine est formellement contre-indiquée chez les personnes présentant un déficit en Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase (G6PD) et en méthémoglobine réductase. Le déficit en G6PD est plus fréquent chez les sujets d'ascendance méditerranéenne, africaine et

asiatique. Dans ces cas, elle peut provoquer une anémie hémolytique fatale et une méthémoglobinémie. Avant toute utilisation de primaquine, une recherche de déficit en G6PD doit obligatoirement être effectuée.

La primaquine traverse la barrière placentaire vers le fœtus. Le déficit en G6PD ne peut pas être testé chez celui-ci, en conséquence la primaquine est contre-indiquée en prophylaxie (et traitement) pendant toute la grossesse (61, 68).

6.3.3 Synthèse pour la femme enceinte

Tableau 18 - Synthèse des recommandations françaises pour les femmes enceintes.

	BEH 2011 (4)	Vidal 2011 (79)	CRAT (82)
Chloroquine	Autorisée pendant la grossesse	Autorisée pendant la grossesse	Autorisée pendant la grossesse
Association Chloroquine + Proguanil	Autorisée pendant la grossesse	Autorisée pendant la grossesse	Autorisée pendant la grossesse
Association Atovaquone + Proguanil	Envisagée si nécessaire	Envisagée si nécessaire	Autorisée pendant la grossesse quel que soit l'âge gestationnel
Méfloquine	Autorisée pendant la grossesse	Autorisée pendant la grossesse quel que soit l'âge gestationnel	Autorisée pendant la grossesse quel que soit l'âge gestationnel
Doxycycline	Déconseillée au 1er trimestre Contre indiquée aux 2e et 3e trimestres	Déconseillée au 1er trimestre Contre indiquée aux 2e et 3e trimestres	Envisageable au 1er trimestre seulement
Primaquine	Non spécifiée	Non spécifiée	Contre indiquée

Tableau 19 - Synthèse des recommandations internationales pour les femmes enceintes.

Les recommandations espagnoles sont basées sur celles du CDC d'Atlanta (37) et ne sont donc pas représentées dans ce tableau, ni dans les suivants.

	OMS (2)	CDC (68)	Suisse (89)
Chloroquine	Autorisée pendant la grossesse	Autorisée pendant la grossesse	Non spécifiée
Association Chloroquine + Proguanil	Autorisée pendant la grossesse	Non spécifiée	Autorisée pendant la grossesse
Association Atovaquone + Proguanil	Déconseillée pendant la grossesse par manque de données suffisantes	Non recommandée pendant la grossesse par manque de données suffisantes	Non indiquée par manque de données suffisantes
Méfloquine	Autorisée pendant les 2 ^e et 3 ^e trimestres Déconseillée au 1 ^{er} trimestre par manque de données suffisantes	Autorisée pendant les 2 ^e et 3 ^e trimestres Peut être utilisée au 1 ^{er} trimestre s'il n'y a pas d'autre option	Autorisée pendant la grossesse
Doxycycline	Contre indiquée pendant toute la grossesse	Contre indiquée pendant toute la grossesse	Contre indiquée pendant toute la grossesse
Primaquine	Contre indiquée	Contre indiquée	Non spécifiée

	Canada (61)	Royaume-Uni (70)	Belgique (69)
Chloroquine	Autorisée pendant la grossesse	Autorisée pendant la grossesse	Autorisée pendant la grossesse
Association Chloroquine + Proguanil	Autorisée pendant la grossesse	Autorisée pendant la grossesse avec Acide Folique 5 mg par jour	Autorisée pendant la grossesse
Association Atovaquone + Proguanil	Non indiquée par manque de données suffisantes. Envisagée si nécessaire aus 2e et 3e trimestres si voyage dans des régions de méfloquino-résistance. Balance bénéfice risque à discuter.	Non indiquée par manque de données suffisantes	Temporairement déconseillée par manque de données suffisantes
Méfloquine	Autorisée pendant la grossesse si le voyage ne peut être annulé en région de paludisme à <i>P.falciparum</i> en zone de chloroquino- résistance.	Autorisée pendant les 2e et 3e trimestres. Compte tenu du risque potentiel du paludisme sur la femme enceinte son utilisation peut-être justifiée au 1er trimestre si nécessaire	Autorisée pendant les 2e et 3e trimestres. Compte tenu du risque potentiel du paludisme sur la femme enceinte son utilisation peut-être justifiée au 1er trimestre si nécessaire
Doxycycline	Contre indiquée pendant toute la grossesse	Contre indiquée pendant toute la grossesse	Contre indiquée pendant toute la grossesse
Primaquine	Contre indiquée	Non spécifiée	Non spécifiée

6.4 Recommandations pour les femmes allaitantes.

6.4.1 Allaitement et pharmacologie

L'allaitement constitue une voie d'élimination sur le plan pharmacologique.

Les facteurs modifiant le passage des médicaments vers le lait sont : la concentration plasmatique maternelle, la molécule, le lait et le nouveau-né/nourrisson (75, 101-102).

- La concentration plasmatique maternelle dépend de la posologie du médicament, de la voie d'administration et des capacités maternelles d'élimination hépatique et rénale.
- Les molécules de PM < 600 Da passent dans le lait maternel par passage passif (73-74). Comme pour le passage transplacentaire, il existe un passage facilité vers le lait lorsqu'il s'agit d'immunoglobulines (73). Les molécules les plus aptes à passer sont les bases faibles, liposolubles et dont la liaison protéique est faible. Il existe un risque d'accumulation si la demi-vie plasmatique est longue et que les molécules se transforment en métabolites actifs.
- La composition du lait varie dans le temps : dans les cinq premiers jours de vie, le lait sécrété est riche en protéines et anticorps (colostrum). La composition varie également selon le moment de la journée et selon le début ou la fin de la tétée (103).
- La voie d'administration pour le nouveau-né/nourrisson est digestive, certaines molécules sont détruites dans le tube digestif ou ne passent pas la barrière intestinale. La quantité absorbée de médicament est fonction de la quantité de lait ingérée mais aussi de données pharmacocinétiques (liaison protéique, fonction rénale et hépatique) dépendant du terme de l'accouchement (le prématuré a des capacités d'élimination immatures), de l'âge du nouveau-né/nourrisson ainsi que de son état pathologique ou non (75, 102).

Données pharmacocinétiques :

La concentration de métabolite mesurée dans le lait maternel est comparée à la concentration de métabolite dans le plasma maternel. Le rapport concentration du métabolite dans le lait

maternel / concentration du métabolite dans le plasma (L/P) permet d'apprécier le passage dans le lait du médicament reçu par la mère.

- Un rapport L/P >1 chez l'enfant nourri au sein montrera que le médicament se concentre dans le lait. Mais selon la molécule, si la concentration maximale dans le lait, ou si l'estimation de la dose ingérée est trop faible, ou si le médicament n'est pas considéré comme dangereux pour l'enfant, il n'y aura pas d'effet toxique. Ainsi un rapport L/P >1 ne signifie pas qu'il y a obligatoirement un danger pour l'enfant allaité.
- Un rapport L/P <1 montrera à l'inverse que la molécule a un passage limité dans le lait. Ce n'est pas non plus une garantie suffisante pour signifier une absence de risque, selon la toxicité de la molécule en cause (102).

La dose quotidienne de métabolite reçue par l'enfant allaité est calculée selon la concentration mesurée en métabolite dans le lait et de la quantité de lait ingérée par jour. On pourra comparer cette dose estimée reçue par le nouveau-né/nourrisson à la dose maternelle reçue, et à la dose pédiatrique recommandée (73, 75, 102).

On admet qu'il n'y a pas de risque pour le nouveau-né/nourrisson si la dose reçue calculée est <1% de la dose maternelle reçue; et qu'il existe un risque potentiel si cette dose est >10% (102), mais ceci est à nuancer en fonction de la toxicité de la molécule.

L'allaitement maternel procure des bénéfices réels au nouveau-né ou nourrisson allaité (103). Mais l'allaitement maternel n'est plus indispensable à l'alimentation de l'enfant depuis l'avènement du lait maternisé. Il existe donc la possibilité de suspendre temporairement ou d'arrêter l'allaitement si le risque encouru par l'enfant allaité est mal connu ou trop grand.

En conclusion, la décision d'allaiter dépend du niveau de risque de toxicité pour l'enfant, mis en balance avec les bénéfices de l'allaitement maternel, tout en gardant à l'esprit qu'il ne faut pas sous traiter la mère sous prétexte qu'elle allaite (75).

6.4.2 Chimio prophylaxie du paludisme et allaitement

Le taux de substance active de la chimio prophylaxie prise par la mère et excrété dans le lait est insuffisant pour protéger le nourrisson : une prophylaxie individuelle doit donc lui être prescrite à ce dernier (2, 59, 61).

6.4.2.1 La chloroquine

Une étude de 1988 réalisée sur six femmes allaitantes ayant reçu une dose de phosphate de chloroquine de 5mg/kg, a montré que le passage dans le lait maternel était rapide, le rapport L/P était de 0,268 à 0,462. La concentration de chloroquine dans le lait était de 0,192 à 0,319 µg/mL soit une moyenne de 0,227 µg/mL. Si l'on considère que l'enfant, dans le premier mois après l'accouchement, consomme 500 mL de lait par jour, la concentration de chloroquine reçue serait donc de 113,5 µg/J selon les auteurs, ce qui est bien en dessous des doses thérapeutiques chez l'enfant. Ainsi, en conclusion de cette étude, l'allaitement est considéré comme sûr, vis à vis de l'enfant allaité (104).

Une étude réalisée en 2008 sur 16 femmes allaitantes ayant reçu une dose de 25 mg/kg de chloroquine base, a montré que la dose moyenne de chloroquine + desethylchloroquine (principal métabolite actif) reçue par le nouveau-né était de 3,2% (cependant la variabilité inter individuelle était très importante avec un maximum pour deux d'entre eux de 13,9% et 19,6% respectivement). Les auteurs ont conclu que cette dose moyenne de 3,2% était faible (et inférieure à la dose seuil de 10%) pour le nouveau-né, et par conséquent que l'allaitement était compatible avec la prise de chloroquine par la mère. Même pour les doses reçues exceptionnellement hautes pour ces deux cas, cela correspondait à des doses en dessous du seuil thérapeutique pédiatrique et par conséquent l'allaitement était également compatible avec la prise de chloroquine par la mère (77).

Le dictionnaire Vidal précise que la chloroquine passe dans le lait maternel à hauteur de 2,2 à 4,2% de la dose reçue par la mère. Ce passage ne présente pas de risque pour le nourrisson mais il ne suffit pas à le protéger, il convient donc d'administrer au nourrisson sa propre chimio prophylaxie (79).

Selon un autre article paru en 2004 (101), le rapport L/P est de 0,35 et la concentration moyenne de 0,6 µg/mL, le nouveau-né recevrait donc une dose d'environ 1 mg/kg/J lorsque la mère reçoit une prophylaxie par chloroquine.

Les différentes sources s'accordent sur le fait que la chloroquine est compatible avec l'allaitement maternel, car l'excrétion dans le lait maternel est insuffisante pour avoir un effet toxique (69, 75, 79, 82, 104).

Après une administration prolongée le rapport L/P peut s'élever et l'allaitement n'est plus conseillé (101). Cependant, il n'existe pas réellement de données pertinentes sur la tolérance chez l'enfant allaité dont la mère recevrait une chimioprophylaxie par chloroquine au long cours (79).

6.4.2.2 Le proguanil dans l'association chloroquine + proguanil

L'excrétion du proguanil est considérée comme faible (sans qu'aucun chiffre ne soit mentionné) dans le lait maternel et ne présente pas de risque de toxicité pour le nourrisson allaité. Il est possible de l'utiliser chez la femme allaitante (2, 69, 75, 79, 82, 101).

6.4.2.3 L'association atovaquone + proguanil

Pour l'association atovaquone + proguanil, l'excrétion dans le lait de l'atovaquone n'est pas connue chez la femme allaitante et de faibles quantités de proguanil sont retrouvées (sans qu'aucun chiffre ne soit mentionné) (79, 82-83). Les données disponibles concernent une étude chez le rat femelle : les concentrations d'atovaquone dans le lait atteignent 30% des concentrations plasmatiques maternelles (83).

L'allaitement est déconseillé avec cette chimioprophylaxie selon le Vidal 2011 et l'OMS (2, 79).

La firme pharmaceutique précise que des précautions doivent être prises si la Malarone® est administrée à une femme allaitante du fait du manque de données scientifiques (83).

Le Royaume-Uni déconseille son utilisation lors de l'allaitement, mais précise qu'elle peut être utilisée s'il n'y a pas d'alternative. Cependant les autorités sanitaires ne précisent pas de poids minimum pour l'enfant nourri au sein (70).

La Belgique dit dans ses recommandations que la Malarone® est déconseillée pendant l'allaitement chez le très jeune enfant, pour des raisons théoriques, mais par contre qu'elle est tolérée dès que l'enfant pèse plus de 5 kg (69).

Le CRAT, le CDC, le Canada, et la Suisse recommandent la Malarone® pour la mère qui allaite lorsque l'enfant a atteint 5 kg de poids corporel (61, 68, 82, 89). Cependant, le CDC précise que la Malarone® peut être utilisée en traitement d'une femme allaitante lorsque les bénéfices dépassent le risque éventuel (par exemple lorsqu'il faut traiter une mère allaitante qui présente un paludisme à *P.falciparum* multirésistant et qui ne peut être traité par un autre médicament) (68).

6.4.2.4 La méfloquine

La méfloquine passe dans le lait maternel en faible quantité (3 à 4%) (90) et sa demi-vie est longue (14 à 21 jours).

Une étude réalisée en 1988, avec deux femmes caucasiennes allaitantes a montré que quatre jours après l'administration de 250 mg de méfloquine en dose unique, le ratio L/P était de 0,13 à 0,16 (105). Sur la base où la mère a reçu une dose de 3,73 mg/kg de méfloquine, l'enfant serait exposé à une dose de 0,14 mg/kg en ingérant un litre de lait par jour, ce qui correspond à 3,8% de la dose reçue par la mère. Selon les auteurs, un risque de toxicité est peu probable à cette dose pour l'enfant nourri au sein (91, 105).

Une autre source note également que le rapport L/P est de 0,16. Ainsi, chez l'enfant ingérant un litre de lait par jour, la dose reçue serait de 0,16 mg/kg/J ce qui est inférieur à la posologie pédiatrique de 5 mg/kg/semaine (101). Cependant malgré ces données rassurantes, le même auteur, mais dans un ouvrage différent, recommande d'attendre 12 à 18 jours après la dernière prise de méfloquine pour allaiter à nouveau, sans autre précision (75).

Le fabricant recommande « d'être prudent » lors de la prescription du Lariam® à une femme allaitante (90).

Le dictionnaire Vidal 2011 recommande par précaution, de ne pas allaiter pendant la prise de ce médicament (79).

Deux articles français parus en 2010 et 2011, et le CRAT précisent que la prise de méfloquine est compatible avec l'allaitement maternel (28, 82, 106).

La Belgique précise que la méfloquine est tolérée pendant l'allaitement dès que l'enfant pèse plus de 5 kg, et est déconseillée pour des raisons théoriques, chez le très jeune enfant (69).

La Suisse, le CDC, le Canada et le Royaume-Uni autorisent l'allaitement pendant la prise de méfloquine, sans préciser de poids minimum pour l'enfant allaité (61, 68-70). Les autorités canadiennes et un article américain ajoutent que les médicaments utilisés en toute sécurité pendant l'enfance, comme la méfloquine, peuvent l'être lorsque la femme allaite son enfant (61, 107).

6.4.2.5 La doxycycline

La doxycycline passe dans le lait maternel, et le rapport L/P est de l'ordre de 0,3 à 0,4 (75, 102, 108). Les concentrations mesurées dans le lait varient de 1,25 à 77 µg/mL et les taux sériques sont indétectables chez le nourrisson (101).

Le risque osseux et dentaire connu chez le fœtus, n'est que théorique chez l'enfant nourri au sein car l'antibiotique n'est pas détectable dans le sérum du nouveau-né selon un article de *l'Antibiotics Annual Medical Encyclopaedia* de 1955 (109). Ainsi, le Collège Américain de Pédiatrie (*American Academy of Pediatrics*) (110) et les autorités canadiennes considèrent que l'allaitement maternel est compatible avec un traitement par doxycycline (61, 111). Le guide des médicaments anti-infectieux pendant la grossesse et l'allaitement, suit également les conseils du Collège Américain de Pédiatrie car le danger potentiel pour l'émail dentaire du nouveau-né/nourrisson allaité n'a jamais été démontré (75, 102).

Le CRAT considère que la doxycycline peut-être envisagée en traitement de courte durée (une semaine) pendant l'allaitement (82).

Cependant, le Vidal déconseille cette chimioprophylaxie à la femme allaitante (79).

L'OMS, le CDC, la Suisse, la Belgique et le Royaume-Uni contre-indiquent la doxycycline pendant l'allaitement (2, 68-70, 89).

6.4.2.6 La primaquine

Le passage dans le lait maternel de la primaquine n'est pas connu. La femme allaitante doit être exempte de déficit en G6PD (contre indication absolue). De plus, par précaution, elle ne peut être utilisée chez la femme allaitante, tant que son nouveau-né/nourrisson n'a pas été testé lui même, pour une déficience en G6PD (61, 68).

L'OMS précise que la primaquine est sans danger chez la femme allaitante (2).

6.4.3 Synthèse pour l'allaitement maternel

Tableau 20 - Synthèse des recommandations françaises pour les femmes allaitantes.

	Guide médicaments anti-infectieux lors de la grossesse et l'allaitement (75)	Vidal 2011 (79)	CRAT (82)
Chloroquine	Autorisée	Autorisée	Autorisée
Association Chloroquine + Proguanil	Autorisée	Autorisée	Autorisée
Association Atovaquone + Proguanil	Ne se prononce pas	Déconseillée	Envisagée dès que l'enfant pèse 5 kg
Méfloquine	À éviter	À éviter	Envisageable
Doxycycline	Ne serait pas une contre indication	Déconseillée	Envisageable en courte durée (une semaine)
Primaquine	Non spécifiée	Non spécifiée	Non spécifiée

Tableau 21 - Synthèse des recommandations internationales pour les femmes allaitantes.

