



LE POINT SUR...

ACTUALISATION DES RECOMMANDATIONS EN MATIÈRE DE PROPHYLAXIE DU PALUDISME POUR LES VOYAGEURS

(Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section prophylaxie des maladies, séance du 20 juin 1989)
Rapporteurs J. Lebras (1), G. Charmot (1), M. Danis (2)

L'augmentation et l'extension géographique des résistances de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine imposent de préciser les recommandations en matière de chimio-prophylaxie des voyageurs se rendant en zone d'endémie qui ont été effectuées par le C.S.H.P.F. en 1987 et publiées dans le B.E.H. n° 24 du 22 juin 1987. Seul *Plasmodium falciparum* exige des stratégies de protection. Les autres espèces *Plasmodium vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* ne comportent pas de risque vital et répondent parfaitement à la chloroquine.

Selon les recommandations de l'O.M.S. (conseils d'hygiène pour les voyages internationaux, situation au 1^{er} janvier 1989), les voyageurs doivent éviter de se mettre dans des situations où ils risquent d'être piqués par des insectes. À cet effet, il leur est conseillé de prendre les mesures suivantes :

- dormir dans des pièces climatisées ou dont les ouvertures sont protégées par des treillis anti-moustiques;
- pulvériser des insecticides pour éliminer tous les moustiques qui auraient pu pénétrer malgré les treillis;
- placer pour la nuit des moustiquaires imprégnées d'insecticides* autour des lits, surtout dans le cas des nourrissons et des jeunes enfants;
- porter des vêtements qui protègent tout le corps, y compris les bras et les jambes, contre les piqûres de moustiques (manches longues, pantalons longs, etc.) s'ils restent à l'extérieur après le coucher du soleil;
- enduire les parties du corps qui ne sont pas couvertes par les vêtements d'un insectifuge tel que le diéthyl-*m*-toluamide.

Ces mesures de prévention peuvent suffire dans les lieux où le risque est faible (milieu urbain ou touristique contrôlé). Il est indispensable de les recommander avec insistance et précision.

Aucun médicament ne permet actuellement de prévenir la maladie avec une certitude absolue.

En revanche, le traitement des accès, institué précocement ne devrait pas connaître d'échec. **Le retard thérapeutique est la première cause d'évolution fatale.** Cela suppose, chez tout médecin, un effort de diagnostic orienté vers le paludisme. Avant de commencer le traitement, il est hautement souhaitable d'effectuer un étalement de sang sur une lame qui sera adressé en urgence à un laboratoire, de façon à confirmer le diagnostic.

I. Les médicaments antipaludiques dont on dispose sont :

- **La quinine**, produit de référence. Parfaitement active par voie injectable pour le traitement de tous les accès, surtout graves et pernicieux, elle ne connaît qu'exceptionnellement des résistances à la posologie standard de 8 mg/kg (base) chaque 8 heures pendant 5 à 8 jours.

En revanche elle est peu utilisée en prophylaxie en raison de l'astreinte qu'elle représente, et des effets secondaires, facteurs de mauvaise observance.

- **La chloroquine** reste le médicament toujours indispensable dans les zones de chimiosensibilité. Elle doit donc rester la prophylaxie de base à la dose de 600 mg (10 mg/kg) répartis dans la semaine, selon les habitudes françaises. Elle protège en toute zone contre *Plasmodium vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*.

- **L'amodiaquine** n'est plus utilisée en prophylaxie en raison des effets secondaires graves. En revanche, une dose curative

par voie orale de 35 mg/kg en 5 jours est efficace dans les zones de résistance moyenne, dans la majorité des cas.

- **La pyriméthamine** : peu indiquée en raison des nombreuses résistances.

- **Le proguanil** (Paludrine R) parfaitement toléré et sujet à des résistances limitées à la dose de 200 mg/jour (3 mg/kg), reste tout à fait utilisable. Il est disponible dans les pharmacies de certains hôpitaux, notamment à Paris (rue du Fer-à-Moulin, Paris-5^e). Il sera disponible en pharmacie prochainement.

- **L'association sulfadoxine + pyriméthamine** (Fansidar R) n'est plus recommandée en prophylaxie en raison des effets secondaires.

En revanche, une dose unique curative de Fansidar par voie orale ou injectable est efficace dans les zones de résistance moyenne dans la majorité des cas (3 comprimés ou 2 ampoules pour l'adulte, et 25 mg/kg de sulfadoxine + 1,25 mg/kg de pyriméthamine pour l'enfant).

- **La méfloquine** (Lariam R) efficace et maniable contre toutes les espèces plasmodiales, en particulier *Plasmodium falciparum* chloroquinorésistant et multichimiorésistant. Les effets secondaires actuellement connus sont parfois désagréables mais le plus souvent bénins.

Une extension de son utilisation présenterait le danger d'induire une méfloquinorésistance et d'observer une plus grande fréquence d'effets secondaires graves (neuropsychiques).

Prophylaxie : 1 comprimé à 250 mg/semaine, soit 4 mg/kg, pour les séjours brefs (moins de 3 mois). Il est préférable de commencer 10 jours avant le départ (J - 10) afin d'apprécier la tolérance après la deuxième prise (J - 3). La prise sera poursuivie jusqu'à 3 semaines après le retour.

(1) Le C.N.R.C.P. hôpital Bichat-Claude Bernard.
(2) C.N.R.M.I., Institut Santé et Développement.
* Le C.S.H.P.F. émet le vœu que ces produits soient mis à disposition du public sous forme adaptée.

Traitement curatif des seuls accès liés à un *Plasmodium* résistant ou suspect de l'être en raison de son origine géographique : 25 mg/kg répartis dans les 24 heures, le sujet restant alité en raison du risque de vertiges, et sous contrôle médical.

● **L'halofantrine** : récemment disponible (Halfan R) n'a pas été évaluée en prophylaxie, elle *ne peut donc* être utilisée dans cette indication. Elle est proposée en *traitement curatif* dans les mêmes indications et aux mêmes posologies que la méfloquine.

● **La doxycycline** : des essais limités de cet antibiotique (Vibramycine R) ont montré qu'il présentait une bonne activité prophylactique en Asie du Sud-Est. À l'heure actuelle son emploi ne saurait être envisagé que dans des circonstances exceptionnelles telles que zones de forte polychimiorésistance, intolérance à la méfloquine, séjour d'une durée inférieure à 1 mois (100 mg/jour).

Chez la femme enceinte et chez le jeune enfant, seuls la chloroquine, le proguanil et la quinine ne présentent aucun risque en prophylaxie.

II. Conseils de prophylaxie du paludisme chez les voyageurs, pour un séjour bref, inférieur à 3 mois.

On essaiera de personnaliser cette prophylaxie en tenant compte :

- de la fréquence des résistances dans les zones considérées;
- des conditions matérielles du voyage dans les zones envisagées;
- des antécédents pathologiques et d'intolérance aux antipaludiques du sujet et des traitements permanents qu'il suit; il n'existe à ce jour aucune interaction connue entre la prise régulière de médicaments cardio-vasculaires et d'antimalariques en prophylaxie;
- d'une grossesse ou de son éventualité;
- du contexte psychologique.

Il est *dangereux de laisser partir sans prophylaxie un voyageur en zone de transmission*.

La notion d'*auto-traitement* (c'est-à-dire au cas où un épisode fébrile surviendrait alors qu'il est impossible d'obtenir un diagnostic et des soins médicaux dans les 24 heures), par un antimalarique prescrit avant le départ, suppose une information précise donnée aux voyageurs.

On a le choix dans ce cas entre la sulfadoxine-pyriméthamine, l'halofantrine, la méfloquine et la quinine. Cette dernière est sans doute la prescription la plus sûre aux plans de l'efficacité et de la tolérance.