	OMS (2)	CDC (68)	Suisse (89)
Chloroquine	Autorisée	Autorisée	Non spécifiée
Association Chloroquine + Proguanil	Autorisée	Non spécifiée	Non spécifiée
Association Atovaquone + Proguanil	Déconseillée par manque de données suffisantes	Autorisée dès que l'enfant pèse 5 kg	Autorisée dès que l'enfant pèse 5 kg
Méfloquine	Autorisée	Autorisée	Autorisée
Doxycycline	Contre indiquée	Contre indiquée	Contre indiquée
Primaquine	Sans danger	Autorisée	Non spécifiée

	Canada (61)	Royaume-Uni (70)	Belgique (69)
Chloroquine	Autorisée	Autorisée	Autorisée
Association Chloroquine + Proguanil	Non spécifiée	Non spécifiée	Autorisée
Association Atovaquone + Proguanil	Autorisée dès que l'enfant pèse 5 kg	Déconseillée par manque de données suffisantes. Cependant peut être utilisée s'il n'y a pas d'alternative.	Tolérée dès que l'enfant nourri au sein pèse plus de 5 kg. Déconseillée chez le très jeune enfant
Méfloquine	Autorisée	Autorisée	Tolérée dès que l'enfant nourri au sein pèse plus de 5 kg. Déconseillée chez le très jeune enfant
Doxycycline	Ne serait pas une contre indication à l'allaitement (111)	Contre indiquée	Contre indiquée
Primaquine	Autorisée	Non spécifiée	Non spécifiée

6.5 Recommandations pour les nouveau-nés et les nourrissons

6.5.1 Particularités pour les nouveau-nés et nourrissons

6.5.1.1 Pharmacologie

Le nouveau-né et le nourrisson ont des capacités d'élimination immatures en comparaison aux enfants et adultes. Ainsi, comme nous l'avons vu dans le paragraphe pharmacologie et grossesse, on estime que la demi-vie plasmatique d'élimination d'un métabolite est de deux à quatre fois plus longue chez le nouveau-né à terme, par rapport à l'enfant plus grand et l'adulte. Pour le nouveau-né prématuré, cette demi-vie plasmatique d'élimination est encore plus allongée (75).

Les laboratoires pharmaceutiques n'ont pas réalisé, pour la plupart, d'études pertinentes sur les nouveau-nés et les nourrissons. Comme nous l'avons vu pour la femme enceinte et allaitante, les nouveau-nés et les nourrissons ne représentent qu'un faible pourcentage de la population et donc un faible revenu commercial comparé au coût d'une étude (112), et enfin ils posent un problème éthique quant au déroulement des études sur des mineurs (113).

6.5.1.2 Administration du médicament.

Pour les nouveau-nés/nourrissons, la galénique disponible n'est pas toujours adaptée à leur capacité à avaler ou non un comprimé (cp) et n'est pas toujours adaptée à la dose/poids préconisée (61). Selon les recommandations en vigueur dans les différentes nations, les comprimés doivent être coupés en moitié, en quart voire en huitième par les utilisateurs (les autorités belges et canadiennes proposent la méfloquine en chimioprophylaxie pour les enfants pesant entre 5 et 10 kilogrammes à 1/8e de comprimé de Lariam® 250 mg par semaine) (61, 69).

Pourtant une galénique adéquate permet d'administrer une dose de chimioprophylaxie correcte, de façon adaptée et en sécurité pour l'enfant. En effet, un comprimé mal coupé ou un médicament mal administré expose à un risque de surdosage et de toxicité vis à vis de l'enfant, ou bien de sous-dosage et donc de moindre efficacité ou inefficacité.

Pour l'enfant, la prise hebdomadaire constitue un avantage car elle rend plus simple (car moins fréquente) l'administration, que la prise quotidienne d'un médicament.

On estime que les enfants de moins de six ans ne seront pas capables, ou bien auront des difficultés à avaler un comprimé sans risque de fausse route (4, 32, 106-107, 114). Ainsi, pour les nouveau-nés et les nourrissons, il faudra broyer les comprimés, afin de les administrer à l'enfant, en les mélangeant si possible avec un aliment doux comme de la confiture, de la compote, de la pâte à tartiner, du miel, un dessert lacté ou autre, dans le but de masquer le goût quelquefois amer du médicament (32, 68, 106-107, 115).

Les médicaments sous forme de sirop sont plus faciles à administrer à l'enfant, et le dosage semble plus facile à maîtriser qu'en coupant des comprimés. Cependant, des cas mortels d'intoxication au sirop de Nivaquine® ont été notés et les parents doivent être particulièrement prudents à ne pas laisser les médicaments sans surveillance (32).

La Belgique propose dans ses recommandations d'acquérir un appareil afin de couper en deux ou en quatre les comprimés, ou bien, de demander au pharmacien de les couper de façon plus précise pour une utilisation optimale, sans risque de sur ou sous dosage (69).

Des articles français proposent également, de couper les comprimés de Malarone® en moitié ou en quart, à l'aide d'un massicot (28, 106).

Les États-Unis proposent de demander au pharmacien de broyer les comprimés et de mesurer la dose/poids recommandée en prophylaxie pour le nouveau-né/nourrisson afin de placer la poudre dans des gélules. Ainsi, les parents pourront ouvrir la capsule afin d'administrer la dose exacte à leur enfant, en la mélangeant à un aliment aimé par l'enfant (68, 107, 115).

6.5.2 Chimio prophylaxie du paludisme pour les nouveau-nés/nourrissons

6.5.2.1 La chloroquine

Galéniques disponible en France	Nivaquine® cp bi-sécable 100 mg.
	Nivaquine® sirop flacon de 150 mL avec cuillère mesure de 5 mL (25 mg/5 mL) Conservation à température ambiante au maximum 15 jours (32).



Figure K - Nivaquine® sirop 25 mg / 5 mL.
(Photographie Alice Leclercq)

Figure L - Nivaquine® sirop 25 mg / 5 mL – détail cuillère.
(Photographie Alice Leclercq)



En France, la chloroquine est indiquée en chimioprophylaxie quotidienne. Chez l'enfant la dose préconisée est de 1,7 mg/kg/Jour selon le Vidal 2011 (79) et de 1,5 mg/kg/Jour selon le BEH 2011 (4) (doses proches mais néanmoins différentes). Les comprimés de 100 mg de chloroquine sont indiqués chez l'enfant de plus de 30 kilogrammes (kg).

Le Vidal 2011 recommande chez l'enfant de moins de 10 kg et jusqu'à 30 kg (sans précision de poids minimum) la chloroquine sous forme de sirop (Nivaquine® sirop). La dose

préconisée pour l'enfant de moins de 10 kg est d'une cuillère mesure (25mg) un jour sur deux (79).

Afin d'éviter les nausées ou vomissements, ainsi que les troubles du sommeil, la chloroquine devrait être administrée après le repas du matin ou du midi (79).

Le BEH 2011 recommande la chloroquine en sirop (4) :

- à la dose de 12,5 mg/Jour (soit ½ cuillère mesure) pour l'enfant de moins de 8,5 kg (sans préciser de poids minimum) ;

- à la dose de 25 mg/Jour (soit 1 cuillère mesure) de 8,5 à 16 kg ;

- à la dose de 50 mg/Jour (soit 2 cuillères mesure) de 16 à 33 kg ;

- et à la dose de 75 mg/Jour (soit 3 cuillères mesure) de 33 à 45 kg.

On notera qu'à l'exception de la France, tous les pays étudiés proposent la chloroquine en prise hebdomadaire (adulte et enfant). Le dosage hebdomadaire en chloroquine recommandé par les autres pays et le dosage quotidien français sont difficilement comparables.

L'OMS autorise la chloroquine chez l'enfant, car sans danger pour celui-ci sans plus de précision sur la dose/poids (2).

Avec la France, seul le Royaume-Uni propose la Nivaquine® sous forme de sirop (dosé à 50 mg/5 mL) (70). Le Royaume-Uni précise que la chloroquine peut être utilisée dès la naissance (59, 70), ainsi :

- en dessous de 4,5 kg : ½ cuillère mesure par semaine de Nivaquine® sirop,

- entre 4,5 et 7,9 kg : 1 cuillère mesure par semaine,

- entre 8 et 10,9 kg : 1 ½ cuillères mesure par semaine,

- entre 11 et 14,9 kg : 2 cuillères mesure par semaine,

- et entre 15 et 16,5 kg : 2 ½ cuillères mesures par semaine.

La Belgique propose la chloroquine sous forme de comprimés de Nivaquine® 100 mg à couper pour l'enfant de plus de 5 kg (69), en dose hebdomadaire, ainsi :

- de 5 à 6 kg ¼ cp par semaine,

- de 7 à 10 kg ½ cp par semaine,

- de 11 à 14 kg ¾ cp par semaine,

- de 15 à 18 kg 1 cp par semaine,
- de 19 à 24 kg 1 ¼ cp par semaine,
- de 25 à 35 kg 2 cp par semaine,
- et enfin de 36 à 50 kg 2 ½ cp par semaine.



Figure M - Nivaquine® cp bisécable 100 mg.
(Photographie Alice Leclercq)



Figure N - Nivaquine® cp bisécable 100 mg – détail.
(Photographie Alice Leclercq)

Les États-Unis recommandent la chloroquine pour les enfants de tous poids ou âges. La chloroquine sous forme de sirop n'est pas disponible aux États-Unis, et inversement, les spécialités proposées aux États-Unis ne sont pas disponibles en France.

Les recommandations sont : le phosphate de chloroquine à la dose de 8,3 mg/kg/semaine, ou le sulfate d'hydroxy chloroquine à la dose de 6,5 mg/kg/semaine. On notera que la dose/poids de chloroquine est à prendre de façon hebdomadaire. Les spécialités, en comprimés pour adultes, seront à broyer par un pharmacien afin qu'il replace la dose/poids correspondant dans une capsule de gélatine (68, 107).

Le Canada autorise quel que soit l'âge en prise hebdomadaire la chloroquine à la dose de 5 mg/kg base/semaine sous forme de cp de Novo-Chloroquine® à 155 mg base (61), ainsi :

- moins de 15 kg 5 mg/kg base/semaine
- 15 à 20 kg ½ cp par semaine,
- 20 à 25 kg ¾ cp par semaine,
- 25 à 35 kg 1 cp par semaine,
- 35 à 50 kg 1 ½ cp par semaine,
- plus de 50 kg 2 cp par semaine.

6.5.2.2 Association chloroquine + proguanil

Galéniques disponible en France	Savarine® cp non sécable de 200 mg de chlorhydrate de proguanil et 100 mg de chloroquine.
	Paludrine® cp bi-sécables de 100 mg de chlorhydrate de proguanil (à utiliser en association avec la chloroquine).



Figure O - Savarine® cp non sécable.
(Photographie Alice Leclercq)



Figure P - Savarine® cp non sécable – détail.
(Photographie Alice Leclercq)

L'association chloroquine + proguanil est une forme fixe (Savarine®) de 200 mg de chlorhydrate de proguanil et 100 mg de chloroquine pour les plus de 50 kg (79).

Pour que le dosage de l'association chloroquine + proguanil convienne au poids de l'enfant, il est nécessaire de donner de la chloroquine et du proguanil séparément. Le proguanil seul, existe sous le nom de Paludrine®, sous forme de comprimés bi-sécables de 100 mg qui doivent être pris de façon quotidienne.

En France le proguanil (Paludrine® 100 mg) est recommandé en chimioprophylaxie (associé à la chloroquine) à la dose de 3 mg/kg/J en arrondissant au ½ comprimé supérieur, dès l'âge d'un an ou de 9 kg (79).

- Ainsi, pour un enfant de 9 à 16 kg l'on donnera ½ cp par jour soit 50 mg/J ;
- de 16 à 33 kg 1 cp par jour soit 100 mg/J ;
- et de 33 à 45 kg 1 ½ cp par jour soit 150 mg/J.



Figure Q - Paludrine® 100 mg cp bi-sécable.
(Photographie Alice Leclercq)



Figure R - Paludrine® 100 mg cp bi-sécable – détail.
(Photographie Alice Leclercq)

Le Royaume-Uni ne recommande pas l'association chloroquine + proguanil aux voyageurs vers l'Afrique subsaharienne mais propose néanmoins une posologie. Concernant le proguanil il est recommandé de donner (toujours en association avec la chloroquine) (70):

- dès la naissance et en dessous de 6 kg de poids corporel à la dose de ¼ cp de 100 mg de Paludrine® par jour,
- entre 6 et 9,9 kg : ½ cp par jour,
- entre 10 et 15,9 kg : ¾ cp par jour,
- entre 16 et 24,9 kg : 1 cp par jour,
- et entre 25 et 44,9 kg : 1 cp ½ par jour

Les autorités précisent qu'il est problématique d'administrer un dosage correct à l'enfant, donc les comprimés pour adultes de 100 mg de Paludrine® doivent être broyés et donnés en dose poids selon le schéma ci-dessus (70).

6.5.2.3 Association atovaquone + proguanil

Galéniques disponible en France	Malarone® cp pelliculé contenant 250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorhydrate de proguanil.
	Malarone® pédiatrique cp pelliculé contenant 62,5 mg d'atovaquone et 25 mg de chlorhydrate de proguanil.



Figure S - Malarone® (adulte) cp non sécable.
(Photographie Alice Leclercq)

Figure T - Malarone® (adulte) cp non sécable – détail.
(Photographie Alice Leclercq)

Sur le plan pharmacocinétique, la demi-vie d'élimination de l'atovaquone est de un à deux jours chez l'enfant de 6 à 12 ans (contre deux à trois jours chez l'adulte), ce qui se traduit par une concentration maximale plus faible chez l'enfant. La clairance de l'atovaquone est fonction du poids corporel. Par contre, pour le proguanil, la demi-vie d'élimination est du même ordre chez l'adulte et l'enfant de 6 à 12 ans (12 à 15 h) (83).

L'association atovaquone + proguanil (Malarone® pédiatrique 62,5 mg d'atovaquone + 25 mg de proguanil) est recommandée par le laboratoire pharmaceutique, la Haute Autorité de la Santé et le Vidal chez l'enfant de plus de 11 kg car « la posologie et les modalités d'emploi en chimioprophylaxie n'ont pas été établies chez les sujet de moins de 11 kg ». Cependant, en traitement curatif, l'association atovaquone + proguanil est indiquée dès que l'enfant a atteint 5 kg (79, 83, 114).



Figure U - Malarone® pédiatrique cp non sécable.
(Photographie Alice Leclercq)



Figure V - Malarone® pédiatrique cp non sécable – détail.
(Photographie Alice Leclercq)

L'OMS et le Royaume-Uni proposent la Malarone® pédiatrique comme préconisé par le fabricant à partir de 11 kg (2, 70), ainsi :

- entre 11 et 20 kg 1 cp pédiatrique par jour,
- de 21 à 30 kg 2 cp pédiatriques par jour,
- et de 31 à 40 kg 3 cp pédiatriques par jour.

Le fait que des essais cliniques aient montré que la Malarone® pédiatrique pouvait être utilisée en traitement curatif à partir de 5 kg (114), semble indiquer, selon les autorités canadiennes que : « ce médicament pourrait être sûr chez l'enfant à partir de 5 kg si cette chimioprophylaxie est requise (zone de chloroquino-résistance) » (61).

Le BEH 2011 et les recommandations canadiennes proposent ainsi la Malarone® pédiatrique :

- à la dose de $\frac{1}{2}$ cp pédiatrique par jour pour les enfants de 5 à moins de 7 kg (5 à 8 kg pour les canadiens) mais hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM),
- et à la dose de $\frac{3}{4}$ cp pédiatrique par jour pour les enfants de 7 kg à moins de 11 kg (8 à 10 kg pour les canadiens), ceci toujours hors AMM (4, 61).

Les recommandations américaines du CDC proposent cette chimioprophylaxie dès que l'enfant fait 5 kg, selon le même dosage que les autorités canadiennes (68).

La Belgique autorise également la Malarone® pédiatrique dès que l'enfant a atteint 5 kg (69), ainsi :

- $\frac{1}{2}$ cp pédiatrique par jour de 5 à 7,9 kg,
- $\frac{3}{4}$ cp pédiatrique par jour de 8 à 10,9 kg,
- 1 cp pédiatrique par jour de 11 à 20 kg,
- 2 cp pédiatriques par jour de 21 à 30 kg,
- et enfin, 3 cp pédiatriques par jour de 31 à 40 kg.

La monographie du fabricant précise que les comprimés de Malarone® pédiatriques doivent être avalés entiers de préférence, avec un repas ou une boisson lactée pour favoriser l'absorption de l'atovaquone. Ils peuvent cependant être écrasés et mélangés à du lait concentré juste avant l'administration, pour les enfants qui auraient des difficultés à avaler le comprimé entier (83).

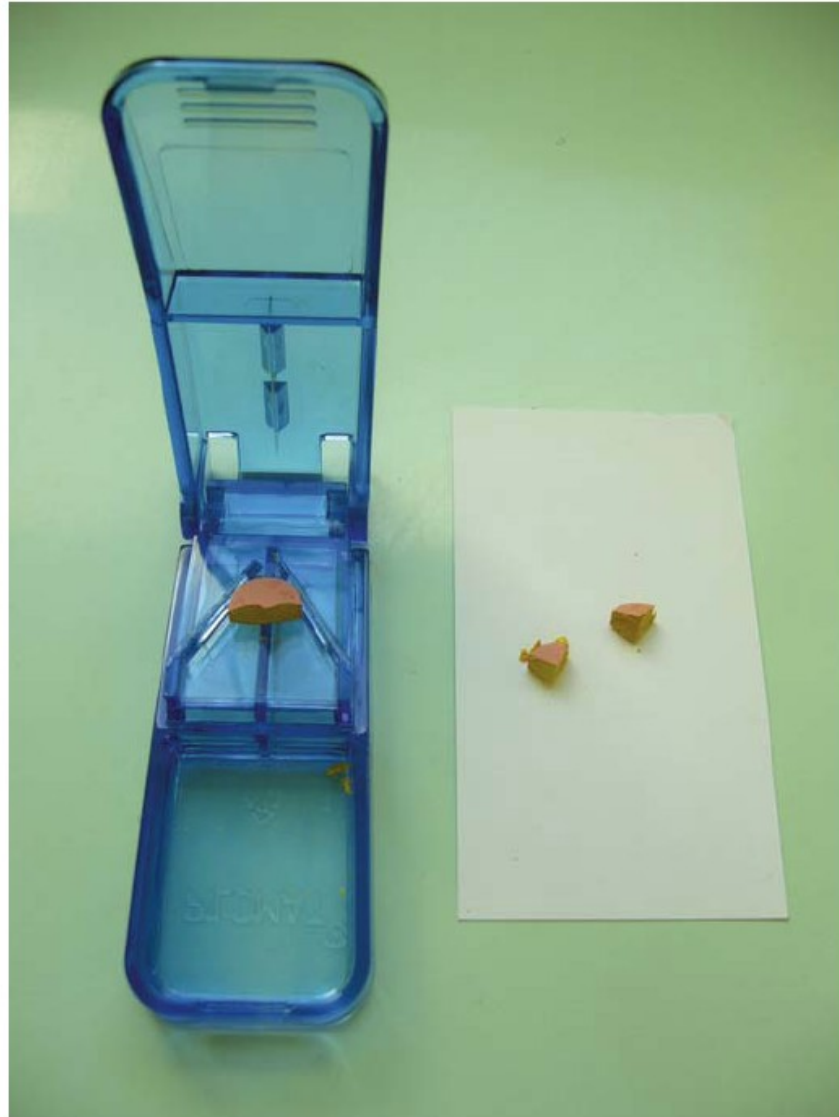


Figure W – Exemple de massicot permettant de couper un comprimé de Malarone® en moitié ou en quart (avec l'aimable autorisation du Docteur Patrick Imbert).

6.5.2.4 La méfloquine

Galénique disponible en France	Lariam® cp quadrisécables de 250 mg. (La spécialité Lariam® 50 mg a été retirée du marché en 2004).
--------------------------------	--



Figure X - Lariam® 250 mg cp quadri-sécable.
(Photographie Alice Leclercq)



Figure Y - Lariam® 250 mg cp quadri-sécable – détail.
(Photographie Alice Leclercq)

Une étude clinique a été réalisée en 1992 par Singhasivanon sur 12 nourrissons âgés de 6 à 24 mois, ayant reçu une dose de 25 mg/kg de méfloquine en traitement curatif (en coadministration avec la sulfadoxine et la pyriméthamine), afin de déterminer les paramètres pharmacocinétiques de la molécule pour cette classe d'âge. La concentration maximale, le volume apparent de distribution et la concentration plasmatique en fonction du temps étaient similaires à ceux observés chez les enfants de 5 à 12 ans ; cependant la clairance était supérieure pour les nourrissons par rapport aux enfants âgés de 5 à 12 ans (116).

Ces valeurs de concentration maximum, de volume apparent de distribution et de concentration plasmatique en fonction du temps sont similaires également à ceux de l'adulte ayant eu une dose/poids comparable (750 mg), ce qui suggère qu'il n'y a pas de différence pharmacocinétique selon l'âge du patient (91).

Le groupe pharmaceutique précise également qu'aucune modification pharmacocinétique pertinente n'a été constatée en fonction de l'âge du patient (90).

En France, la méfloquine est recommandée en prophylaxie à la dose de 5 mg/kg/semaine à partir de 15 kg de poids corporel (4, 79).

- Soit pour un poids de 15 à 19 kg : $\frac{1}{4}$ de cp de 250 mg par semaine,
- entre 19 et 30 kg : $\frac{1}{2}$ cp par semaine
- et entre 30 et 45 kg : $\frac{3}{4}$ cp par semaine.

Le Vidal 2011 recommande d'éviter l'utilisation de la méfloquine en prophylaxie chez l'enfant de moins de 15 kg du fait de l'absence de données cliniques suffisantes. Néanmoins, le traitement curatif du paludisme par méfloquine est autorisé dès 5 kg, avec comme précision, « qu'en l'absence de données chez le nourrisson de moins de 3 mois ou pesant moins de 5 kg, il conviendra d'éviter la méfloquine en traitement curatif pour ces sujets » (79).

On notera que la méfloquine a un goût amer et légèrement piquant. Les comprimés doivent être, de préférence, avalés entiers sans être croqués, avec un liquide, et au cours d'un repas. Chez les enfants de moins de six ans, les comprimés peuvent être écrasés et dissous dans de l'eau (79).

Le fabricant, dans sa monographie révisée en Mars 2009, recommande l'utilisation du Lariam® en prophylaxie à la dose de 5 mg/kg/semaine à partir de 5 kg de poids corporel (90).

- Ainsi entre 5 et 20 kg : $\frac{1}{4}$ cp par semaine est recommandé,
- entre 20 et 30 kg : $\frac{1}{2}$ cp par semaine,
- et entre 30 et 45 kg : $\frac{3}{4}$ cp par semaine.

Le fabricant précise qu'avec ces recommandations de $\frac{1}{4}$ cp par semaine pour les enfants pesant entre 5 et 20 kg : les enfants pesant entre 5 et 10 kg de poids vont recevoir une dose prophylactique de méfloquine supérieure à la dose de 5 mg/kg/semaine recommandée, car les comprimés sont quadrisécables et ne peuvent être fractionnés en plus de quatre parties de façon sûre. Les connaissances sur l'emploi de la méfloquine chez le nouveau-né/nourrisson de moins de 3 mois ou de moins de 5 kg sont limitées et le fabricant ne se prononce pas pour cette partie de la population pédiatrique (90).

L'OMS déconseille ainsi la méfloquine chez l'enfant pesant moins de 5 kg en raison du manque de données (2).

Les autorités sanitaires du Royaume-Uni proposent la méfloquine aux enfants pesant plus de 6 kg (70). Ainsi il est recommandé de donner :

- entre 6 et 15,9 kg : $\frac{1}{4}$ cp de 250 mg par semaine.

Elles précisent qu'entre 10 et 15,9 kg, une dose de $\frac{3}{8}$ e de cp soit 37,5% de 250 mg de méfloquine serait plus adaptée, mais le comprimé n'est pas facilement sécable en $\frac{3}{8}$ e, et la dose exacte ne serait donc pas administrée de façon sûre à l'enfant, donc une dose de $\frac{1}{4}$ de cp est proposée.

- entre 16 et 24,9 kg, il est recommandé de donner $\frac{1}{2}$ cp par semaine
- et entre 25 et 44,9 kg : $\frac{3}{4}$ cp par semaine (70).

La Belgique recommande la méfloquine en chimioprophylaxie à partir de 5 kg (69), comme le fabricant le préconise.

- Pour un enfant pesant de 5 à 10 kg : $\frac{1}{8}$ e de cp de Lariam® est recommandé par semaine,
- de 11 à 20 kg : $\frac{1}{4}$ cp par semaine,
- de 21 à 30 kg : $\frac{1}{2}$ cp par semaine,
- et enfin, de 31 à 45 kg : $\frac{3}{4}$ de cp par semaine.

Il est recommandé par les autorités belges de demander au pharmacien de couper les comprimés en $\frac{1}{8}$ e pour les enfants de 5 à 10 kg pour une utilisation optimale, sans risque de sur ou sous dosage (69).

Les autorités canadiennes considèrent la méfloquine comme prophylaxie de choix pour les zones chloroquino-résistantes chez l'enfant de plus de 5 kg (61). La posologie recommandée est de 5 mg/kg/semaine :

- soit de 5-10 kg : $\frac{1}{8}$ e cp de 250 mg de Lariam® par semaine,
- de 10 à 20 kg : $\frac{1}{4}$ cp par semaine,
- de 20 à 30 kg : $\frac{1}{2}$ cp par semaine,
- 30 à 45 kg : $\frac{3}{4}$ cp par semaine
- et pour l'enfant de plus de 45 kg : 1 cp par semaine.

Bien que le fabricant recommande de ne pas donner de méfloquine à l'enfant pesant moins de 5 kg, les recommandations canadiennes précisent « qu'il faut envisager d'en donner à titre

prophylactique à tous les enfants qui courent un grand risque de contracter le paludisme à *P.falciparum* résistant à la chloroquine, la posologie étant de 5 mg/kg/semaine » (61).

Les États-Unis recommandent la méfloquine pour les enfants de tous poids et âges (68, 115) ainsi :

- à la dose de 5 mg/kg/semaine chez les enfants de moins de 9 kg, en faisant broyer les comprimés par un pharmacien et en préparant la dose/poids recommandée dans une gélule.
- Pour les enfants pesant de 9 à 19 kg: ¼ cp par semaine,
- de 19 à 30 kg: ½ cp par semaine,
- de 30 à 45 kg: ¾ cp par semaine
- et pour ceux de plus de 45 kg: 1 cp par semaine de Lariam® 250 mg.

6.5.2.5 La doxycycline

La doxycycline est contre indiquée chez l'enfant de moins de 8 ou 12 ans, selon les autorités sanitaires, car elle provoque une dyschromie dentaire avec hypoplasie de l'émail chez ceux-ci.

- Contre indication pour les enfants de moins de 8 ans pour l'OMS, les autorités françaises, belges, américaines, suisses et canadiennes (2, 4, 61, 68-69, 79, 89).
- Contre indication chez l'enfant de moins de 12 ans pour le Royaume-Uni (59, 70).

6.5.2.6 La primaquine

La primaquine est contre indiquée chez les patients présentant un déficit en G6PD, il est impératif d'en vérifier l'absence avant de prescrire cette molécule.

L'OMS précise que la limite d'âge n'a pas été établie et que la primaquine est généralement contre indiquée chez les jeunes nourrissons (2).

Le Canada recommande la primaquine en prophylaxie chez les enfants de plus de 9 ans qui ne peuvent prendre aucune autre prophylaxie, bien que la primaquine ne soit pas reconnue dans cette indication. La dose recommandée en chimioprophylaxie est de 0,5 mg base/kg/jour

(maximum de 30 mg/jour) la veille de l'arrivée en zone d'endémie palustre, pendant tout le séjour et une semaine après avoir quitté la zone d'endémie. Les autorités canadiennes précisent qu'il n'y a pas d'âge minimum lorsque la primaquine est utilisée en cure radicale de *P.vivax* ou *P.ovale*. Ainsi la primaquine pourrait éventuellement être considérée comme une option de chimioprophylaxie pour les enfants de tous âges (s'ils sont exempts de déficit en G6PD) (61).

Les États-Unis proposent la primaquine en option en chimioprophylaxie chez l'enfant (sans préciser d'âge minimum) à la dose quotidienne de 0,5 mg/kg base ou 0,8 mg/kg sel (maximum = dose adulte de 30 mg base par jour) la veille de l'arrivée en zone d'endémie palustre, pendant tout le séjour et une semaine après avoir quitté la zone d'endémie (68).

D'autres articles américains de 2003 et 2008, proposaient la primaquine à la dose de 0,6 mg/kg base ou 1 mg/kg sel par jour selon le même schéma (107, 115).

6.5.3 Synthèse pour les nouveau-nés et les nourrissons

Tableau 22 - Synthèse des recommandations françaises pour les nouveau-nés et nourrissons.

Dénomination et galénique	BEH 2011 (4)	Vidal 2011 (79)
<p>Chloroquine</p> <p>Nivaquine® cp sécable à 100 mg Nivaquine® sirop avec cuillère mesure de 25 mg / 5 mL</p>	<p>1,5 mg/kg/Jour dose quotidienne</p> <p>pas de poids minimum précisé</p> <p>moins de 8,5 kg : 12,5 mg/Jour soit ½ cuillère mesure 8,5 à 16 kg : 25 mg/Jour soit 1 cuillère mesure 16 à 33 kg : 50 mg/Jour soit 2 cuillères mesure</p>	<p>1,7 mg/kg/Jour dose quotidienne</p> <p>cp recommandés à l'enfant de plus de 30 kg</p> <p>sirop recommandé même en dessous de 10 kg sans poids minimum précisé</p> <p>moins de 10 kg : 1 cuillère mesure 1 jour sur 2</p>
<p>Chloroquine + Proguanil</p> <p>La chloroquine et le proguanil sont à administrer de façon séparée Les posologies concernent le proguanil uniquement</p> <p>Paludrine® cp sécable à 100 mg</p>	<p>3 mg/kg/J de proguanil</p> <p>à partir de 9 kg.</p> <p>9 à 16 kg 50 mg/J 16 à 33 kg 100 mg/J 33 à 45 kg 150 mg/J</p>	<p>3 mg/kg/J de proguanil en arrondissant au ½ cp supérieur</p> <p>à partir de 9 kg.</p> <p>9 à 16,5 kg ½ cp soit 50 mg/J 17 à 33 kg 1 cp soit 100 mg/J 33 à 45 kg 1cp ½ soit 150 mg/J</p>
<p>Atovaquone + Proguanil</p> <p>(Malarone® pédiatrique cp à 62,5 mg d'atovaquone + 25 mg de proguanil)</p>	<p>A partir de 5 kg (hors AMM)</p> <p>5 à moins de 7 kg ½ cp /J 7 à moins de 11 kg ¾ cp /J</p> <p>A partir de 11 kg dans l'AMM</p> <p>11 à moins de 21 kg 1 cp /J 21 à moins de 31 kg 2 cp/J 31 à moins de 41 kg 3 cp/J</p>	<p>Enfant de plus de 11 kg</p> <p>Enfant de 11 à 20 kg 1 cp /J 21 à 30 kg 2 cp/J 31 à 40 kg 3 cp/J</p>
<p>Méfloquine</p> <p>Lariam® cp quadrisécables à 250 mg</p>	<p>5 mg/kg/semaine Enfant de plus de 15 kg</p> <p>15 à 19 kg ¼ cp par semaine 19 à 30 kg ½ cp par semaine 30 à 45 kg ¾ cp par semaine</p>	<p>5 mg/kg/semaine Enfant de plus de 15 kg</p> <p>15 à 19 kg ¼ cp par semaine 19 à 30 kg ½ cp par semaine 30 à 45 kg ¾ cp par semaine</p>
<p>Doxycycline</p>	<p>Contre indiquée avant l'âge de 8 ans</p>	<p>Contre indiquée avant l'âge de 8 ans</p>
<p>Primaquine</p>	<p>Non spécifiée</p>	<p>Non spécifiée</p>

Tableau 23 - Synthèse des recommandations internationales pour les nouveau-nés et nourrissons.

Dénomination et galénique	OMS (2)	CDC (68)
Chloroquine	Autorisée	Autorisée pour tous âges et poids Chloroquine phosphate 5 mg/kg base/ semaine ou 8,3 mg/kg sel / semaine ou Hydroxychloroquine sulfate 5 mg/kg base/ semaine ou 6,5 mg/kg sel/ semaine
Chloroquine + Proguanil La chloroquine et le proguanil sont à administrer de façon séparée	Autorisée 3 mg/kg/J de proguanil pas de poids minimum spécifié	Non spécifiée
Atovaquone + Proguanil (Malarone® pédiatrique cp à 62,5 mg d'atovaquone + 25 mg de proguanil)	Déconseillée chez l'enfant de moins de 11 kg par manque de données 1cp par jour de 11 à 20 kg 2 cp par jour de 21 à 30 kg 3 cp par jour de 31 à 40 kg	A partir de 5 kg ½ cp par jour de 5 à 8 kg ¾ cp par jour de 8 à 10 kg 1cp par jour de 10 à 20 kg 2 cp par jour de 20 à 30 kg 3 cp par jour de 30 à 40 kg
Méfloquine Lariam® cp quadrisécables à 250 mg	Déconseillée chez l'enfant de moins de 5 kg par manque de données. 5 mg /kg/semaine	Autorisée pour tous âges et poids à 5 mg/kg/ semaine moins de 9 kg: 5 mg/kg/semaine >9-19 kg: 1/4 cp par semaine >19-30 kg: 1/2 cp par semaine >30-45 kg: 3/4 cp par semaine >45 kg: 1 cp par semaine
Doxycycline	Contre indiquée : moins de 8 ans	Contre indiquée : moins de 8 ans
Primaquine	Généralement contre indiquée chez les nourrissons	Pas d'âge minimum mentionné 0,5 mg/kg base / jour ou 0,8 mg/kg sel / jour maximum 30 mg / jour

Dénomination et galénique	Belgique (69)	Royaume-Uni (70)
Chloroquine	Cp de Nivaquine® 100 mg coupés en dose hebdomadaire 5 à 6 kg ¼ cp 7 à 10 kg ½ cp 11 à 14 kg ¾ cp 15 à 18 kg 1 cp 19 à 24 kg 1 ¼ cp 25 à 35 kg 2 cp 36 à 50 kg 2 ½ cp	Dès la naissance Nivaquine® sirop 50 mg / 5 mL en dose hebdomadaire < 4,5 kg ½ cuillère mesure 4,5 à 7,9 kg 1 cuillère mesure 8 à 10,9 kg 1 ½ cuillères mesure 11 à 14,9 kg 2 cuillères mesure 15 à 16,5 kg 2 ½ cuillères mesure.
Chloroquine + Proguanil La chloroquine et le proguanil sont à administrer de façon séparée Les doses concernent le proguanil uniquement Paludrine® cp sécable à 100 mg	Pas assez efficace selon les autorités.	Non recommandé pour les voyageurs vers l'Afrique subsaharienne. Dès la naissance en dessous de 6 kg ¼ cp/J 6 à 9,9 kg ½ cp/J 10 à 15,9 kg ¾ cp/J 16 à 24,9 kg 1 cp/J 25 à 44,9 kg 1 ½ cp/J
Atovaquone + Proguanil (Malarone® pédiatrique cp à 62,5 mg d'atovaquone + 25 mg de proguanil)	Enfant à partir de 5 kg 5 à 7,9 kg ½ cp par jour 8 à 10,9 kg ¾ cp par jour 11 à 20 kg 1 cp par jour 21 à 30 kg 2 cp par jour 31 à 40 kg 3 cp par jour	Enfant de plus de 11 kg 11 à 20 kg 1 cp pédiatrique/J 21 à 30 kg 2 cp pédiatriques/J 31 à 40 kg 2 cp pédiatriques/J
Méfloquine Lariam® cp quadrisécables à 250 mg	Enfant de plus de 5 kg en dose hebdomadaire 5 à 10 kg 1/8 cp par semaine 11 à 20 kg ¼ cp par semaine 21 à 30 kg ½ cp par semaine 31 à 45 kg ¾ cp par semaine	Enfant de plus de 6 kg 6 à 15,9 kg ¼ cp par semaine 16 à 24,9 kg ½ cp par semaine 25 à 44,9 kg ¾ cp par semaine
Doxycycline	Contre indiquée : moins de 8 ans	Contre indiquée : moins de 12 ans
Primaquine	Non spécifiée	Non spécifiée

Dénomination et galénique	Canada (61)
Chloroquine	Autorisée quel que soit l'âge en prise hebdomadaire à 5 mg/kg base/semaine sous forme de cp de Novo-Chloroquine® à 155 mg base à couper. moins de 15 kg 5 mg/kg base/semaine 15 à 20 kg ½ cp 20 à 25 kg ¾ cp 25 à 35 kg 1 cp 35 à 50 kg 1 ½ cp plus de 50 kg 2 cp
Chloroquine + Proguanil	Moins efficace en prophylaxie que les autres molécules. Non recommandée pour la prévention du paludisme chez le canadien voyageur en Afrique subsaharienne.
Atovaquone + Proguanil (Malarone® pédiatrique cp à 62,5 mg d'atovaquone + 25 mg de proguanil)	Enfant de plus de 11 kg 11 à 20 kg 1 cp pédiatrique/J 21 à 30 kg 2 cp pédiatriques/J 31 à 40 kg 3 cp pédiatriques/J Des études suggèrent que l'on peut le prescrire en sécurité pour des enfants de plus de 5 kg en zone de chloroquino ou méfloquino-résistance. ½ cp/J de 5 à 8 kg ¾ cp/J de 8 à 10 kg
Méfloquine Lariam® cp sécable à 250 mg	Enfant de plus de 5 kg 5 mg/kg/semaine 5-10 kg 1/8e cp par semaine 10 à 20 kg ¼ cp par semaine 20 à 30 kg ½ cp par semaine 30 à 45 kg ¾ cp par semaine plus de 45 kg 1 cp par semaine Devrait être envisagée pour tout enfant risquant de contracter un paludisme à <i>P.falciparum</i> chloroquino-résistant
Doxycycline	Contre indiqué : moins de 8 ans
Primaquine	Enfant de plus de 9 ans en chimioprophylaxie dose de 0,5 mg base /kg /jour maximum 30 mg /J

7 PRÉVENTION DU PALUDISME : LUTTE ANTIVECTORIELLE

Le second pilier de la prévention contre le paludisme repose sur la lutte antivectorielle (4). Cette mesure préventive est indispensable lors d'un voyage en zone d'endémie, et est indissociable de la chimioprophylaxie (34). De ce fait, nous avons jugé opportun de la détailler à partir du récent travail de la Société de Médecine des Voyages (SMV) et de la Société Française de Parasitologie (SFP).

7.1 Classification des méthodes de lutte antivectorielle.

Classification des méthodes de lutte antivectorielle, d'après Carnevale, Robert et al, 2009 (9).