Pour tous les antimalariques, méfloquine exceptée, le début de la prophylaxie aura lieu le jour de l'arrivée en zone de risque, se poursuivra pendant tout le séjour et le mois suivant le retour.

Le tableau ci-dessous résume les modalités prophylactiques recommandées.

SÉJOURS INFÉRIEURS À 3 MOIS

Zones sans chloroquinorésistance.

Pays du groupe I :

chloroquine : 100 mg/jour (1,5 mg/kg).

Zones de chloroquinorésistance rare ou modérée.

Pays du groupe II :

chloroquine : 300 mg/semaine (5 mg/kg)

et proguanil : 200 mg/jour (3 mg/kg)

ou bien prise journalière de :

chloroquine : 1/2 comprimé de 100 mg

+ proguanil : 200 mg.

Zones de chloroquinorésistance fréquente ou multirésistances.

Pays du groupe III :

méfloquine : 250 mg/semaine (4 mg/kg).

Nécessité d'emporter pour un éventuel autotraitement :

sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar R) ou méfloquine (Lariam R) ou halofantrine (Halfan R) ou quinine.



Situation de la chloroquinorésistance en Afrique (juin 1989)

III. Conseils de prophylaxie pour les séjours répétés ou prolongés.

La conduite à tenir doit être adaptée à la zone géographique et surtout au mode de vie dans cette zone.

La protection contre les moustiques est ici particulièrement recommandée.

Si une prophylaxie est jugée indispensable, au-delà de 3 mois, la **chloroquine** est indiquée seule en zone de sensibilité, associée au **proguanil** en zone de chloroquinorésistance.

Le traitement précoce des manifestations cliniques de paludisme peut présenter dans certaines situations l'essentiel de la prévention des conséquences graves du paludisme.

Au retour la poursuite ou la reprise de la prophylaxie pendant le mois suivant est conseillée, dans la mesure où, en France, le diagnostic de paludisme peut être évoqué avec retard.

Enfin, l'usage de tous les antimalariques doit être l'objet d'une pharmacovigilance attentive, et tout effet secondaire devrait être signalé au retour de voyage.

Des renseignements complémentaires sur la chimiorésistance ont été publiés dans le *B.E.H.* n° 23/1989.

Pour tous renseignements complémentaires, s'adresser à :

— Centre national de référence de la chimiorésistance du paludisme. Tél. : (1) 40.25.88.99;

— Centre national de référence des maladies d'importation. Tél. : (1) 45.70.28.62.

— Centre collaborateur I.M.T.S.S.A. (Le Pharo). Tél. : 91.52.35.68, poste 150.

Pays du groupe I : pas de *Plasmodium falciparum* ou pas de chloroquinorésistance rapportée.

Amérique : Argentine, Belize, Costa Rica, Guatemala, Haïti, Honduras, Mexique, Nicaragua, Paraguay, République dominicaine, Salvador, Panama (Nord).

Asie : Chine (Nord-Est), Maldives.

Moyen-Orient : Arabie saoudite, Émirats arabes unis, Iraq, Oman, Syrie, Turquie, Yémen, Yémen démocratique.

Afrique : Égypte, Guinée-Bissau, Guinée, Mauritanie, île Maurice, São Tomé et Príncipe.

Pays du groupe II : chloroquinorésistance présente.

Amérique : Bolivie, Panama (Sud), Pérou.

Asie : Bangladesh, Bhoutan, Inde, Indonésie, Malaisie, Népal, Pakistan, Sri Lanka.

Moyen-Orient : Afghanistan, Iran.

Océanie : îles Salomon, Papouasie-Nouvelle Guinée, Vanuatu.

Afrique : Afrique du Sud (Transvaal, Natal), Angola, Burkina Faso, Botswana, Nord Cameroun, Comores, Djibouti, Éthiopie, Gambie, Ghana, Liberia, Madagascar, Mali, Namibie, Niger, Nigeria, Ouganda, République centrafricaine, Sénégal, Sierra Leone, Somalie, Soudan, Swaziland, Tchad, Zambie, Zimbabwe.