- **A Selon la technique de lutte :**
 - a Physique.
 - b Biologique.
 - c Chimique.
 - d Génétique.
- **B Selon la cible :**
 - a Adultes.
 - b Larves.
- **C Selon l'effet recherché, afin de réduire :**
 - a Le contact hôte/vecteur
 - Port de vêtements longs.
 - Vêtements imprégnés.
 - Moustiquaires de lit simples ou imprégnées.
 - Répulsifs cutanés.
 - Usage domestique des pesticides (aérosols, serpentins...).
 - b La densité des vecteurs
 - Réduction des gîtes larvaires par modification environnementale.
 - Lutte anti-larvaire par des larvicides biologiques (poissons larvivores), par des biopesticides (*Bacillus thuringiensis*) ou par des larvicides chimiques.
 - Moustiquaires de lit imprégnées en utilisation à grande échelle (effet de masse).
 - Pulvérisations spatiales
 - c La longévité des vecteurs
 - Aspersions intradomiciliaires
 - Moustiquaires de lit imprégnées en utilisation à grande échelle (effet de masse)
 - Pulvérisations spatiales

Dans ce travail, nous avons choisi de présenter uniquement les recommandations françaises ayant pour objectif de limiter le contact hôte/vecteur, selon la classification ci-avant de Carnevale, Robert et al (9). On parlera donc de protection personnelle antivectorielle (PPAV). Ces recommandations ont fait l'objet d'une conférence de consensus française qui a été publiée SMV et SFP en 2010 sous l'intitulé « Protection personnelle antivectorielle ou protection contre les insectes piqueurs et les tiques » (117).

Les conseils aux voyageurs en matière de PPAV, doivent être simples pour être applicables. Ils sont dispensés en fonction des mêmes critères que pour la chimioprophylaxie : lieu du séjour, saison, durée et modalités du séjour, âge, grossesse, pathologies sous jacentes, coût... (117).

De façon générale, toute lutte insecticide chimique visant à limiter le contact hôte/vecteur, doit être accompagnée d'une lutte antivectorielle avec lutte mécanique : par la destruction des gîtes larvaires péridomiciliaires, et par la mise en place de moustiquaires de fenêtres et de portes (4, 117).

7.2 Présentation des recommandations françaises

Comme nous l'avons vu dans le chapitre Généralités, les moustiques du genre *Anopheles* vecteurs du paludisme, piquent habituellement du coucher au lever du soleil. Il convient donc de s'en protéger pendant cette période.

D'autres vecteurs nuisibles existent et piquent à différents moments de la journée. Nous ne présenterons pas ces derniers et nous ne traiterons que de la PPAV contre les anophèles.

Les trois mesures principales ayant montré leur efficacité dans la PPAV contre les anophèles sont :

- le port de vêtements imprégnés,
- l'utilisation de répulsifs cutanés,
- l'utilisation d'une moustiquaire imprégnée (4, 117)

7.2.1 Port de vêtements longs, couvrants et imprégnés

Le port de vêtements longs, couvrants, amples, de couleur claire (9), avec des chaussettes, est recommandé du crépuscule à l'aube pour se protéger des anophèles (32, 34).

Pour une meilleure efficacité, ces vêtements doivent être si possibles imprégnés (ou achetés pré imprégnés) par de la perméthrine (32). La perméthrine est une pyréthrine de synthèse dérivée du chrysanthème. Elle est utilisée pour ses propriétés répulsives et insecticides afin d'imprégner les vêtements et les moustiquaires (117).

Les vêtements imprégnés de perméthrine sont recommandés pour l'adulte et l'enfant sans âge minimum (32).

On notera que ces produits ingérés par accident sont extrêmement toxiques et doivent être utilisés et conservés avec précaution, c'est-à-dire hors de portée des enfants.

Des marques commercialisent des vêtements pré imprégnés, dont la durée d'efficacité est de plusieurs semaines (118). Cependant, ces vêtements pré imprégnés industriellement n'existent pas pour les enfants à l'heure actuelle, il convient donc de les imprégner manuellement, en suivant les modalités d'emploi du produit.

Tous les tissus (moustiquaires, rideaux, tente, draps, bâche...) peuvent être imprégnés de façon manuelle (4). Leur usage, notamment les rideaux aux ouvertures, peut être recommandé en complément de la moustiquaire de lit (117).

On notera que les vêtements imprégnés doivent être utilisés en complément des répulsifs cutanés sur les parties découvertes, et qu'ils ne doivent pas remplacer l'usage d'une moustiquaire imprégnée pour dormir (117).

7.2.2 Répulsifs cutanés

L'usage de répulsif a été défini comme l'utilisation d'une substance naturelle ou de synthèse présentant une propriété répulsive vis-à-vis des arthropodes hématophages. En repoussant le

vecteur potentiel, elle limite le contact Homme/vecteur (117). Ces répulsifs éloignent les moustiques mais ne les tuent pas (32).

Plusieurs molécules sont utilisées en France :

- Le DEET ou N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide appelé avant N,N-diéthyl-m-toluamide, est le répulsif le plus ancien, connu depuis les années 1940.
- La picaridine ou icaridine ou KBR3023
- L'IR 3535 ou ethyl 3-[acetyl(butyl)amino]propanoate
- Le citriodiol, ou mélange de cis- et trans-p-menthane-3,8 diol ou para-menthane-3,8, diol Rich Botanical Oil ou PMDRBO, est un dérivé de l'eucalyptus *Corymbia citriodora*.

Ces répulsifs corporels, sans action thérapeutique, entrent dans la catégorie des biocides de type 19 (répulsifs et appâts), comme défini dans l'annexe V de la directive européenne biocide 98/8/CE du Parlement Européen (119).

Le DEET a fait le premier, l'objet d'une expertise au niveau européen. L'IR 3535, la picaridine et le citriodiol sont en cours d'évaluation européenne (4).

A terme, les produits biocides seront soumis à une demande d'AMM, de la même façon que les médicaments en Europe (117).

7.2.2.1 DEET

Le DEET est utilisé par 30% des américains, et environ 23 à 29% des enfants américains y sont exposés (120).

Le DEET doit son effet insecticide à sa capacité à se lier de façon réversible avec l'acétylcholinestérase des insectes et des mammifères, provoquant ainsi une théorique élévation de l'acétylcholine (121). Il se lie également à l'acétylcholinestérase de l'Homme (et peut-être à d'autres cibles synaptiques). Ainsi, il est considéré comme potentiellement neurotoxique (122).

Des études de toxicocinétique ont été réalisées chez l'homme adulte (voie cutanée), le rat et le chien (voie orale et cutanée) (123). L'absorption cutanée du DEET est plus lente que l'absorption orale. Pour l'homme, l'exposition cutanée pendant huit heures, a montré que moins de 20% de la dose de DEET était absorbée. Ces études ont conclu que le DEET n'était

pas bioaccumulé, mais était métabolisé et éliminé rapidement, principalement dans les urines. Le DEET n'est pas tératogène chez le rat et le lapin, n'a pas de potentiel génotoxique, n'a pas augmenté l'incidence des tumeurs chez le rat et la souris, et n'est pas considéré comme cancérigène. Une étude sur deux générations de rats n'a pas montré d'embryotoxicité, ni de tératogénèse (123).

Les données de vigilance chez l'Homme proviennent des centres antipoisons et d'un registre national américain. Les résultats montrent un effet irritant cutanéomuqueux et un effet irritant du système nerveux central (117, 123). Sur cinq milliards d'applications cutanées, 90 cas de convulsions ont été notés (123), ce qui correspond à une fréquence faible d'évènements indésirables. Ces effets indésirables seraient souvent la conséquence d'un mésusage du produit (117).

Un article américain de 1997 s'est basé sur les données de toxicologie animale, le registre des effets adverses chez l'Homme et sur l'hypothèse d'étiologies autres que la conséquence du DEET concernant les symptômes rapportés dans le registre. En conclusion pour ces auteurs, le risque d'effets adverses suite à une utilisation correcte du DEET apparaît comme faible (120). Cet article a fait débat, et un possible conflit d'intérêt a été évoqué (124).

Un article canadien de 2003 conclut également que l'usage du DEET est sûr dans les conditions d'utilisation normale, et que son éventuel effet neurotoxique chez l'enfant n'est pas prouvé (125).

7.2.2.2 Autres molécules

L'IR 3535 n'est pas tératogène chez l'animal (126). Aucun effet secondaire notable n'a été signalé en 30 ans d'utilisation (118).

La picaridine n'est pas tératogène chez l'animal, mais possède une toxicité hépatique chez celui-ci (32). Une étude de toxicité par voie cutanée réalisée chez deux générations de rats, n'a pas montré de conséquence particulière sur ceux-ci, en dehors d'une irritation cutanéomuqueuse (127).

Le citriodiol n'est pas tératogène chez l'animal. Il s'agit d'une substance contenant des terpènes, théoriquement épiléptogènes, mais aucun cas n'a été signalé en 15 années d'utilisation (118).

7.2.2.3 Recommandations

Le répulsif cutané doit permettre une protection d'au moins quatre heures en condition de terrain (sudation, température extérieure, degré d'hygrométrie...). La concentration en substance active est ainsi calibrée dans ce but.

Tableau 24 - Concentrations jugées efficaces contre les anophèles, pour les adultes et enfants de plus de 12 ans (4, 117).

Substance active	Concentration	Nombre maximum d'applications quotidiennes
DEET	30 à 50%	3
Picaridine	20 à 30%	3
Citriodiol	20 à 30%	3
IR 3535	20 à 35%	3

Ces produits doivent être utilisés avec précaution, ils ne doivent pas être ingérés, ni appliqués sur les muqueuses ou sur des lésions cutanées étendues (4).

- En cas de lésions cutanées étendues, il est recommandé de préférer l'utilisation des vêtements imprégnés à l'application de répulsifs cutanés (117).
- En cas de lésions cutanées localisées, il est recommandé de rincer de façon soigneuse la peau dès la fin de l'exposition (surtout pour le DEET) (117).

Pour chaque voyageur, il est important d'analyser la balance bénéfique/risque. Il est ainsi fortement conseillé par les recommandations de bonne pratique, de « prendre en compte la

large supériorité du risque maladie sur le risque toxicité des produits répulsifs et/ou insecticides », lorsque ceux-ci sont utilisés selon les règles de prescription (117). Les effets indésirables parfois sévères sont rares, et sont liés à une forme de mésusage (117).

On notera de plus :

- qu'il ne faut pas appliquer de répulsif en même temps qu'une protection solaire. Il faudrait attendre 20 minutes après la crème solaire pour appliquer un répulsif (117).

- qu'après une baignade, l'application de répulsif doit être renouvelée (4).

- qu'il est, bien sûr, recommandé d'éviter de sortir la nuit, sans avoir utilisé de répulsif cutané anti moustique (4).

7.2.2.4 Produits répulsifs cutanés commercialisés en France

Une liste des produits biocides répulsifs corporels commercialisés en France et contenant les concentrations en substances actives jugées efficaces, a été publiée dans le BEH « Recommandations sanitaires pour les voyageurs » 2011 (et republiée dans un erratum) (4). Cependant, compte tenu « des changements possibles dans les formulations mises sur le marché », il convient de toujours vérifier la notice du produit, afin de s'assurer de sa concentration et de sa composition exacte avant de l'utiliser.

Tableau 25 – Liste des produits biocides répulsifs corporels contenant les concentrations en substances actives jugées efficaces. Selon le BEH 2011 (4).

Substance active	Concentration	Nom commercial	Forme galénique
N,N-diéthyl-m-toluamide (DEET)	20%	Ultrathon® lotion	Spray
	25%	Insect écran® famille	Spray
	30%	Moustidose® lotion répulsive zones infestées	Lotion
	30%	Moukito tropic®	Spray
	30%	Prébutix® lotion répulsive zone tropicale	Lotion
	30%	Subito® anti-moustiques corporel	Spray
	34%	Ultrathon® crème	Crème
	40%	ACI® répulsif insectes	Lotion
	40%	King® lotion insectifuge	Lotion et aérosol
	50%	Biovectrol tropiques®	Spray
	50%	Insect écran® zones infestées adultes	Spray
	50%	Repel insect® adulte	Lotion
N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle (IR3535)	20%	Aptonia® anti-moustiques	Spray
	20%	Biovectrol® famille	Lotion
	20%	Kapo® répulsif corporel	Spray
	20%	Marie Rose® anti moustiques spray répulsif 8 h ou 2 en 1	Spray
	20%	Moustifluid® zones tempérées	Lotion
	20%	Moustifluid® jeunes enfants	Lotion
	20%	Moustikologne® haute tolérance	Lotion
	20%	Pyrel® lotion anti-moustiques	Spray
	20%	Repuls' 3535®	Lotion
	20%	Vapo les Botaniques insectes®	Spray
	20%	Vendome® adultes	Spray
	25%	Cinq sur cinq® tropic enfants	Lotion
	25%	Manouka® zones tropicales	Spray ou roll-on
	25%	Prébutix® lotion répulsive zone Europe	Spray ou roll-on
	25%	Moustifluid® zones tropicales	Spray
35%	Cinq sur cinq® tropic	Lotion	
Carboxylate de Sec-butyl 2-(2-hydroxyethyl)pipéridine-1 / Icaridine (KBR3023)	20%	Insect écran® zones infestées enfants	Émulsion aqueuse
	20%	Moskito guard®	Lait aqueux
	20%	Répuls' Total®	Émulsion aqueuse
	25%	Insect écran® spécial tropiques	Émulsion aqueuse
	25%	Moustidose® lait répulsif famille	Lait
	25%	Moustikologne® protection extrême	Lotion
Mélange de cis- et trans-p-menthane-3,8 diol	25%	Mousticare®	Spray
	32%	Mosiguard®*	Stick
	40%	Mosiguard®*	Spray
	50%	Biovectrol naturel®*	Spray

* Bien que ce produit présente une concentration en substance active supérieure à celle recommandée dans le tableau 9, il est utilisable en l'attente de son évaluation définitive au niveau européen.

7.2.3 Moustiquaires de lit

L'usage de la moustiquaire de lit semble très ancien et correspond à une protection mécanique simple pour limiter le contact hôte/vecteur (117). Elle est recommandée quel que soit l'âge et pendant le sommeil (34). Elle est particulièrement indiquée en zone d'endémie, pour les

femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans, principales victimes du paludisme (128).

Pour une efficacité optimale, l'utilisateur devra au préalable vérifier l'absence de trou dans celle-ci (117, 128). Le maillage de la moustiquaire doit être étroit pour ne pas laisser passer les vecteurs, et suffisamment large pour permettre une bonne ventilation de l'air. La moustiquaire doit être bordée sous le matelas (118).

La moustiquaire doit, de préférence, être imprégnée ou pré imprégnée, par des pyréthrinoïdes de synthèse (4, 117). Quatre actions particulières sont reconnues (117) :

- effet dissuasif : les moustiques rentrent moins dans l'habitation,
- effet excito répulsif : les moustiques sortent plus de l'habitation et plus rapidement,
- effet inhibiteur du gorgement, perturbateur du comportement des moustiques,
- effet létal avec un effet rapide dit *knock down*.

Des moustiquaires pré imprégnées industriellement dites « à longue durée d'action » existent. Elles sont à préférer, si possible, aux moustiquaires pré imprégnées non « longue durée » et aux moustiquaires imprégnées manuellement (117). Ces moustiquaires à longue durée d'action sont efficaces même après 20 lavages, soit pendant trois à quatre ans (118).

L'imprégnation manuelle est simple, mais doit être réalisée en suivant scrupuleusement les consignes, en utilisant notamment des gants en caoutchouc, voire un masque facial (129). Lors de l'imprégnation manuelle, les usagers rapportent des effets indésirables tels que des démangeaisons, une irritation cutanée, des paresthésies, des douleurs oculaires, un œdème de la face, des céphalées et des vertiges. Ces effets sont transitoires et disparaissent dans les 24 h (129).

Les produits chimiques, s'ils sont avalés, sont extrêmement toxiques et doivent être rangés hors d'atteinte des enfants. Un seul flacon de concentré émulsionnable de perméthrine 10%, suffit pour théoriquement intoxiquer mortellement un enfant (129).

Un guide « pour le traitement et l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide » a été publié par l'OMS en 2002 (128). Cette notice explicative sous forme de vignettes illustrées est particulièrement utile en zone d'endémie, mais peut servir de notice également à nos voyageurs.

La ré-imprégnation manuelle doit se faire tous les cinq lavages soit environ tous les six mois (118).

7.2.4 Mesures d'appoint

7.2.4.1 Insecticides d'ambiance

Les insecticides d'ambiance commercialisés en France, via une prise électrique (plaquette ou liquide) ou par système à combustion (serpentin), sont des pyréthriinoïdes de synthèse ou des carbamates. Les volumes dispensés ne sont pas standardisés et donc inconnus de l'utilisateur (117).

Les produits achetés en zone d'endémie, n'ont pas de garantie sur leur efficacité ni sur leur innocuité (117) car les normes de contrôles sont différentes de l'Europe. De plus, les insecticides d'ambiance via une prise électrique, nécessitent une alimentation électrique continue, qui n'est pas toujours assurée selon les pays visités. Cette mesure ne peut donc être qu'une mesure d'appoint en complément des trois mesures principales citées ci-avant.

L'utilisation de diffuseurs atmosphériques d'insecticides via une prise électrique (plaquette ou liquide) ou par système à combustion, est déconseillée à proximité des nouveau-nés et nourrissons (118).

L'utilisation de serpentins fumigènes dégage des fumées dont l'exposition chronique serait responsable « d'effets sanitaires indésirables », et aurait un rôle dans certains cancers du poumon. En conséquence, l'utilisation de serpentins fumigènes est déconseillée chez les enfants, les personnes souffrant d'asthme ou de troubles respiratoires. Leur usage doit être réservé à l'extérieur des habitations et sur une courte durée (117).

7.2.4.2 Climatisation

La climatisation réduit l'activité des moustiques, mais ne les repousse pas et ne les élimine pas. Il est recommandé de ne pas utiliser la climatisation et la ventilation comme moyen unique de PPAV (117). Il est impératif d'utiliser en supplément les mesures précédemment décrites telles que l'usage d'une moustiquaire imprégnée en priorité (32).

7.2.4.3 Autres moyens

D'autres mesures disponibles dans le commerce sont jugées peu, ou inefficaces :

- dispositif électronique à ultrasons,
- bracelets, colliers ou bandes de chevilles imprégnés d'insectifuge,
- dispositifs d'électrocution,
- piège odorant pour les moustiques,
- huiles essentielles (citronnelle, lavande),
- rubans/papiers/autocollants gluants sans insecticide,
- plantes ornementales *Geranium citrosa*,
- vitamine B1,
- homéopathie... (32, 117-118).

Les huiles essentielles n'ont, en général, qu'une durée d'efficacité limitée à une vingtaine de minutes. De plus, il existe des risques d'allergie et de photosensibilisation. Ainsi leur utilisation n'est pas recommandée en tant que répulsif cutané (34, 117).

Concernant les dispositifs électroniques émetteurs d'ultrasons, un article de la *Cochrane Collaboration*® a conclu que leur utilisation contre les moustiques et en prévention du paludisme était inefficace. En effet, il n'y a pas de différence entre le nombre de moustiques capturés sur l'Homme, avec ou sans l'utilisation de répulsifs électroniques (130).

7.3 Recommandations pour la femme enceinte

7.3.1 Mesures physiques de PPAV

Bien que les données cliniques et de toxicologie de la reproduction, dont nous disposons, n'aient pas mis en évidence d'effet néfaste des répulsifs cutanés, il est recommandé aux femmes enceintes de :

- privilégier les moyens physiques de protection (moustiquaire imprégnée, vêtements longs, amples et imprégnés de pyréthrinoïdes) (34, 126),
- et de ne pas sortir pendant les périodes à risque (du crépuscule à l'aube) (34, 117).

Il est fortement recommandé que les femmes enceintes dorment sous moustiquaire imprégnée, car des études ont clairement prouvé son efficacité en terme de diminution de la morbidité liée au paludisme (131).

Une analyse de la *Cochrane Collaboration*® a montré que l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides a eu un impact bénéfique sur la morbidité et l'issue des grossesses, dans les régions d'endémie palustre d'Afrique et d'Asie (131) :

- en Afrique, l'usage de moustiquaires imprégnées en comparaison avec l'absence de moustiquaire, a montré une réduction du paludisme placentaire, de l'hypotrophie à la naissance, des avortements et des naissances d'enfants mort-nés.
- En Thaïlande, il a été démontré une réduction de l'anémie maternelle, des avortements et des naissances d'enfants mort-nés.



Figure Z - « Tout le monde doit dormir sous la moustiquaire imprégnée, spécialement les femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans ». OMS 2002 (128).

7.3.2 Répulsifs cutanés

Selon les recommandations françaises de bonne pratique : il est recommandé pour les femmes enceintes l'usage des répulsifs cutanés quel que soit le terme de la grossesse, en cas « de risque élevé de maladie grave à transmission vectorielle », comme le paludisme. De plus, on privilégiera les produits présentant la concentration minimale efficace en substance active (117).

7.3.2.1 DEET

Il existe un passage systémique et placentaire du DEET (132).

Une étude randomisée en double aveugle sur l'usage du DEET dosé à 20% aux deuxième et troisième trimestres de grossesse n'a pas mis en évidence d'effet indésirable sur le fœtus, ni sur le nourrisson suivi pendant sa première année de vie (132). Les auteurs de cette étude ont conclu, que le risque d'accumulation du DEET par le fœtus était faible, et que son utilisation était sûre aux deuxième et troisième trimestres de grossesse.

Il n'existe pas d'étude concernant l'utilisation du DEET au premier trimestre de grossesse (126).

Il n'est pas tératogène chez l'animal et aucun effet indésirable n'a été mis en évidence. Aucun élément inquiétant n'a été retenu avec le DEET, malgré son usage important (126) (notamment aux Etats-Unis) depuis les années 1950.

Les données de toxicologie de la reproduction, les données cliniques et le recul d'usage sont considérés comme rassurants pour l'utilisation du DEET chez la femme enceinte (117, 126).

7.3.2.2 Autres substances

Aucune de ces substances (Picaridine, IR 3535 et Citriodiol) n'est tératogène chez l'animal (126).

Picaridine :

Il n'existe pas de données publiées concernant des femmes enceintes exposées à la picaridine, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour (126).

IR 3535 :

Aucun élément d'inquiétude n'a été signalé à ce jour concernant la femme enceinte exposée à l'IR 3535. Aucune donnée n'a été publiée sur ce sujet (126).

Selon le groupe d'experts de l'AFSSaPS, dont les recommandations ont été publiées pour la première fois dans le BEH « Recommandations sanitaires pour les voyageurs » 2007 (133) et toujours mentionné dans le BEH 2011, l'utilisation de l'IR 3535 devrait être privilégiée chez la femme enceinte (4).

Citriodiol :

Il n'existe actuellement pas de données publiées concernant des femmes enceintes exposées au citriodiol, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour (126).

7.3.2.3 Recommandations

Tableau 26 - Concentrations jugées efficaces contre les anophèles, pour les femmes enceintes (4, 117).

Substance active	Concentration	Nombre maximum d'applications quotidiennes
DEET	30%	3
Picaridine	20%	3
Citriodiol	20%	3
IR 3535	20%	3

A la différence des recommandations de bonne pratique de la SMV et SFP ci-dessus, le CRAT préconise dans sa mise à jour du 2 Février 2011 des concentrations de produit différentes (126):

- DEET à 50%,
- Picaridine à 25%,
- IR 3535 à 25%.

7.4 Recommandations pour la femme allaitante

7.4.1 Répulsifs cutanés

L'usage de répulsif cutané par la femme qui allaite est recommandé, selon le respect des précautions usuelles, en veillant en plus :

- à ne pas appliquer de répulsif au niveau du sein,
- et à procéder à un lavage des mains avant la mise au sein (117).

Il n'a pas été précisé ni le type de substance chimique à utiliser, ni la concentration recommandée en produit biocide pour la femme allaitante, dans les recommandations de la SMV/SFP et dans la publication du BEH 2011.

Le citriodiol possède une composante terpénique responsable théoriquement de convulsions. Des experts ont préféré ne pas recommander cet insectifuge à la femme allaitante, devant le risque de passage transcutané puis dans le lait de cette composante (118).

L'usage de l'IR 3535 n'est ni recommandé ni contre indiqué chez la femme allaitante selon un article français de 2007 (118).

Le DEET est déconseillé pendant l'allaitement, à cause de sa possible toxicité neurologique chez le nourrisson (118).

7.4.2 Autres mesures de protection

L'usage de vêtements longs, amples et imprégné de pyréthrinoïdes, ainsi que l'utilisation d'une moustiquaire imprégnée, sont recommandés pour la femme allaitante, de la même façon que pour la femme enceinte.

7.5 Recommandations pour le nouveau-né et le nourrisson

7.5.1 Vêtements imprégnés

On rappelle que les vêtements imprégnés de perméthrine sont recommandés pour l'adulte et l'enfant sans âge minimum (32). Les vêtements pré imprégnés industriellement n'existent pas pour les enfants à l'heure actuelle, il convient donc de les imprégner manuellement, en suivant les modalités d'emploi du produit.

7.5.2 Répulsifs cutanés

La pénétration des substances chimiques par le derme serait augmentée chez le nouveau-né prématuré et chez le nouveau-né jusqu'à l'âge de deux à trois semaines. Après cet âge, la structure cutanée serait similaire chez l'enfant et l'adulte, ainsi que la fonction « barrière » de la peau (120). Le rapport surface cutané/poids est beaucoup plus important chez le nouveau-né que chez l'adulte, cela l'expose à une absorption cutanée accrue et à un risque toxique potentiel (118).

L'âge minimum d'utilisation des répulsifs cutanés a donné lieu à plusieurs versions ces dernières années en France.

Les dernières recommandations dites recommandations de bonne pratique de la SMV et SFP, préfèrent proposer l'usage des répulsifs cutanés à partir de **six mois** « dans les zones à risque de maladie grave à transmission vectorielle ». Avant six mois, d'autres mesures seront à privilégier (mesures physiques de PPAV) (117).

Pour les nouveau-nés et nourrissons, la conférence de consensus de 2010 recommande des concentrations de produit moindres que pour l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans. Le nombre d'application quotidienne de répulsif est aussi limité pour cette classe d'âge.

Tableau 27 - Concentrations jugées efficaces contre les anophèles, pour les enfants de six mois à la marche (4, 117).

Substance active	Concentration	Nombre maximum d'applications quotidiennes
DEET	10 à 30%	1
Picaridine	non	non
Citriodiol	20 à 30%	1
IR 3535	20%	1

Tableau 28 - Concentrations jugées efficaces contre les anophèles, pour les enfants de la marche à 24 mois (4, 117).

Substance active	Concentration	Nombre maximum d'applications quotidiennes
DEET	10 à 30%	2
Picaridine	non	non
Citriodiol	20 à 30%	2
IR 3535	20%	2

On notera qu'en 2007, le BEH « recommandations sanitaires pour les voyageurs » avait publié les recommandations du HCSP, disant que « l'usage de produits à base de DEET pouvait être utilisé dès l'âge de **deux mois**, à condition de ne pas dépasser certaines concentrations (30%) et de respecter les contres indications et les précautions d'emploi ». Ces recommandations avaient été émises dans le cadre particulier de l'épidémie de chikungunya et de dengue qui avait touché La Réunion et Mayotte. Le HCSP s'était appuyé sur les

recommandations du CDC et sur le fait que les américains utilisent massivement le DEET (environ ¼ des enfants) avec des effets indésirables rares (133).

On ne peut que constater que les recommandations du HCSP de 2007 n'ont pas été reprises, lors de l'élaboration des recommandations de bonne pratique de la SMV et SFP de 2010 (117).

A contrario, on constate que l'avis de l'AFSSaPS du 4 Janvier 2010, a conclu que le DEET était recommandé chez l'enfant à partir de **30 mois** et jusqu'à 12 ans à la concentration de 20 à 35% (123).

Le Groupe de pédiatrie tropicale préconisait dans un article de 2007 l'utilisation des insectifuges chez l'enfant à partir de **six mois**, car des données de la littérature montraient que la barrière hématoencéphalique protégeait le nourrisson des substances chimiques toxiques à partir de cet âge (118).

Comme nous l'avons vu, le DEET a fait le premier, l'objet d'une expertise au niveau européen. Selon celle-ci, une restriction d'usage a été émise chez l'enfant de moins de **12 ans** (117). Mais « en cas de risque élevé de transmission d'une maladie vectorielle , son usage est possible sur une courte période et en respectant scrupuleusement le nombre d'applications maximum admis et les conditions pratiques d'usage chez l'enfant » (4, 117).

Pour le citriodiol, comme nous l'avons vu également, il présente un risque théorique de convulsions. Mais en 15 années d'usage, cet effet indésirable n'a jamais été rapporté. Selon la conférence de consensus sur le paludisme d'importation révisée en 2007, cela suggère un « excellent rapport bénéfice/risque pour la protection du jeune enfant dès l'âge de **six mois** » (32).

Une étude a montré qu'en période d'épidémie (de chikungunya en 2005-2006), l'usage de l'IR 3535 et du citriodiol a été très large chez l'enfant de moins de 30 mois à La Réunion. Cette étude a conclu que l'utilisation de ces répulsifs pour cette classe d'âge a été bien tolérée (134).

Selon le BEH 2011, l'utilisation de l'IR 3535 doit être privilégiée chez le jeune enfant (4).

7.5.3 Moustiquaire imprégnée

Une analyse de la *Cochrane Collaboration*® a montré que les moustiquaires imprégnées de pyréthriinoïdes étaient efficaces afin de réduire la morbidité et la mortalité liées au paludisme pendant l'enfance. Les moustiquaires imprégnées étaient plus efficaces en comparaison à l'absence de moustiquaire, ou en comparaison à l'usage d'une moustiquaire non imprégnée d'insecticide (135) :

- L'utilisation de moustiquaires imprégnées, en zone stable de paludisme, a réduit de 50% l'incidence du paludisme non compliqué en comparaison à la non utilisation de moustiquaires, et a réduit de 39% cette incidence par rapport à l'utilisation de moustiquaires non traitées.
- En zone instable de paludisme, l'usage de moustiquaires imprégnées a réduit de 62% l'incidence du paludisme à *P.falciparum*, par rapport à l'absence d'utilisation de moustiquaires, et a réduit de 43% cette incidence comparée à l'usage de moustiquaires non traitées. Pour *P.vivax*, les résultats ont été respectivement de 52% et 11% dans cette zone.
- L'utilisation d'une moustiquaire imprégnée versus la non utilisation de moustiquaire en zone stable de paludisme, a aussi montré une diminution des paludismes graves, de la prévalence parasitaire, des fortes parasitémies et de la splénomégalie. Cet usage a de plus, amélioré le niveau d'hémoglobine des enfants.

En étudiant la mortalité infantile, il a été estimé que 5,5 vies d'enfants pourraient être sauvées chaque année, pour 1 000 enfants protégés par une moustiquaire imprégnée d'insecticide (135).

L'usage d'une moustiquaire imprégnée ou pré imprégnée de pyréthriinoïdes n'est pas toxique pour l'enfant, « la toxicité est considérée comme nulle » (32, 129). Ainsi, son utilisation est fortement recommandée dès la naissance.

Avant l'âge de la marche, cette mesure doit être à privilégier, chez l'enfant éveillé même en dehors de la nuit : lors des moments de jeux et de repos (32, 117-118).

Avant la mise sous moustiquaire, il faudra par précaution laver l'enfant afin d'ôter le répulsif cutané appliqué précédemment (32) et d'éviter une exposition prolongée devenue inutile grâce à l'usage de la moustiquaire.

Pour l'enfant, différentes tailles de moustiquaires sont disponibles dans le commerce. On peut trouver des moustiquaires de berceau, de lit bébé, de poussette, de siège auto. Par contre, ces moustiquaires de taille non standard doivent être imprégnées manuellement, car actuellement celles-ci n'existent pas pré imprégnées industriellement dans le commerce.

7.5.4 Conclusion des recommandations de protection personnelle antivectorielle chez le nouveau-né et le nourrisson

Il est recommandé pour l'enfant, le nouveau-né et le nourrisson (32, 117-118, 136):

- De limiter les périodes d'exposition aux vecteurs (du crépuscule à l'aube).
- De privilégier les mesures de PPAV physiques (moustiquaire de lit ou adaptée au berceau) et les vêtements longs, amples et imprégnés.
- De ne pas placer d'insecticide d'ambiance via une prise électrique (plaquette ou liquide) ou par système à combustion (serpentin), près d'un nouveau-né ou nourrisson.
- D'appliquer le répulsif cutané sur la plus petite surface de peau découverte et non lésée.
- De ne pas appliquer les répulsifs sur les mains, les paupières ou les lèvres des enfants.
- De ne pas laisser les enfants manipuler les répulsifs ou insecticides. Ceux-ci doivent être manipulés et appliqués par les adultes.
- De ne pas laisser les produits à la portée des enfants.
- De préférer les produits sous forme de gel ou de crème, ou à défaut d'aérosols.
- De ne pas vaporiser le répulsif directement sur la face de l'enfant, celui-ci doit être appliqué manuellement par un adulte.
- De laver les zones où le répulsif a été appliqué avant de placer l'enfant sous une moustiquaire imprégnée, afin de ne pas prolonger inutilement l'exposition au répulsif.

8 DISCUSSION

Les produits recommandés en chimioprophylaxie du paludisme en France, ne le sont malheureusement pas pour toutes les catégories de patients du fait du manque d'études.

Du point de vue pharmacocinétique, nous savons que de manière générale, le métabolisme des molécules est modifié pendant la grossesse, chez les nouveau-nés et nourrissons, et bien sûr chez la femme allaitante via le lait maternel qui constitue une voie d'élimination du médicament. Cependant et malgré leur utilisation, peu de documents sont disponibles concernant la pharmacodynamique des médicaments utilisés en chimioprophylaxie du paludisme chez ces groupes de patients.

En effet les laboratoires pharmaceutiques présentent des données limitées pour les femmes enceintes, allaitantes, et les nouveau-nés ou nourrissons sur la pharmacocinétique et surtout sur la sécurité d'utilisation des médicaments.

Des études ont bien été réalisées chez des espèces animales, mais les résultats sont difficilement extrapolables à l'être humain.

Comme nous l'avons vu dans ce travail, les études sur le paludisme pour nos groupes d'études ont été réalisées en zone d'endémie et leurs résultats sont extrapolés pour une population non immune voyageuse. On note que les études dont nous disposons parlent le plus souvent du traitement préventif intermittent ou du traitement curatif du paludisme et non de la chimioprophylaxie par ces mêmes molécules. Peut-on, pour autant, extrapoler les résultats de ces études pour la chimioprophylaxie du paludisme, alors que ce ne sont pas les mêmes dosages et les mêmes durées d'exposition pour un même médicament ?

De plus, certaines études de la littérature, réalisées sur les êtres humains, sont des études rétrospectives, quelquefois sur de faibles cohortes ou bien des rapports de cas et n'ont pas de réelle puissance statistique pour prouver un effet néfaste ou non d'un médicament. D'autres études randomisées ont été réalisées, et apportent des preuves scientifiques ; néanmoins elles sont en faible nombre.

Cependant c'est tout ce dont la communauté scientifique dispose afin de rédiger des recommandations de bonne pratique.

Concernant les études sur les êtres humains et leurs limites : la loi de bioéthique française donne un cadre. Ainsi, les femmes enceintes, les femmes allaitantes et les mineurs, sont protégés par la loi de bioéthique du 9 Août 2004 (*Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 art. 88 I, VI et VIII Journal Officiel du 11 août 2004*).

Selon l'article L1121-5 du Code de la Santé Publique (113), « *les femmes enceintes, les parturientes et les mères qui allaitent ne peuvent être sollicitées pour se prêter à des recherches biomédicales que dans les conditions suivantes :*

- *soit l'importance du bénéfice escompté pour elles-mêmes ou pour l'enfant est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;*
- *soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres femmes se trouvant dans la même situation ou pour leur enfant et à la condition que des recherches d'une efficacité comparable ne puissent être effectuées sur une autre catégorie de la population. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal ».*

De plus, selon l'article L1121-7 du Code de la Santé Publique (113), « *les mineurs ne peuvent être sollicités pour se prêter à des recherches biomédicales que si des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur des personnes majeures et dans les conditions suivantes :*

- *soit l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;*
- *soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres mineurs. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal ».*

Même si les études sont peu nombreuses, on notera que sur celles disponibles concernant les médicaments antipaludéens pour les femmes enceintes et allaitantes, on ne trouve des renseignements que sur l'éventuelle toxicité, le risque de malformations, d'avortements et d'enfants mort-nés. Certaines études ont pris en compte le développement psychomoteur en notant l'âge de la station assise et l'âge de la marche (66), mais aucune ne peut mettre en évidence un éventuel trouble du développement neuropsychologique chez l'enfant (75).

Il serait nécessaire que les études soient réalisées sur de longues périodes, afin d'apprécier ce paramètre fin et encore délicat à diagnostiquer certaines fois. Avant de prescrire un médicament à une femme enceinte ou allaitante, il faudra toujours se demander si cette prescription est indispensable, ou bien dans notre cas : si le voyage ne peut être reporté, annulé, ou si la destination ne peut être modifiée.

8.1 Femme enceinte :

Concernant la chimioprophylaxie du paludisme chez les femmes enceintes, les recommandations françaises sont plus vastes et plus facilement applicables que celles des autres pays. En effet, toutes les molécules utilisées en chimioprophylaxie en France, sont autorisées chez la femme enceinte à l'exception de la doxycycline (4).

La France est le seul pays autorisant la Malarone® pour la femme enceinte (« peut-être envisagée si nécessaire ») alors que les autres pays émettent des précautions d'usage « par manque de données suffisantes ».

La méfloquine pendant la grossesse fait débat sur le plan international. Elle est autorisée aux deuxième et troisième trimestres dans tous les pays. Mais au premier trimestre, seuls certains pays l'autorisent (dont la France) et non d'autres qui souhaitent prendre plus de précautions. Certaines études ont en effet montré un plus fort risque d'accouchement d'enfant mort-né ou un plus fort risque d'avortement (65-66). Ces études sont critiquables (faible cohorte pour l'une, cohorte différente de la somme des groupes de patiente sans explication pour l'autre) et il est probable que les autorités françaises n'aient pas souhaité en tenir compte dans leurs recommandations, puisque la méfloquine est autorisée quel que soit le terme de la grossesse en France.