Pays du groupe III : prévalence élevée de chloroquinorésistance et multirésistance.

Amérique : Brésil, Colombie, Équateur, Guyana, Guyane française, Surinam, Venezuela.

Afrique : Bénin, Burundi, Sud-Cameroun, Congo, Côte-d'Ivoire, Gabon, Guinée équatoriale, Kenya, Malawi, Mozambique, Rwanda, Tanzanie, Togo, Zaïre.

Asie : Birmanie, Cambodge, Chine (Etats du Sud et Hainan), Laos, Philippines, Thaïlande, Vietnam.

Note importante. — Pas (Amérique-Asie) ou peu (Afrique) de transmission de paludisme en milieu urbain.

PREMIERS CAS DE CHLOROQUINORÉSISTANCE DE *PLASMODIUM FALCIPARUM* AU NIGER, SURVENUS SOUS FORME D'ÉPIDÉMIE

Gay F.*, Diquet B.***, Katlama C.*, Fassin D.*, Turk Ph.***, Datry A.*, Danis M.*, Gentilini M.*

Jusqu'alors, l'Afrique sahélienne était peu atteinte par les phénomènes de chimiorésistance de *Plasmodium falciparum*; en particulier, aucun cas de résistance à la chloroquine n'avait été signalé au Niger.

Nous avons soigné, fin novembre 1988, un jeune homme pour un accès palustre qu'il avait contracté lors d'un séjour au Niger malgré une prophylaxie correcte par la chloroquine. Les investigations *in vivo* et *in vitro* ont permis de déterminer que l'isolat de *P. falciparum* était chloroquinorésistant. Il s'agissait d'un premier cas observé isolément.

Les autres cas ont la particularité d'être survenus de façon regroupée. En effet, il s'agit d'un groupe de 19 adultes ayant effectué une mission entre fin novembre et début décembre 1988. 7 d'entre eux ont développé un accès palustre au retour de ce voyage. Les lieux de séjour, hormis le bref passage par Niamey, correspondent à la région de Tillabéri (située à 100 km de Niamey en direction de Gao) et les villages bordant le fleuve sur les 35 km en amont. Tous

étaient des adultes jeunes. Les accès de paludisme ont été confirmés devant la symptomatologie évocatrice (fièvre atteignant 40 °C, frissons, troubles digestifs, céphalées) associée à la présence de trophozoïtes de *P. falciparum* au frottis mince (et goutte épaisse) ainsi qu'à la présence de désordres biologiques associés (thrombopénie, hypocholestérolémie, hypertriglycéridémie). Un cas fut pernicieux d'évolution favorable. Tous ont guéri après traitement ayant débuté par perfusions de quinine (25 mg/kg/j). Les caractères de temps, de lieu et de personne autorisent à décrire ces cas comme une épidémie.

Les arguments en faveur d'une résistance à la chloroquine ont été multiples. En effet, pour chacun des cas, la notion de prise d'une chimioprophylaxie par la chloroquine correcte a été garantie à l'interrogatoire. Par ailleurs, cette prise conforme aux recommandations était bien effective au vu des dosages des taux plasmatiques de la chloroquinémie et de la déséthyl-chloroquinémie. Enfin, l'appréciation de la sensibilité *in vitro* par antipaludogramme a confirmé cette résistance (3 fois sur 3).

L'analyse de ou des facteurs ayant déterminé l'infestation des sujets a été réalisée en obtenant des données concernant les treize autres compagnons de voyage n'ayant pas développé de paludisme. Cette comparaison entre cas et témoins n'a pas montré de différences concernant l'âge, le poids, le sexe, le taux de chloroquinémie ni la sérologie de paludisme. Il est donc vraisemblable qu'au-delà d'une susceptibilité individuelle, il y ait une différence en termes d'exposition aux piqûres d'anophèles femelles infestantes. L'enquête visant à mettre en évidence les comportements ou situations infestants tend à identifier Tillabéri comme foyer d'infestation.