Afin de s'affranchir de ces précautions et d'uniformiser les recommandations, il serait intéressant de notifier sur le plan international, toutes les femmes enceintes prenant de la Malarone® ou de la méfloquine en prophylaxie du paludisme (dans les pays où cela est recommandé comme en France). L'étude pourrait comporter comme données : la dose reçue, le terme de la grossesse et la durée de prise médicamenteuse. L'issue de la grossesse serait suivie ainsi que le nouveau-né à la naissance, puis le nourrisson à l'examen du neuvième mois

et à celui du 24^{ème} mois (dates des examens obligatoires en France) par exemple. Le Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT) (qui autorise la Malarone® quel que soit le terme de la grossesse) propose d'ailleurs de le contacter si une patiente est exposée à la Malarone® en cours de grossesse afin de « contribuer à enrichir les connaissances sur ce médicament chez la femme enceinte » (82).

Bien sûr, il existerait toujours des biais car on ne sait pas à quelle autre substance les femmes enceintes et les nouveaux-nés/nourrissons seraient exposés dans l'environnement.

8.2 Femme allaitante :

Pour cette catégorie de voyageuses le BEH 2011 ne propose pas de recommandations. Il existe cependant des articles et ouvrages rédigés par des scientifiques français parlant des recommandations pour la femme allaitante, mais elles présentent des limites à la prescription (75, 79, 101).

Les recommandations canadiennes et du CDC sont les plus riches concernant l'allaitement. Elles sont basées sur le concept *Evidence Based Medicine* (EBM) et se fient aux articles de la littérature disponibles et aux monographies des médicaments. Il est, par exemple, curieux de noter que les recommandations issues d'articles français (75, 79, 101) n'autorisent pas la méfloquine à la femme allaitante, alors que l'OMS, le CDC, la Suisse, le Canada et le Royaume-Uni autorisent la méfloquine pendant l'allaitement. Seul l'organisme français du CRAT considère que la prise de méfloquine pendant l'allaitement est envisageable (82).

De la même façon que pour la femme enceinte, il serait intéressant de réaliser un registre international afin de noter toutes les femmes allaitantes prenant de la méfloquine (dans les pays qui l'autorisent), à quelle dose, sur quelle période, et à quel âge pour l'enfant. L'enfant serait ensuite examiné à divers âges de la vie, par exemple au neuvième et 24^{ème} mois. Cette étude de plus forte puissance statistique pourrait être réalisée et permettrait de savoir avec plus de preuves si ce médicament peut-être pris ou non pendant l'allaitement.

Le CRAT propose également de le contacter si une patiente est exposée à la méfloquine pendant l'allaitement afin de « contribuer à enrichir les connaissances sur ce médicament chez la femme allaitante » (82).

8.3 Nouveau-né et nourrisson :

En matière de pédiatrie, les médicaments antipaludéens proposent des galéniques non adaptées à un usage pédiatrique (hormis la Nivaquine® sirop). En effet, les enfants de moins de six ans ne sont pas capables, ou bien ont des difficultés, à avaler un comprimé. De plus, les comprimés ne sont pas sécables de façon certaine, ce qui induit un possible surdosage avec risque de toxicité ou de sous-dosage avec risque de moindre efficacité. A ce sujet, il est étonnant que le Lariam® 50 mg ne soit plus commercialisé dans le monde, or cette galénique aurait permis une dose administrable plus sûre à l'enfant sans problème de quart ou de huitième de comprimé.

La Nivaquine® sirop, doit être administrée avec précaution car des cas de surdosages mortels ont été rapportés. On note que la cuillère proposée avec le sirop n'est pas facilement utilisable pour administrer une demi-dose de Nivaquine® sirop. Une présentation sous forme de pipette avec la dose/poids serait préférable.

En France pour les pays du groupe 3, il est autorisé de prescrire une chimioprophylaxie aux enfants à partir de 11 kg (Malarone® pédiatrique) selon l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Hors AMM, le BEH 2011 propose de prescrire la Malarone® pédiatrique à partir de 5 kg (4).

Mais que faire devant une famille partant en zone d'endémie avec un enfant de moins de 5 kg ? Que faire si la famille ne peut acheter de la Malarone® pédiatrique pour un problème de budget ?

Pour les pays du groupe 3, l'autre option serait de prescrire du Lariam®, mais l'AMM française est à partir de 15 kg. Cependant, le fabricant recommande la méfloquine à partir de 5 kg seulement, ainsi que l'OMS, le Canada, la Belgique et le Royaume Uni (6 kg). Le CDC propose même le Lariam® pour les enfants de tous poids et de tous âges, donc dès la naissance, à la dose de 5 mg/kg/semaine (68).

A la lumière de cette synthèse, autant les recommandations françaises en matière de grossesse étaient plus vastes que celles des autres pays, autant pour l'enfant, la France prend beaucoup plus de précautions. Pour les nouveau-nés et nourrissons voyageurs, les recommandations internationales permettent de proposer une chimioprophylaxie adaptée dès la naissance (à l'exception de l'association atovaquone + proguanil toujours prescrite à partir de 5 kg).

Concernant le problème de galénique adaptée à la pédiatrie, une solution afin d'administrer la bonne dose, sans risque de sous ou surdosage, est proposée par les Etats-Unis. Les autorités américaines proposent de demander au pharmacien de broyer les comprimés afin de mettre la dose exacte (correspondant au poids du patient) dans une gélule, selon les recommandations du CDC concernant le Lariam® à la dose de 5 mg/kg/semaine (68, 115).

Le droit français dans ce domaine est complexe et son interprétation dans la communauté scientifique est source de débats (112).

En effet, le pharmacien en officine de ville ou hospitalier, n'a pas tout à fait la possibilité de réaliser ces manipulations depuis la *loi Talon* votée en 1980, qui interdit « *le déconditionnement de spécialités pharmaceutiques en vue de leur incorporation dans une préparation magistrale* » (137). Et codifié en 2004 sous *l'article R5132-8 du Code la Santé Publique modifié par Décret n°2009-1283 du 22 Octobre 2009-art.2* : « *Une spécialité pharmaceutique relevant de la réglementation des substances vénéneuses ne peut faire l'objet d'un déconditionnement par le pharmacien d'officine en vue de son incorporation dans une préparation magistrale. Cette interdiction n'est pas applicable aux spécialités destinées à être appliquées sur la peau. A titre exceptionnel, une préparation magistrale peut être réalisée à partir d'une spécialité pharmaceutique dans le respect des conditions de bonnes pratiques de préparation mentionnés dans l'article L.5121-5* » (138).

Par la suite, en 1988, un arrêté ministériel de Bonnes Pratiques de Préparations Officinales (BPPO) a été rédigé déclarant que : « *Sauf à en assurer la responsabilité du contrôle, le pharmacien ne peut utiliser que des matières premières en provenance d'un établissement pharmaceutique certifié selon l'article L. 5138-3 du Code de la Santé Publique. Lorsqu'il est impossible de se procurer des principes actifs, le pharmacien a, exceptionnellement et dans le cadre des dispositions législatives et réglementaires applicables en la matière, recours à des spécialités pharmaceutiques. Cette procédure ne peut, par ailleurs, être envisagée qu'au vu*

d'une prescription médicale pour une préparation individuelle, et exclusivement dans les deux circonstances suivantes :

- ajustement thérapeutique lorsqu'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique disponible au dosage souhaité ;*
- modification d'une forme galénique lorsque l'administration du médicament s'avère impossible sous sa forme initiale.*

*En tout état de cause, pour cette procédure, le pharmacien doit prendre en compte les exigences spécifiques des spécialités d'origine et de la préparation finale quant à l'efficacité, l'innocuité, et la stabilité : **il engage en effet tout particulièrement sa responsabilité, au même titre que le prescripteur, lorsqu'il prépare un médicament utilisé dans des conditions non étudiées par l'expérimentation clinique et non validées par une autorisation de mise sur le marché de spécialité pharmaceutique** » (139).*

Ces difficultés juridiques contrastent avec la demande en matière de préparation magistrale pédiatrique (pas uniquement en matière de chimioprophylaxie antipaludique).

Au regard de ces textes de loi, on voit clairement que les responsabilités du médecin et du pharmacien sont engagées dans le cadre d'une prescription hors AMM et du déconditionnement de spécialité pharmaceutiques en vue d'une préparation magistrale pédiatrique.

Ainsi, après avoir interrogé l'Ordre des Pharmaciens de Nancy, un pharmacien hospitalier et deux pharmaciens d'Officine de Metz, en application de ces lois et arrêté ministériel, aucun ne souhaitait engager sa responsabilité afin de préparer des gélules de méfloquine à 5 mg/kg/semaine à partir de cp de Lariam® 250 mg.

Il semblerait que les pharmacies hospitalières aient plus la possibilité de réaliser des préparations magistrales en pédiatrie, mais uniquement pour des patients hospitalisés.

De plus, à la question, pouvez-vous couper un comprimé de Lariam® en huitième (comme dans les recommandations Belges et du Royaume-Uni) ou de Malarone® pédiatrique en moitié ou en quart ? La *loi Talon* a également été invoquée par les pharmaciens, qui ne peuvent déconditionner les médicaments, d'autant plus hors AMM, sans engager leur responsabilité.

La problématique de la traçabilité du médicament a également été mise en avant (137), ainsi que la possible répartition inhomogène du principe actif d'un comprimé lors de la mise en poudre puis dans une gélule ou lors de la division en huitième de comprimé.

Si un médecin prescrit du Lariam® à un enfant de moins de 15 kg et surtout à un enfant de moins de 5 kg et qu'aucun pharmacien ne peut réaliser la préparation, il paraît inconcevable de demander aux parents de réaliser ces manipulations hasardeuses (broyer le comprimé et donner la dose/poids correspondant) et potentiellement dangereuses pour leur enfant...

La solution serait donc que les industriels du médicament offrent une plus grande diversité de dosage et de galénique pour la population pédiatrique, à partir d'études bien conduites. A commencer, peut-être, par proposer à nouveau le Lariam® 50 mg retiré du marché en 2004, qui peut-être donné, selon le fabricant, en chimioprophylaxie à partir de 5 kg (90).

L'offre industrielle médicamenteuse est soumise à des coûts importants en matière de recherche et développement, en comparaison avec des marchés trop étroits (112). Souvent le « potentiel de retour sur l'investissement » est insuffisant pour justifier des coûts importants dans ce domaine (140).

Afin d'inciter les industriels à développer des médicaments pour la population pédiatrique, jusque là délaissée, un règlement du Parlement Européen a vu le jour le 12 Décembre 2006. Ce règlement propose des contreparties pour les industriels qui feraient l'effort de réaliser des études afin de développer des médicaments pour la population pédiatrique à savoir, entre autre, une adaptation des procédures d'AMM et des mesures commerciales concernant l'exclusivité de la molécule (140-141).

8.4 Protection personnelle antivectorielle

Les répulsifs cutanés sont utilisés depuis les années 1950, pour leurs résultats en terme de santé publique contre les maladies vectorielles. Cependant et paradoxalement, leur mécanisme d'action n'est pas bien connu (142), mis à part pour le DEET de façon récente (121).

Peu d'études sont disponibles sur l'usage des répulsifs chez la femme enceinte, allaitante, le nouveau-né et le nourrisson. Des recommandations ont été formulées par la SMV et la SFP en

2010, elles se basent sur les études disponibles, les données de toxicologie animale, et le recul d'usage et/ou les données cliniques (117). Pour la femme enceinte et l'enfant les recommandations sont clairement établies. Cependant, malgré le faible nombre d'études sur l'IR 3535, qui est de plus toujours en cours d'évaluation au niveau européen, celui-ci est le répulsif cutané recommandé de préférence pour la femme enceinte et l'enfant (4). Pour la femme allaitante les données sont très limitées, seuls des conseils sur l'application des répulsifs cutanés et le lavage des mains sont préconisés (117).

Les mesures physiques (vêtements imprégnés et moustiquaires imprégnés) sont bien explicitées dans les recommandations, pour la femme enceinte et l'enfant, et de façon moindre pour la femme allaitante. De nombreuses études sur les moustiquaires imprégnées notamment, ont montré l'impact favorable, en terme de santé publique, de leur utilisation chez la femme enceinte et l'enfant en zone d'endémie (131, 135).

Pour l'enfant, l'éducation des parents est un élément clé de la bonne utilisation des produits et de l'observance de la protection antivectorielle de leurs enfants (136).

Les produits biocides ne sont pas encore soumis à une procédure d'AMM au niveau européen. Selon un article de 2007, cette procédure aurait du être mise en place en 2009 (133). Selon un représentant du laboratoire Cooper® interrogé fin Août 2011, cette procédure d'AMM est en cours, elle devrait se finaliser en 2012 pour les produits à base de DEET, et plus tard pour les autres produits.

9 PROPOSITIONS EN TERME DE CHIMIOPROPHYLAXIE

9.1 Propositions pour la femme enceinte

Les recommandations françaises en matière de chimioprophylaxie chez la femme enceinte sont plus facilement applicables que les recommandations de l'OMS et des autres pays. La méfloquine est autorisée et l'association atovaquone + proguanil peut être envisagée en chimioprophylaxie si nécessaire, alors que les autorités sanitaires des autres pays prennent plus de précautions à ce sujet.

Si le voyage ne peut-être annulé ou reporté, la grossesse ne doit pas faire surseoir à la chimioprophylaxie du paludisme (75). Ainsi:

- dans les zones du groupe 1/ type I et II de l'OMS (chloroquino-sensibles) on pourra prescrire de la chloroquine (2, 4, 61, 68-70, 75, 79, 82).
- dans des zones du groupe 2/ type III de l'OMS (avec émergence d'une chloroquino-résistance) on pourra prescrire l'association chloroquine + proguanil (2, 4, 61, 69, 79, 82, 89) et supplémenter, par précaution, la femme enceinte en acide folique 5 mg/jour (60, 86).
- en zone de groupe 3/ type IV de l'OMS avec chloroquino-résistance on pourra prescrire de la méfloquine quel que soit le terme de la grossesse (4, 75, 79, 82, 89).
- en zone de groupe 3/ type IV de l'OMS avec méfloquino-résistance, il sera alors nécessaire de prescrire l'association atovaquone + proguanil (4, 79, 82) et de supplémenter la femme enceinte en acide folique 5 mg/jour si l'on suit les mêmes précautions que pour le proguanil dans l'association chloroquine + proguanil (60). On note que la doxycycline est déconseillée au 1er trimestre de grossesse (4, 79) et que seul le CRAT envisage son utilisation, au premier trimestre uniquement (82).

9.2 Propositions pour la femme allaitante

Les recommandations françaises en matière de chimioprophylaxie chez la femme allaitante sont très pauvres et même absentes du BEH 2011. Les autres pays, et notamment le Canada, proposent plus de possibilités préventives.

Si le voyage ne peut-être annulé ou reporté, l'allaitement ne doit pas faire surseoir à la chimioprophylaxie du paludisme et l'enfant nourri au sein devra être traité également, car la prophylaxie prise par la mère est insuffisante pour le protéger (75). Ainsi:

- dans les zones du groupe 1/ type I et II de l'OMS (chloroquino-sensibles) on pourra prescrire la chloroquine à la mère (2, 61, 68-70, 75, 79, 82, 89).

- dans des zones du groupe 2/ type III de l'OMS (avec émergence d'une chloroquino-résistance) on pourra prescrire l'association chloroquine + proguanil (2, 75, 79, 82).

- en zone de groupe 3/ type IV de l'OMS avec chloroquino-résistance on pourra prescrire la méfloquine (2, 61, 68, 70, 82, 89).

- en zone de groupe 3/ type IV de l'OMS avec méfloquino-résistance, il sera alors nécessaire de prescrire l'association atovaquone + proguanil dès que l'enfant aura atteint 5 kg (61, 68-69, 82, 89). Si l'on suit les conseils du Collège Américain de Pédiatrie, on note qu'on pourrait utiliser de la doxycycline dans cette zone pour la mère allaitante (61, 111).

9.3 Propositions pour le nouveau-né et le nourrisson

Les recommandations françaises en matière de chimioprophylaxie pour les nouveau-nés et nourrissons sont présentées dans le BEH 2011, cependant elles comportent des limitations (comme la méfloquine à partir de 15 kg), à la différence d'autres pays qui proposent plus de possibilités.

Si le voyage ne peut-être annulé ou reporté, le nouveau-né et le nourrisson (y compris celui nourri au sein) devront être traités de manière adéquate (75). Ainsi:

- dans les zones du groupe 1/ type I et II de l'OMS (chloroquino-sensibles) on pourra prescrire la chloroquine dès la naissance (2, 4, 61, 68-70, 79).

- dans des zones du groupe 2/ type III de l'OMS (avec émergence d'une chloroquino-résistance) on pourra prescrire l'association chloroquine + proguanil dès la naissance, selon les recommandations du Royaume-Uni (70), ou à partir de 9 kg selon les recommandations françaises (4, 79). On note que cette association est de plus en plus remise en question en matière d'efficacité, elle n'est donc plus recommandée par certains pays en prophylaxie (61, 69-70).

- en zone de groupe 3/ type IV de l'OMS avec chloroquino-résistance on pourra prescrire de la méfloquine dès la naissance selon le CDC (68), ou dès 5 kg selon la majorité des recommandations y compris celles du fabricant (2, 61, 68-69, 90). Le Canada recommande la méfloquine dès 5 kg, mais précise qu'elle pourrait être prescrite chez tout enfant voyageant en zone de chloroquino-résistance (61). La France ne recommande la méfloquine qu'à partir de 15 kg actuellement (4, 32, 79).

- en zone de groupe 3/ type IV de l'OMS avec méfloquino-résistance, il sera alors nécessaire de prescrire l'association atovaquone + proguanil dès que l'enfant aura atteint 5 kg (4, 61, 68-69).

10 CONCLUSION

Le paludisme, maladie du passé en zone tempérée, est malheureusement responsable de la mort d'un million de patients dans le monde, en immense majorité des enfants vivants en Afrique subsaharienne (1).

Les cas récurrents de paludisme autochtones dans des régions où il avait disparu et où vivent des anophèles, montrent que cette maladie a un potentiel de réémergence, particulièrement avec le réchauffement climatique (28).

La France, probablement du fait de son Histoire commune avec l'Afrique, est le pays au monde qui notifie le plus de cas de paludisme d'importation. Ce sont en majorité des cas à *P.falciparum* et des voyageurs en provenance d'Afrique subsaharienne (26).

Les femmes enceintes et les nouveau-nés ou nourrissons vivant en zone d'endémie palustre, sont des populations à risque de paludisme grave (1). En dehors de ces régions, les populations voyageuses n'ont pas acquis d'immunité à type de prémunition vis à vis du paludisme et sont donc à considérer comme des patients non immuns, c'est à dire à risque d'accès grave et potentiellement létal. Les femmes enceintes, les nouveau-nés et les nourrissons métropolitains voyageurs sont par conséquent doublement à risque de paludisme grave et de décès.

La femme enceinte attire plus les moustiques et est plus piquée, à cause de l'expiration de CO₂ augmentée et de caractéristiques hormonales modifiées (16). Il est par contre admis que, du fait de leur faible surface corporelle et d'une moindre expiration de CO₂, les nouveaux-nés et les nourrissons sont moins piqués que les adultes (54-55).

Les femmes enceintes ont un risque de morbi-mortalité accru avec une augmentation des anémies, du risque de fausses couches et de naissance d'enfants mort-nés. Le paludisme grave chez la femme enceinte provoque plus d'hypoglycémies graves et de syndrome de détresse respiratoire aigue potentiellement mortel.

Le placenta est infesté par les *Plasmodia*, ce qui provoque des échanges de moindre qualité vers le fœtus sur le plan nutritif, en oxygène et en anticorps. Si la grossesse aboutit, le nouveau-né est hypotrophe, et de plus, est moins bien protégé sur le plan immunitaire. Cela constitue un facteur de risque de morbi-mortalité néonatale ou dans l'enfance, surtout dans les pays en voie de développement.

Le risque de contracter un paludisme lors d'un voyage en zone d'endémie est bien réel. Il est nécessaire d'expliquer clairement ces risques et de déconseiller le séjour dans ces zones aux femmes enceintes, allaitantes, aux nouveau-nés et aux nourrissons voyageurs. Si le séjour ne peut-être modifié ou reporté, il est primordial de protéger correctement ces populations à risque. Sous prétexte que la femme enceinte porte un fœtus ou que la mère allaite son enfant, il ne faut pas les sous-traiter par crainte d'un risque hypothétique, car cela pourrait leur être préjudiciable (75).

La prévention pour les voyageurs repose sur deux principes complémentaires et indissociables: la chimioprophylaxie et la lutte antivectorielle. Des zones de résistances aux différents produits utilisés sont rencontrées et il convient de regarder régulièrement les mises à jour, afin de vérifier l'état des connaissances sur ces résistances, dans le but de prescrire la molécule adéquate.

Comme nous l'avons vu les recommandations internationales reposent sur un faible nombre d'études scientifiques.

La protection personnelle antivectorielle est une composante essentielle à la prévention du paludisme. L'utilisation des biocides est en cours d'évaluation au niveau européen avec la mise en place d'une procédure d'AMM. Les recommandations de bonnes pratiques de la SMV et SFP sont claires pour la femme enceinte et l'enfant de plus de six mois, mais moins pour la femme allaitante.

Concernant la chimioprophylaxie chez la femme enceinte, celle-ci est la mieux codifiée en France, avec un plus large éventail de possibilités.

Pour la femme allaitante, il n'y a pas de recommandations officielles en France, mais il existe quelques publications de scientifiques français. Les autres pays (notamment le Canada) proposent une chimioprophylaxie adaptée pour celles-ci (61).

Pour le nouveau-né et le nourrisson, en plus du problème du manque d'étude les concernant, il existe un problème de recommandations et de galénique adaptée à l'âge en France. Si l'on suit l'AMM française, on peut prescrire une chimioprophylaxie chez l'enfant à partir de 11 kg (114) (Malarone® pédiatrique). Les recommandations du BEH 2011 (4) proposent la Malarone® à partir de 5 kg, mais hors AMM. Que doit-on faire si l'enfant voyageur pèse moins de 5 kg ? Les autres pays proposent heureusement une solution pour cette catégorie de patient avec le CDC qui recommande la méfloquine dès la naissance à 5 mg/kg/semaine (68). Concernant le problème galénique, la solution proposée par les pays étrangers de demander au pharmacien de broyer les comprimés afin de les replacer dans une gélule (68) n'est pas vraiment applicable en France, car hors AMM, elle engage la responsabilité du pharmacien et du médecin (137, 139).

Afin de s'affranchir de ces difficultés, il faudrait que des études bien conduites soient réalisées afin de prescrire des molécules dans l'AMM, et dont la galénique serait adaptée à l'âge du patient.

En conclusion de cette synthèse, et d'ailleurs le Parlement Européen tente de résoudre ce problème (141), il faudrait que les scientifiques et les industriels du médicament, réalisent plus d'études bien conduites afin d'élargir les AMM vers la femme enceinte, la femme allaitante, le nouveau-né et le nourrisson. Il faudrait également offrir à ces derniers une plus grande diversité de dosage et de galénique, afin de leur administrer sans risque ces médicaments.

Dans ce sujet, nous avons souhaité parler de la seule prévention du paludisme pour notre population voyageuse. Néanmoins pour ces groupes à risque, si le voyage ne peut être reporté ou annulé, il présente d'autres dangers que le paludisme en terme de maladies infectieuses et en terme de sécurité liée au voyage. Les autres maladies infectieuses (fièvre jaune, rougeole, méningite, bilharziose, dengue, chikungunya...) peuvent faire l'objet d'une prévention, notamment vaccinale pour certaines. On voit que d'autres contraintes apparaissent lorsqu'on envisage le voyage dans sa globalité, sans parler uniquement du risque palustre. Certaines immunisations, comme la fièvre jaune, ne sont réalisées qu'à partir de l'âge de six mois (4) et

uniquement en centre de vaccination international après une consultation de médecine des voyages auprès d'un médecin agréé. Ces recommandations spécifiques ont fait l'objet d'une parution dans le BEH « recommandations sanitaires pour les voyageurs » du 17 Mai 2011 (4). Toutes ces limites au voyage concernant les femmes enceintes, allaitantes, les nouveau-nés et nourrissons voyageurs, font qu'il est préférable que le médecin de soins primaires adresse ces patients particuliers vers une consultation spécialisée de médecine des voyages, dans le but que ces patients à risques soient pris en charge dans la globalité des aléas liés à leur périple.

L'amélioration de la santé de la mère et de l'enfant est un des grands enjeux de santé publique, et est définie comme l'un des objectifs du millénaire pour l'OMS. En septembre 2010, le Secrétaire Général de l'Organisation des Nations Unies, Ban Ki-moon, a présenté une stratégie globale afin de réduire la mortalité maternelle et infantile dans le monde (143), notamment celle liée au paludisme.

Le monde politique semble de plus en plus prendre conscience de l'importance de la santé des mères et des enfants. Et par leur influence et leurs moyens financiers, la promotion de la recherche fondamentale et clinique peut être améliorée.

Notre travail s'est volontairement intéressé aux populations des femmes enceintes, allaitantes, des nouveau-nés et nourrissons voyageant vers une zone d'endémie palustre, car ce sont les populations que nous côtoyons dans nos cabinets de soins primaires en métropole. Or, même si ce sont des populations à risque, ce sont des populations vivant en occident, et ce ne sont pas les principales victimes du paludisme.

Nous n'oublions pas les populations vivant en zone d'endémie, notamment en Afrique subsaharienne, qui sont les principales victimes et payent le plus lourd tribut humain pour cette maladie infectieuse. Le paludisme est l'infection la plus fréquente chez la femme enceinte dans le monde (39). Nous rappelons qu'il est responsable du décès d'un million de personnes par an, principalement des enfants d'Afrique subsaharienne. Un enfant meurt toutes les 45 secondes du paludisme en Afrique, selon l'OMS (1).



Figure Z' - « Personnes les plus vulnérables au paludisme ». OMS 2002 (128).

11 BIBLIOGRAPHIE

1. OMS. Paludisme, Aide Mémoire n°94. Avril 2010.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/index.html> consulté le 15 Février 2011.
2. OMS. Recommandations de l'OMS pour les voyages internationaux. Chapitre 7 Paludisme. Edition 2011. <http://www.who.int/ith/fr/> consulté le 15 Février 2011.
3. INVS. Rapport d'activité du CNR-Paludisme 2009.
<http://www.imea.fr/imea-recherche/imea-rba-chimiosenspalu.php> consulté le 20 Février 2011.
4. INVS. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2011. BEH. 2011 May;18-19:205-28.
http://www.invs.sante.fr/beh/2011/18_19/index.htm
5. ANOFEL Parasitologie Mycologie. 7eme Edition. Format Utile Editions. Saint-Maur. 2002:494 p.
6. INVS. Paludisme - Situation sur le territoire français.
<http://www.invs.sante.fr/surveillance/paludisme/> consulté le 20 Mai 2011.
7. Wikipédia Encyclopédie Libre. Paludisme, Histoire: depuis les origines de l'Homme.
<http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme>. Consulté le 20 Février 2011.
8. Callot J. Un problème complexe: la régression du paludisme en France. Annales Economies, Sociétés, Civilisations 2e année. 1947;3:328-35.
9. Carnevale P et Robert V. Les anophèles, Biologie, transmission du *Plasmodium* et lutte antivectorielle. IRD Editions: Collection Didactique. Marseille. 2009:391 p.
10. Armengaud A, Legros F, Quatresous I, Barre H, Valayer P, Fanton Y, D'Ortenzio E and Schaffner F. A case of autochthonous *Plasmodium vivax* malaria, Corsica, August 2006. Euro Surveill. 2006;11(11):E061116.3.
11. Santa-Olalla Peralta P, Vazquez-Torres MC, Latorre-Fandos E, Mairal-Claver P, Cortina-Solano P, Puy-Azon A, Adiego Sancho B, Leitmeyer K, Lucientes-Curdi J y Sierra-Moros MJ. First autochthonous malaria case due to *Plasmodium vivax* since eradication, Spain, October 2010. Euro Surveill. 2010;15(41):pii=19684.
12. INVS. Département International. BHI. 2011 Aug;309:1-2.
www.invs.sante.fr/content/download/.../2/.../bhi_309_170811_230811.pdf consulté le 29 Août 2011.
13. Pages F, Orlandi-Pradines E and Corbel V. Vectors of malaria: biology, diversity, prevention, and individual protection. Med Mal Infect. 2007 Mar;37(3):153-61.
14. Rogier C, Orlandi-Pradines E, Fusai T, Pradines B, Briolant S and Almeras L. Malaria vaccines: prospects and reality. Med Mal Infect. 2006 Aug;36(8):414-22.

15. Njiru BN, Mukabana WR, Takken W and Knols BG. Trapping of the malaria vector *Anopheles gambiae* with odour-baited MM-X traps in semi-field conditions in western Kenya. *Malar J.* 2006;5:39.
16. Ansell J, Hamilton KA, Pinder M, Walraven GE and Lindsay SW. Short-range attractiveness of pregnant women to *Anopheles gambiae* mosquitoes. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002 Mar-Apr;96(2):113-6.
17. Nicolas X, Granier H, Martin J and Klotz F. Epidemiological and therapeutic aspects of plasmodial infection from *Plasmodium vivax*. *Med Trop.* 2000;60(4):402-8.
18. Picot S. Is *Plasmodium vivax* still a paradigm for uncomplicated malaria? *Med Mal Infect.* 2006 Aug;36(8):406-13.
19. Menard D, Barnadas C, Bouchier C, Henry-Halldin C, Gray LR, Ratsimbaoa A, Thonier V, Carod JF, Domarle O, Colin Y, Bertrand O, Picot J, King CL, Grimberg BT, Mercereau-Puijalon O and Zimmerman PA. *Plasmodium vivax* clinical malaria is commonly observed in Duffy-negative Malagasy people. *Proc Natl Acad Sci. U S A.* 2010 Mar 30;107(13):5967-71.
20. Singh B, Kim Sung L, Matusop A, Radhakrishnan A, Shamsul SS, Cox-Singh J, Thomas A and Conway DJ. A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. *Lancet.* 2004 Mar 27;363(9414):1017-24.
21. Guerra CA, Snow RW and Hay SI. Mapping the global extent of malaria in 2005. *Trends Parasitol.* 2006 Aug;22(8):353-8.
22. Mali S, Tan KR and Arguin P. Centers for Disease Control and Prevention. *Malaria Surveillance United States, 2009.* MMWR 2011;60(3):1-15.
23. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2010. Stockholm: ECDC; 2010.
http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/1011_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf consulté le 20 Avril 2011.
24. INVS. Département International et Tropical. Paludisme autochtone en Fédération de Russie. 2 Août 2006. http://www.invs.sante.fr/international/notes/palu_russie_020806.pdf consulté le 28 Mars 2011.
25. National Travel Health Network and Centre. Report published on malaria imported into the UK in 2010. 26 April 2011.
http://www.nathnac.org/pro/clinical_updates/importedmalaria2010_260411.htm consulté le 28 Mai 2011.
26. Tarantola A, Eltges F, Ardillon V, Lernout T, Sissoko D, Kendjo E, Achirafi A, Thiria J, Flamand C, D'Ortenzio E, Cohuet S, Quatresous I, Quenel P, Filleul L and Gastellu-Etchegorry M. Malaria in France: Mainland and territories. *Med Mal Infect.* 2011 Jun;41(6):301-6.
27. INVS. Maladies à déclaration obligatoire, Paludisme.
<http://www.invs.sante.fr/surveillance/paludisme/default.htm> consulté le 20 Juin 2011.
28. Imbert P et Minodier P. Paludisme de l'enfant. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Maladies infectieuses, 8-507-A-30, 2011.

29. Cojean S, Jafari-Guemouri S, Le Bras J and Durand R. Cytoadherence characteristics to endothelial receptors ICAM-1 and CD36 of *Plasmodium falciparum* populations from severe and uncomplicated malaria cases. *Parasite*. 2008 Jun;15(2):163-9.
30. Rial M, Checa MÁ, Genovés J y Carreras R. Malaria y embarazo: fisiopatología y manejo. *Ginecología y Obstetricia Clínica*. 2009;10(3):157-64.
31. World Health Organization, Division of Control of Tropical Diseases. Severe *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000 Apr;94(Suppl1):1-90.
32. Société de pathologie infectieuse de langue Française. Recommandations pour la pratique clinique 2007. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* (révision de la conférence de consensus 1999). Texte long. *Med mal Infect*. 2008;38:68-117.
33. Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamo K, Brabin B and Newman RD. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis*. 2007 Feb;7(2):93-104.
34. INVS. Département International et Tropical. Grossesse, Moustiques, Paludisme, Dengue et Chikungunya: risques et prévention. 10 Août 2009.
http://www.invs.sante.fr/international/notes/grossesse_moustiques.pdf consulté le 27 Février 2011.
35. Kone B, Ouedraogo C et Guiguemde TR. Affections tropicales et grossesse. *Encycl Med Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Gynécologie/Obstétrique, 5-043-A-40, 2002:17 p.*
36. McGready R, Ashley EA and Nosten F. Malaria and the pregnant traveller. *Travel Med Infect Dis*. 2004 August - November;2(3-4):127-42.
37. Paya A y Carreras R. Paludismo y Gestación. *Ginecología y Obstetricia Clínica*. 2004;5(4):204-10.
38. Singh N, Shukla MM and Sharma VP. Epidemiology of malaria in pregnancy in central India. *Bull World Health Organ*. 1999;77(7):567-72.
39. Carles G. Etat des lieux, avancées et attentes dans le traitement et la prévention du paludisme pendant la grossesse. *Med Trop*. 2011 Aug;71:335-8.
40. Carles G, Bousquet B, Raynal P, Peneau C, Mignot V et Arbeille P. Grossesse et paludisme, étude de 143 cas en Guyane Française. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1998 Dec;27(8):798-805.
41. Brabin BJ, Hakimi M and Pelletier D. An analysis of anemia and pregnancy-related maternal mortality. *J Nutr*. 2001 Feb;131(2S-2):604S-14S; discussion 614S-15S.
42. Luxemburger C, McGready R, Kham A, Morison L, Cho T, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ and Nosten F. Effects of malaria during pregnancy on infant mortality in an area of low malaria transmission. *Am J Epidemiol*. 2001 Sep 1;154(5):459-65.

43. Kasumba IN, Nalunkuma AJ, Mujuzi G, Kitaka FS, Byaruhanga R, Okong P and Egwang TJ. Low birthweight associated with maternal anaemia and *Plasmodium falciparum* infection during pregnancy, in a peri-urban/urban area of low endemicity in Uganda. *Ann Trop Med Parasitol.* 2000 Jan;94(1):7-13.
44. Philippe E et Walter P. Les lésions placentaires du paludisme. *Arch Fr Pediatr.* 1985 Dec;42 Suppl 2:921-3.
45. McGready R, Davison BB, Stepniewska K, Cho T, Shee H, Brockman A, Udomsangpetch R, Looareesuwan S, White NJ and Nosten F. The effects of *Plasmodium falciparum* and *P.vivax* infections on placental histopathology in an area of low malaria transmission. *Am J Trop Med Hyg.* 2004 Apr;70(4):398-407.
46. Garner P and Gulmezoglu AM. Drugs for preventing malaria in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD000169.
47. Duffy PE. Maternal immunization and malaria in pregnancy. *Vaccine.* 2003 Jul 28;21(24):3358-61.
48. Falade CO, Tongo OO, Ogunkunle OO and Orimadegun AE. Effects of malaria in pregnancy on newborn anthropometry. *J Infect Dev Ctries.* 2010 Jul;4(7):448-53.
49. Steketee RW, Nahlen BL, Parise ME and Menendez C. The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. *Am J Trop Med Hyg.* 2001 Jan-Feb;64(1-2 Suppl):28-35.
50. WHO. Paludisme et grossesse. *RBM* 2010. http://www.rbm.who.int/cmc_upload/0/000/015/369/infosheet4_fr.pdf consulté le 20 Mai 2011.
51. Le Hesran JY. Les particularités du paludisme chez l'enfant. *Med Trop.* 2000;60(1):92-8.
52. Pasvol G, Weatherall DJ, Wilson RJ, Smith DH and Gilles HM. Fetal haemoglobin and malaria. *Lancet.* 1976 Jun 12;1(7972):1269-72.
53. Le Hesran JY, Personne I, Personne P, Fievet N, Dubois B, Beyeme M, Boudin C, Cot M and Deloron P. Longitudinal study of *Plasmodium falciparum* infection and immune responses in infants with or without the sickle cell trait. *Int J Epidemiol.* 1999 Aug;28(4):793-8.
54. Rogier C. Paludisme de l'enfant en zone d'endémie: épidémiologie, acquisition d'une immunité et stratégies de lutte. *Med Trop.* 2003;63(4-5):449-64.
55. Carnevale P, Frézil JF, Bosseno MF, Le Pont F et Lancien J. Etude de l'agressivité d'*Anopheles gambiae* A en fonction de l'âge et du sexe des sujets humains. *Bull World Health Organ.* 1978;56(1):147-54.
56. Imbert P. Paludisme de l'enfant : critères de gravité. *Arch Pediatr.* 2003 Dec; 10 Suppl 5:532s-8s.
57. Birbeck GL, Beare N, Lewallen S, Glover SJ, Molyneux ME, Kaplan PW and Taylor TE. Identification of malaria retinopathy improves the specificity of the clinical diagnosis of cerebral malaria: findings from a prospective cohort study. *Am J Trop Med Hyg.* 2010 Feb;82(2):231-4.