* Département de maladies parasitaires et infectieuses, Santé publique (Pr M. Gentilini), Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris.

** Département de pharmacologie clinique (Pr A. Puech), Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière.

RÉGIONS	DÉPARTEMENTS	POPULATION EN 1987	Typhoïdes et paratyphoïdes	SIDA	Méningite à méningocoques	Brucellose	Tétanos	Tuberculose	Toxi-infection alimentaire collective	RÉGIONS	DÉPARTEMENTS	POPULATION EN 1987	Typhoïdes et paratyphoïdes	SIDA	Méningite à méningocoques	Brucellose	Tétanos	Tuberculose	Toxi-infection alimentaire collective		
ALSACE	67 - Rhin (Bas-)	944 000		1	1					LIMOUSIN	19 - Corrèze	239 000									
	68 - Rhin (Haut-)	665 000						2			23 - Creuse	135 000									
	Total	1 609 000		1	1			2			87 - Vienne (Haute-)	360 000		1							
AQUITAINE	24 - Dordogne	379 000								LORRAINE	Total	734 000		1							
	33 - Gironde	1 165 000		1							54 - Meurt.-et-Mos.	708 000									
	40 - Landes	310 000						2			55 - Meuse	197 000									
	47 - Lot-et-Garonne	305 000					1				57 - Moselle	1 033 000	1					13			
	64 - Pyrénées-Atlan.	571 000						10			88 - Vosges	389 000									
	Total	2 730 000		1			1	12			Total	2 327 000	1						13		
AUVERGNE	03 - Allier	364 000								MIDI - PYRÉNÉES	09 - Ariège	136 000								1	
	15 - Cantal	159 000									12 - Aveyron	276 000							1		
	43 - Loire (Haute-)	209 000									31 - Garonne (Hte-)	863 000		2					1		
	63 - Puy-de-Dôme	596 000									32 - Gers	175 000									
	Total	1 328 000									49 - Lot	155 000									
BOURGOGNE	21 - Côte-d'Or	486 000						1	1			65 - Pyrénées (Htes-)	233 000		1						
	58 - Nièvre	235 000										81 - Tarn	342 000								
	71 - Saône-et-Loire	571 000		1								82 - Tarn-et-Gar.	195 000						3		
	89 - Yonne	320 000						9				Total	2 375 000		3				4	2	
	Total	1 612 000		1				10	1	59 - Nord		2 506 000									
BRETAGNE	22 - Côtes-du-Nord	542 000								NORD - PAS-DE-CALAIS	69 - Pas-de-Calais	1 425 000									
	29 - Finistère	835 000						5			Total	3 931 000									
	35 - Ille-et-Vilaine	781 000								NORMANDIE (BASSE-)	14 - Calvados	610 000							1		
	56 - Morbihan	611 000					1	2			50 - Manche	478 000							1		
	Total	2 769 000					1	7			61 - Orne	295 000							1		
CENTRE	18 - Cher	323 000								NORMANDIE (HAUTE-)	Total	1 383 000							3		
	28 - Eure-et-Loir	380 000						2			27 - Eure	493 000									
	36 - Indre	238 000									76 - Seine-Maritime	1 211 000									
	37 - Indre-et-Loire	526 000							1	Total	1 704 000										
	41 - Loir-et-Cher	301 000							1	PAYS DE LA LOIRE	44 - Loire-Atlant.	1 036 000			1				2		
	45 - Loiret	573 000	2					2			49 - Maine-et-Loire	711 000								2	
	Total	2 341 000	2					4	2		53 - Mayenne	281 000								2	
CHAMPAGNE-ARDENNE	08 - Ardennes	297 000						1				72 - Sarthe	516 000		1						
	10 - Aube	295 000										85 - Vendée	509 000							2	1
	51 - Marne	559 000								Total		3 053 000		1	1				8	1	
	52 - Marne (Haute-)	207 000								02 - Aisne		532 000							2		
	Total	1 359 000						1	1	60 - Oise		699 000		1							
CORSE	2 A - Corse-du-Sud	112 000								PICARDIE	80 - Somme	549 000							2		
	2 B - Corse (Haute-)	135 000									Total	1 780 000		1					4		
	Total	247 000									16 - Charente	343 000							1		
FRANCHE-COMTÉ	25 - Doubs	479 000									POITOU - CHARENTES	17 - Charente-Mar.	523 000							2	
	39 - Jura	245 000			1					79 - Sèvres (Deux-)		346 000									
	70 - Saône (Haute-)	234 000						4		86 - Vienne		381 000							2	1	
	90 - Terr. de Belfort	130 000								Total		1 593 000							5	1	
	Total	1 088 000			1				4	PROVENCE - ALPES - CÔTE D'AZUR	04 - Alpes-Hte-Prov.	127 000									
ÎLE-DE-FRANCE	75 - Paris (Ville)	2 069 000		25				41			05 - Alpes (Hautes-)	109 000									
	77 - Seine-et-Marne	985 000									06 - Alpes-Marit.	910 000		14					7		
	78 - Yvelines	1 270 000						4			13 - B.-du-Rhône	1 758 000		2							
	91 - Essonne	1 048 000		1				7			83 - Var	760 000	1						4		
	92 - Hauts-de-Seine	1 370 000	2	7				15			84 - Vaucluse	465 000									
	93 - Seine-St-Denis	1 346 000		4							Total	4 129 000	1	16					11		
	94 - Val-de-Marne	1 199 000		4				11			01 - Ain	457 000		2							
	95 - Val-d'Oise	993 000						3			07 - Ardèche	275 000									
	Total	10 281 000	2	41				81			26 - Drôme	415 000									
	LANGUEDOC - ROUSSILLON	11 - Aude	290 000				1				RHÔNE - ALPES	38 - Isère	988 000		2	1				1	
30 - Gard		570 000		1				3		42 - Loire		739 000									
34 - Hérault		776 000						2		69 - Rhône		1 443 000									
48 - Lozère		72 000								73 - Savoie		335 000									
66 - Pyrénées-Orient.		360 000								74 - Savoie (Haute-)		540 000									
Total		2 067 000		1		1		5		Total		5 192 000		4	1					1	
FRANCE OUTRE-MER	971 - Guadeloupe	328 400								TOTAL DE LA SEMAINE			6	71	4	1	2	175	8		
	972 - Martinique	329 600								FRANCE MÉTROPOLITAINE TOTAL : 55 634 000		24 premières semaines de 1989	101	1 693	336	79	24	4 343	63		
	973 - Guyane	73 000										24 premières semaines de 1988	117	1 153	264	115	15	4 497	48		
	974 - Réunion	516 000						2													

Directeur de la publication : M. Maurice ROBERT
 Rédacteur en chef : D^{re} Elisabeth BOUVET
 Rédaction : D^{rs} Jean-Baptiste BRUNET, Bruno HUBERT, Anne LAPORTE, Colette ROURE
 Administration : M. André CHAUVIN - Secrétariat : Mme Sylvie CLUZAN

Direction générale de la Santé
 Sous-direction de la Prévention générale et de l'Environnement
 Bureau 1 C : 1, place de Fontenoy, 75700 Paris - Tél. : (1) 47 65 25 54
 N° CPP : 2015 AD

Revue disponible uniquement par abonnement : 200 F pour l'ensemble des publications de l'année civile.
 Le seul mode de paiement accepté est le paiement à la commande. Les demandes d'abonnement doivent être faites exclusivement par courrier adressé à :

IMPRIMERIE NATIONALE - DÉPARTEMENT DIFFUSION
 B.P. 637, 59506 DOUAI CEDEX