58. Crawley J, Chu C, Mtove G and Nosten F. Malaria in children. *Lancet*. 2010 Apr 24;375(9724):1468-81.
59. Lalloo DG and Hill DR. Preventing malaria in travellers. *BMJ*. 2008 Jun 14;336(7657): 1362-6.
60. Royal College of obstetricians and Gynaecologists. The prevention of malaria in pregnancy. Green-top Guideline N° .54A. London: RCOG; 2010:14 p.
61. Agence de santé publique du Canada. Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du Paludisme (Malaria) chez les voyageurs internationaux. *RMTC* 2008;34S3:1-49. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/09vol35/35s1/index-fra.php> consulté le 20 Avril 2011.
62. Hill DR, Ericsson CD, Pearson RD, Keystone JS, Freedman DO, Kozarsky PE, Du Pont HL, Bia FJ, Fischer PR and Ryan ET. The practice of travel medicine: guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006 Dec 15;43(12):1499-539.
63. Nosten E, McGready R, D'Alessandro U, Bonell A, Verhoeff F, Menendez C, Mutabingwa T and Brabin B. Antimalarial Drugs in Pregnancy : a review. *Curr Drug Saf*. 2006 Jan;1(1):1-15.
64. Schlagenhauf P and Petersen E. Malaria chemoprophylaxis: strategies for risk groups. *Clin Microbiol Rev*. 2008 Jul;21(3):466-72.
65. Phillips-Howard PA, Steffen R, Kerr L, Vanhauwere B, Schildknecht J, Fuchs E and Edwards R. Safety of mefloquine and other antimalarial agents in the first trimester of pregnancy. *J Travel Med*. 1998 Sep;5(3):121-6.
66. Nosten F, Vincenti M, Simpson J, Yei P, Thwai KL, de Vries A, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ. The effects of mefloquine treatment in pregnancy. *Clin Infect Dis*. 1999 Apr;28(4):808-15.
67. Legrand E, Demar M, Volney B, Ekala MT, Quinternet M, Bouchier C, Fandeur T, Rogier C, Carme B, Mercereau Puijalon O and Esterre P. First case of emergence of atovaquone resistance in *Plasmodium falciparum* during second-line atovaquone-proguanil treatment in South America. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Jun;51(6):2280-1.
68. Arguin PM, Mali S. 2012 Yellow Book -Travelers' Health - CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2011; Malaria - Chapter 3. <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/malaria.htm#1975> consulté le 19 Mai 2011.
69. Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold. Anvers Médecine des Voyages. 2010. <http://www.itg.be/itg/GeneralSite/Default.aspx?WPID=31&MIID=333&L=F> consulté le 20 Juillet 2011.
70. Chiodini P, Hill D, Lalloo D, Lea G, Walker E, Whitty C and Bannister B. Guidelines for malaria prevention in travellers from the United Kingdom. London, Health Protection Agency. January 2007. http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1203496943523 consulté le 19 Mai 2011.

71. Haut Conseil de la Santé Publique. AVIS Relatif à l'élargissement des prescriptions de la primaquine dans le cadre du traitement du paludisme à *P.vivax* et *P.ovale*. 2008 Oct;2 p. http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20081017_primaquine.pdf consulté le 12 Juillet 2011.
72. Haute Autorité de Santé. AVIS du 19 mars 2008 relatif à 1) L'opportunité de la prise en charge de la chimioprophylaxie du paludisme pour les assurés sociaux de Guyane non résidents des zones impaludées, effectuant un séjour unique ou occasionnel de moins de 3 mois en zone d'endémie palustre et 2) L'opportunité d'étendre la prise en charge de la chimioprophylaxie du paludisme pour les assurés sociaux résidents de Mayotte. 2008 Mars;12 p. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/paludisme_note_de_synthese_2008-06-11_17-46-7_488.pdf consulté le 15 Juillet 2011.
73. Programme de Gestion Pratique des Médicaments. Guide méthodologique du PGTM. Québec, Canada, 2006. http://www.pgtm.qc.ca/documentation/Guide%20PGTM/Version%202007/GuidePGTM_RevisionLinguiste_20080120.pdf consulté le 22 Juillet 2011.
74. CHATAP V. Traitement et Chimioprophylaxie du Paludisme pendant la grossesse et l'allaitement. Th D Pharm, Nantes; 1992:116 p.
75. Berrebi A, Damase-Michel C, Elefant E. Guide des médicaments anti-infectieux lors de la grossesse et de l'allaitement. Doin Editeur. 2003:238 p.
76. Wolfe MS and Cordero JF. Safety of chloroquine in chemosuppression of malaria during pregnancy. Br Med J (Clin Res Ed). 1985 May 18;290(6480):1466-7.
77. Law I, Ilett KF, Hackett LP, Page-Sharp M, Baiwog F, Gomorraï S, Mueller I, Karunajeewa HA and Davis TME. Transfer of chloroquine and desethylchloroquine across the placenta and into milk in Melanesian mothers. Br J Clin Pharmacol. 2008 May;65(5):674-9.
78. Okanlawon AO, Ejiwunmi AB, Dada MO and Ashiru OA. Chloroquine-induced retardation of foetal lung maturation in rats. Afr J Med Med Sci. 1993 Jun;22(2):61-7.
79. Base de données médicamenteuses Vidal 2011. Version: 2.1.48-r21991 - Date des données: 19/05/2011. <http://www.vidalcim.sante.defense.gouv.fr/> consulté le 2 Août 2011.
80. Hart CW and Naunton RF. The Ototoxicity of Chloroquine Phosphate. Arch Otolaryngol. 1964 Oct;80:407-12.
81. Paufique L and Magnard P. Retinal degeneration in 2 children following preventive antimalarial treatment of the mother during pregnancy. Bul Soc Ophtalmol Fr. 1969 Apr;69(4):466-7.
82. Le CRAT. Chimioprophylaxie antipaludique de la femme enceinte. 29 Juin 2010. http://www.lecrat.org/article.php?id_article=443 consulté le 10 Août 2011.
83. GSK Inc. Monographie du produit: Comprimés Malarone®, Comprimés pédiatriques Malarone®. 27 Novembre 2008. http://www.gsk.ca/french/docs-pdf/Malarone_PM_20081127_FR.pdf consulté le 12 Août 2011.

84. McGready R, Stepniewska K, Edstein MD, Cho T, Gilveray G, Looareesuwan S, White NJ and Nosten F. The pharmacokinetics of atovaquone and proguanil in pregnant women with acute *falciparum* malaria. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003 Oct;59(7):545-52.
85. Wangboonskul J, White NJ, Nosten F, ter Kuile F, Moody RR and Taylor RB. Single dose pharmacokinetics of proguanil and its metabolites in pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;44(3):247-51.
86. Carroll ID and Williams DC. Pre-travel vaccination and medical prophylaxis in the pregnant traveler. *Travel Med Infect Dis.* 2008 Sep;6(5):259-75.
87. McGready R, Ashley EA, Moo E, Cho T, Barends M, Hutagalung R, Looareesuwan S, White NJ and Nosten F. A randomized comparison of artesunate-atovaquone-proguanil versus quinine in treatment for uncomplicated *falciparum* malaria during pregnancy. *J Infect Dis.* 2005 Sep 1;192(5):846-53.
88. McGready R, Keo NK, Villegas L, White NJ, Looareesuwan S and Nosten F. Artesunate-atovaquone-proguanil rescue treatment of multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in pregnancy: a preliminary report. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2003 Sep-Oct;97(5):592-4.
89. Comité d'experts en médecine des voyages. Conseils médicaux aux voyageurs. Paludisme (malaria) prévention et traitement. Suisse.
http://www.safetravel.ch/safetravel2/servlet/ch.ofac.wv.wv204j.pages.Wv204ConseilsSanteCt rl?action=showTheme&ref_theme=5 consulté le 22 Juillet 2011.
90. Hoffmann- La Roche Limitée. Monographie Lariam® (comprimés de chlorhydrate de méfloquine) méfloquine à 250 mg. 11 Mars 2009.
<http://www.rochecanada.com/fmfiles/re7246001/Research/ClinicalTrialsForms/Products/ConsumerInformation/MonographsandPublicAdvisories/Lariam/lariampmF.pdf>
91. Palmer KJ, Holliday SM and Brogden RN. Mefloquine. A review of its antimalarial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1993 Mar;45(3):430-75.
92. Na Bangchang K, Davis TM, Looareesuwan S, White NJ, Bunnag D and Karbwang J. Mefloquine pharmacokinetics in pregnant women with acute *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1994 May-Jun;88(3):321-3.
93. Nosten F, Karbwang J, White NJ, Honeymoon, Na Bangchang K, Bunnag D and Harinasuta T. Mefloquine antimalarial prophylaxis in pregnancy: dose finding and pharmacokinetic study. *Br J Clin Pharmacol.* 1990 Jul;30(1):79-85.
94. Vanhauwere B, Maradit H and Kerr L. Post-marketing surveillance of prophylactic mefloquine (Lariam) use in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg.* 1998 Jan;58(1):17-21.
95. Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L, Khoromana CO, Heymann DL and Breman JG. Malaria treatment and prevention in pregnancy: indications for use and adverse events associated with use of chloroquine or mefloquine. *Am J Trop Med Hyg.* 1996;55(1 Suppl):50-6.
96. Smoak BL, Writer JV, Keep LW, Cowan J and Chantelois JL. The effects of inadvertent exposure of mefloquine chemoprophylaxis on pregnancy outcomes and infants of US Army servicewomen. *J Infect Dis.* 1997 Sep;176(3):831-3.

97. Briand V, Bottero J, Noel H, Masse V, Cordel H, Guerra J, Kossou H, Fayomi B, Ayemonna P, Fievet N, Massougbojdi A and Cot M. Intermittent treatment for the prevention of malaria during pregnancy in Benin: a randomized, open-label equivalence trial comparing sulfadoxine-pyrimethamine with mefloquine. *J Infect Dis.* 2009 Sep 15;200(6):991-1001.
98. Allen ES and Brown WE. Hepatic toxicity of tetracycline in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1966 May 1;95(1):12-8.
99. Cohlan SQ, Bevelander G and Tiamsic T. Growth inhibition of prematures receiving tetracycline. *Am J Dis Child.* 1963 May;105:453-61.
100. Olivier M, Wof A, Théfenne H, Demaison X, Rapp C et Simon F. Primaquine actualités. *Med Trop.* 2009;69(5):454-6.
101. Damase-Michel C, Rolland M, Assouline C, Tricoire J et Lacroix I. Médicaments et allaitement maternel. *Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Traité de Médecine Akos, 8-0410, 2004:10 p.*
102. Bonvin A, Bruyère I et Vial T. Fiche technique de pharmacovigilance: Allaitement maternel et médicaments. *VIGitox.* 2007 Dec;36:2 p.
103. Picaud JC. Allaitement maternel et lait maternel: quels bénéfices pour la santé de l'enfant. *Nutr Clin Metabol.* 2008;22(2);71-4.
104. Akintonwa A, Gbajumo SA and Mabadeje AF. Placental and milk transfer of chloroquine in humans. *Ther Drug Monit.* 1988;10(2):147-9.
105. Edstein MD, Veenendaal JR and Hyslop R. Excretion of mefloquine in human breast milk. *Chemotherapy.* 1988;34(3):165-9.
106. Minodier P, Noël G et Laporte R. Chimio prophylaxie du paludisme. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Pédiatrie/Maladies Infectieuses, 4-320-A-30, 2010.*
107. Stauffer WM, Kamat D and Magill AJ. Traveling with infants and children. Part IV: insect avoidance and malaria prevention. *J Travel Med.* 2003 Jul-Aug;10(4):225-40.
108. Morganti G, Ceccarelli G, Ciaffi G. Comparative concentrations of a tetracycline antibiotic in serum and maternal milk. *Antibiotica.* 1968 Sep;6(3):216-23.
109. Posner AC, Prigot A and Konicoff NG. Further observations on the use of tetracycline hydrochloride in prophylaxis and treatment of obstetric infections. In *Antibiotics Annual, 1954-1955.* New York, NY: Medical Encyclopedia, 1955:594-8.
110. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics.* 2001;108(3):776-89.
111. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics.* 1994;Jan;93(1):137-50.
112. F.Megerlin. Comment interpréter "l'absence de spécialité disponible ou adaptée" dans le droit français des préparations à l'hôpital? *J Pharm Clin.* 2006;25(1):17-21.

113. Ministère de la Santé. Code de la Santé Publique. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 art 88 I, VI et VIII Journal Officiel du 11 août 2004 portant sur les femmes enceintes, les parturientes, les mères qui allaitent et les mineurs.
http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=F3253CB4B8758C8141D89513C265F64A.tpdjo06v_3?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006685836&dateTexte=20110901&categorieLien=id#LEGIARTI000006685836
http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=F3253CB4B8758C8141D89513C265F64A.tpdjo06v_3?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006685840&dateTexte=20110901&categorieLien=id#LEGIARTI000006685840
114. Haute Autorité de la Santé. Avis de la Commission de la Transparence: Malarone 250 mg/100 mg comprimé pelliculé, Malarone 62,5 mg/25 mg Enfant, comprimé pelliculé. Avis du 18 Février 2009.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-03/malarone_-_ct-5988-5989.pdf consulté le 22 Juillet 2011.
115. Stauffer W, Christenson JC and Fischer PR. Preparing children for international travel. *Travel Med Infect Dis.* 2008 May;6(3):101-13.
116. Singhasivanon V, Chongsuphajaisiddhi T, Sabcharoen A, Attanath P, Webster HK, Wernsdorfer WH, Sheth UK and Djaja Lika I. Pharmacokinetics of mefloquine in children aged 6 to 24 months. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1992 Oct-Dec;17(4):275-9.
117. Société de Médecine des Voyages, Société Française de Parasitologie. Recommandations de Bonne Pratique. Protection Personnelle antivectorielle ou Protection contre les insectes piqueurs et les tiques. 29 Septembre 2010.
<http://www.medecine-voyages.fr/publications/ppavtextecourt.pdf> consulté le 28 Août 2011.
118. Sorge F, Imbert P, Laurent C, Minodier P, Banerjee A, Khelfaoui F, Guérin N et Gendrel D. Protection antivectorielle de l'enfant: insecticides et insectifuges. *Arch Pediatr.* 2007 Dec;14(12):1442-50.
119. Directive 98/8/CE du Parlement Européen et du Conseil du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides.
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31998L0008:FR:NOT>
120. Osimitz TG and Murphy JV. Neurological effects associated with use of the insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET). *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35(5):435-41.
121. Corbel V, Stankiewicz M, Pennetier C, Fournier D, Stojan J, Girard E, Dimitrov M, Molgo J, Hougard JM and Lapied B. Evidence for inhibition of cholinesterases in insect and mammalian nervous systems by the insect repellent deet. *BMC Biol.* 2009;7:47.
122. Auvin S. Neurotoxicité des répulsifs chez l'enfant: état des connaissances. *Arch Pediatr.* 2009;16(6):769-70.
123. Agence Française de Sécurité Sanitaire Produits de Santé. AVIS relatif à une étude sur la toxicité du N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide(DEET). 4 Janvier 2010.
<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Information-produit-Information-traitement/Avis-relatif-a-une-etude-sur-la-toxicite-du-DEET>
124. Garrettson L. Commentary--DEET: caution for children still needed. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35(5):443-5.

125. Koren G, Matsui D and Bailey B. DEET-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women. *CMAJ*. 2003 Aug 5;169(3):209-12.
126. Le CRAT. Protection contre les piqûres de moustiques et les tiques chez la femme enceinte. Mise à jour 2 Février 2011.
http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=444 consulté le 29 Août 2011.
127. Astroff AB, Freshwater KJ, Young AD, Stuart BP, Sangha GK and Thyssen JH. The conduct of a two-generation reproductive toxicity study via dermal exposure in the Sprague-Dawley rat-a case study with KBR 3023 (a prospective insect repellent). *Reprod Toxicol*. 1999 May-Jun;13(3):223-32.
128. OMS. Guide pour le traitement et l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide. WHO/CDS/WHOPES/GCDPP/2002.4. Genève. 2002.
http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_CDS_RBM_2002.41_fre.pdf consulté le 29 Août 2011.
129. OMS. Schéma OMS d'évaluation des pesticides. Fiche d'information: Sécurité d'emploi des moustiquaires imprégnées de pyréthrinioïde. WHO/CDS/CPE/WHOPES/99.5. Genève. 1999.
130. Enayati AA, Hemingway J and Garner P. Electronic mosquito repellents for preventing mosquito bites and malaria infection.
Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2):CD005434.
131. Gamble C, Ekwaru JP and ter Kuile FO. Insecticide-treated nets for preventing malaria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD003755.
132. McGready R, Hamilton KA, Simpson JA, Cho T, Luxemburger C, Edwards R, Looareesuwan S, White NJ, Nosten F and Lindsay SW. Safety of the insect repellent N,N-diethyl-M-toluamide (DEET) in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg*. 2001 Oct;65(4):285-9.
133. INVS. Recommandations Sanitaires pour les Voyageurs. BEH. 2007 Jun 12.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/24/beh_24_2007.pdf
134. Sorge F, Tamburro M, De Pertat T, et les membres du Groupe de pédiatrie tropicale. Usage et effets des insectifuges cutanés chez les nourrissons lors de l'épidémie de chikungunya à La Réunion en 2005-2006: étude INR 2009. *INVS BEH*. 2011 Feb 22;6:54-9.
135. Lengeler C. Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria.
Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD000363.
136. Sorge F. Prévention par insectifuge de l'enfant. *Arch Pediatr*. 2009 Oct;16 Suppl 2:S115-22.
137. Ordre des Pharmaciens. Préparations magistrales à l'officine. ADRAPHARM/SFPC (pédiatrie)/CCA. 14 Mars 2002.
<http://www.ordre.pharmacien.fr/upload/ActuGenerales/160.pdf> consulté le 17 Août 2011.
138. Article R5132-8 du Code la Santé Publique (modifié par Décret n°2009-1283 du 22 Octobre 2009-art.2).
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000021190563&dateTexte=&categorieLien=id>

139. Ordre des Pharmaciens. Recommandations relatives aux bonnes pratiques pour la réalisation des préparations à l'officine. Mai 2003.
<http://www.ordre.pharmacien.fr/upload/Syntheses/130.pdf>
140. Aulois-Griot M. La mise sur le marché des médicaments à usage pédiatrique dans l'Union Européenne et en France : entre incitations et obligations pour l'industrie pharmaceutique. Med Dro. 2008;91:114-20.
141. Règlement (CE) no 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique.
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_fr.pdf
142. Lapied B, Lavialle-Defaix C, Stankiewicz M, Pennetier C, Fournier D et Corbel V. Le paradoxe répulsif en Santé Publique: Peut-on recommander des composés à mode d'action inconnu pour se protéger des insectes nuisants et vecteurs de maladie? Colloque santé-environnement santé-travail 20-21 janvier 2011 - Paris.
http://www.agencenationalerecherche.fr/fileadmin/user_upload/documents/2011/SEST2006/SEST2006-08-LAPIED.pdf
143. Ban Ki-moon, Secrétaire Général de l'Organisation des Nations Unies. Stratégie Mondiale pour la Santé de la Femme et de l'Enfant. New York, Septembre 2010.
http://www.un.org/french/sg/pdf/global_strategy_2010.pdf

VU

NANCY, le **10 octobre 2011**

Le Président de Thèse

NANCY, le **14 octobre 2011**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

Professeur T. MAY

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE 3806

NANCY, le 17/10/2011

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE