

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 13 juin 1990

Rapporteur J. LE BRAS

L'augmentation et l'extension géographique des résistances de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine imposent de préciser les recommandations en matière de **chimiothérapie des voyageurs** se rendant en zone d'endémie qui ont été effectuées par le C.S.H.P.F. en 1989 et publiées dans le B.E.H. n° 26 du 23 juillet 1989. Seul *Plasmodium falciparum* exige des stratégies de protection. Les autres espèces *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium 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 1990), 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.

Les recommandations effectuées par le C.S.H.P.F. en 1989 (B.E.H. n° 26/1989) **restent adaptées** à l'évolution des résistances de *Plasmodium falciparum* observées en 1989. Il nous semble cependant utile :

- de souligner la nécessité d'une prophylaxie d'exposition (moustiques) et l'intérêt d'une chimiothérapie par la *chloroquine seule* ou associée au *proguanil* pour les séjours prolongés ou répétés en zone d'endémie ;
- de déconseiller le séjour des femmes enceintes en zone de multirésistance et forte transmission de paludisme, quand ce séjour est évitable (tourisme) ;
- de recommander le **traitement adapté** ou à défaut **présumptif** par la *quinine* ou la *sulfadoxine-pyriméthamine* des sujets présentant un paludisme malgré la prise régulière de *méfloquine*.

SÉJOURS SUPÉRIEURS À 3 MOIS ET SÉJOURS RÉPÉTÉS

Zones sans chloroquinorésistance, pays du groupe I.

Chloroquine : 100 mg/jour (1,5 mg/kg) ou 300 mg/semaine (5 mg/kg).

Zones de chloroquinorésistance, pays des groupes II et III.

Chloroquine : 100 mg/jour (1,5 mg/kg) ou 300 mg/semaine (5 mg/kg) et proguanil : 200 mg/jour (3 mg/kg).

Nécessité d'emporter pour un éventuel autotraitement : sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar[®]) ou halofantrine (Halfan[®]) ou méfloquine (Lariam[®]) ou quinine, ce dernier étant le seul médicament utilisable par la femme enceinte et le jeune enfant.

CHIMIOSENSIBILITÉ DU PALUDISME D'IMPORTATION A *PLASMODIUM FALCIPARUM* EN FRANCE EN 1989

Centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme
C.N.R.C.P. *

I. SOURCES DES DONNÉES

Le Centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme (C.N.R.C.P.) en collaboration avec l'Institut de médecine tropicale du Service de santé des armées (I.M.T.S.S.A.), constitue un réseau de 237 services cliniques de médecine infectieuse ou interne et de laboratoires de parasitologie ou polyvalents, répartis dans 150 hôpitaux civils et militaires français. Au cours de l'année 1989, 72 hôpitaux ont adressé des souches de *Plasmodium falciparum* et 41 hôpitaux ont déclaré la totalité des cas de *Plasmodium falciparum* diagnostiqués dans leurs services.

II. MÉTHODES

1. Recueil des données épidémiologiques

L'analyse des renseignements cliniques et biologiques et des attitudes prophylactiques et thérapeutiques est effectuée rétrospectivement à partir des fiches standardisées transmises aux médecins ayant observé les cas et nous ayant transmis des souches (taux de réponses : 79 %).

* P. RINGWALD, J. LE BRAS, J.-C. DOURY, hôpital Bichat-Claude-Bernard, tél. : (1) 40 25 88 99. I.M.T.S.S.A., Le Pharo, Marseille, tél. : 91 52 35 68.

2. Test de chimiosensibilité

La sensibilité *in vitro* des souches de *Plasmodium falciparum* est mesurée par les techniques décrites de façon détaillée dans le rapport du C.N.R.C.P. Ces techniques sont celles utilisées depuis 1985.

III. RÉSULTATS

1. Souches de *Plasmodium falciparum*

Au total, en 1989, 487 souches de *Plasmodium falciparum* ont été transmises par 72 hôpitaux au C.N.R.C.P. (381 souches) ou au Centre collaborateur I.M.T.S.S.A. (106 souches) alors que 1 307 de cas de paludisme à *Plasmodium falciparum* ont été déclarés par 41 hôpitaux. 16 hôpitaux nous ont transmis les souches de tous les cas qu'ils ont observés, ce qui correspond à 44 % des souches étudiées.

La proportion de souches mises en culture est de 69 % avec un taux de succès du test de 73,6 %.

La répartition mensuelle des souches est sensiblement comparable aux années 1987 et 1988. Deux pics sont observés en septembre et en janvier, alors qu'une période creuse est observée du mois de février à celui de juin avec un minimum observé en mai ($n = 20$). Ces variations saisonnières sont vraisemblablement liées aux facteurs climatiques des pays de contamination et aux retours de vacances.

2. Sujets

L'âge moyen des sujets est de 30 ans environ (extrêmes 1-69) et le sexe ratio est de 2,3. Les sujets sont en majorité des Européens voyageurs ou expatriés (tabl. 1) vivant en zone d'endémie soit rapatriés sanitaires en France, soit présentant une fièvre au retour en France (65 %). Les autres sujets (35 %) sont des Africains vivant en France ayant séjourné dans leur pays d'origine ou ayant visité un autre pays d'Afrique. Les sujets se sont impaludés en Afrique (97 %), sauf 13 sujets contaminés en Guyane française ($n = 11$), en Thaïlande, à la frontière birmane ($n = 1$) et en Asie du Sud-Est ($n = 1$).

3. Chimioprophylaxie avant l'accès palustre

33 % des sujets, dont 60 % sont des Africains vivant en France et ayant séjourné en zone d'endémie, n'ont pas pris de chimioprophylaxie. 29 % des sujets dont 65 % sont des Européens, prenaient une prophylaxie à dose incorrecte ou ont arrêté la prophylaxie précocement après le retour. 38 % des accès palustres sont survenus malgré une chimioprophylaxie à dose correcte. Les échecs à doses prophylactiques correctes surviennent dans 88 % des cas chez les Européens. On note une stabilité des attitudes prophylactiques sur les 4 dernières années.

La chloroquine a été utilisée par 268 sujets (90 % des cas). La dose (~ 5 mg/kg/semaine) ou la durée (durant le séjour + 4 semaines après le retour) a été incorrecte dans 41 % des cas. En regroupant les observations 1987 à 1989, on constate que le délai de survenue de l'accès après le retour est significativement allongé chez les Européens ayant suivi une chimioprophylaxie par la chloroquine ($n = 605$) par rapport à ceux qui n'ont pas suivi de chimioprophylaxie ($n = 149$): 83,6 % des cas sont diagnostiqués moins de 5 semaines après le retour en France (92,4 % avant 10 semaines) chez les sujets ayant pris une prophylaxie par la chloroquine.

93,6 % des cas sont diagnostiqués pendant les 5 semaines qui suivent le retour (98 % dans le délai de 10 semaines) en l'absence de prophylaxie. Si l'on admet qu'une chimioprophylaxie protège encore 1 semaine après son arrêt contre les souches qui lui sont sensibles, une prolongation de 1 ou 2 mois après le retour sera insuffisante dans 6 % et 2 % des cas, respectivement.

L'amodiaquine et l'association sulfadoxine-pyriméthamine ont été prescrites à 7 (2 %) et 3 (1 %) sujets respectivement. Nous rappelons que l'utilisation des 2 médicaments en prophylaxie n'est plus conseillée en raison de l'apparition d'hépatites et d'agranulocytoses sévères suite à la prise d'amodiaquine, et d'accidents allergiques cutanés suite à la prise de l'association sulfadoxine-pyriméthamine. L'amodiaquine et la sulfadoxine-pyriméthamine ont été dans tous les cas utilisées à dose ou à durée incorrecte, sauf pour un sujet ayant séjourné au Zaïre où l'association sulfadoxine-pyriméthamine s'est avérée inefficace.

La pyriméthamine seule a été employée dans 3 cas dont une seule fois à dose correcte (0,4 mg/kg/sem.).

La méfloquine a été utilisée dans 5 % des cas. Parmi les 15 cas, 6 cas sont des échecs prophylactiques à dose correcte documentés par un test *in vitro* associé ou non au dosage de méfloquinémie.

La quinine a été utilisée dans 2 cas (dose non précisée).

L'halofantrine a été prescrite en prophylaxie dans 1 cas à la dose de 1 cp/j. L'utilisation de l'halofantrine est réservée pour l'instant au traitement d'un accès aigu et non pour la prophylaxie.

Un seul malade avait utilisé l'association chloroquine-proguanil.

4. Échecs thérapeutiques

Un échec a été observé à la suite d'une thérapie à dose correcte dans 9 cas avec la chloroquine et dans 2 cas avec l'halofantrine. Les autres échecs observés avec l'amodiaquine ($n = 5$), la chloroquine ($n = 24$), la quinine ($n = 8$), la sulfadoxine-pyriméthamine ($n = 2$), l'halofantrine ($n = 1$) et la méfloquine ($n = 1$) sont survenus alors que les doses étaient insuffisantes.

5. Traitements

Une cure définitive a été obtenue avec un seul antipaludique dans 271 cas. Il s'agit de la méfloquine ($n = 117$), la quinine ($n = 96$), l'halofantrine ($n = 39$), la chloroquine ($n = 17$) et l'association sulfadoxine-pyriméthamine ($n = 2$).

L'association de 2 ou 3 antipaludiques ou le relais par un autre antipaludique est fréquent (84 cas). La quinine est associée à la doxycycline ou à la tétracycline dans 17 et 6 cas respectivement. Cette attitude est recommandée lorsqu'une diminution de la sensibilité à la quinine est suspectée mais, n'est possible qu'en l'absence de grossesse et chez les enfants de plus de 7 ans. Pour 3 sujets, un traitement par la triple association méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine, a été prescrit.

Le relais ($n = 38$) par un autre antipaludique après traitement initial par la quinine peut être justifié afin d'éviter le traitement prolongé par la quinine après la disparition des signes de gravité. Cette attitude est logique si le traitement de relais est utilisé à dose et indications correctes.

6. Chimiosensibilité des souches isolées

Au cours de l'année 1989, 337 souches de *P. falciparum* ont été isolées et étudiées. La parasitémie moyenne des 487 prélevements est de $1,32 \pm 2,8$ % d'hématies parasitées. Cette chimiosensibilité a été étudiée en fonction du pays d'origine des souches, du nombre de souches présentant une résistance *in vitro* à la chloroquine ou la quinine, et du nombre de souches présentant une baisse de sensibilité à la méfloquine et une CI_{50} à l'halofantrine > 20 nmol/l.

Tableau 1. — Évolution de la résistance à la chloroquine entre 1986 et 1989 dans le paludisme à *Plasmodium falciparum* importé de 14 pays d'Afrique

Pays	1986			1987			1988			1989		
	Nombre de cas	Échec <i>in vivo</i> *	Résistance <i>in vitro</i>	Nombre de cas	Échec <i>in vivo</i> *	Résistance <i>in vitro</i>	Nombre de cas	Échec <i>in vivo</i>	Résistance <i>in vitro</i>	Nombre de cas	Échec <i>in vivo</i>	Résistance <i>in vitro</i>
Gabon	57	36/44	31/33	143	125/133	65/69	67	40/53	34/35	36	16/24	14/18
Congo	40	11/30	17/19	26	9/15	9/13	23	7/12	10/12	22	4/10	3/11
République Centrafricaine	19	5/14	1/12	61	45/50	13/30	55	33/49	14/23	57	32/40	9/19
Cameroun	68	16/37	30/40	90	41/55	40/44	60	15/38	22/27	41	12/24	9/25
Bénin	19	10/14	11/12	57	37/47	24/26	38	24/32	16/16	17	6/11	3/9
Togo	6	0/1	0/3	28	19/22	9/11	43	21/28	21/27	37	6/18	9/25
Côte d'Ivoire	15	0/9	0/7	43	15/23	11/21	100	38/72	50/60	77	18/39	19/34
Sénégal	15	0/3	0/10	13	2/4	0/5	15	1/5	2/11	29	4/14	4/20
Mali	9	0/3	0/4	11	1/4	0/4	15	4/9	4/10	23	7/9	6/15
Burkina Faso	0	-	-	10	4/5	3/5	23	13/14	9/12	15	8/11	2/7
Tchad	2	0/2	1/2	1	0/1	0/1	3	1/3	1/1	8	3/7	2/4
Niger	0	-	-	3	1/1	0/1	3	1/3	0/0	6	1/2	3/3
Sierra Leone	0	-	-	1	0/0	0/0	5	1/3	1/3	9	8/9	4/6
Djibouti	0	-	-	0	-	-	0	-	-	1	1/1	1/1

* Échecs *in vivo* : échecs d'une prophylaxie ou d'un traitement à posologie et rythme corrects. Le dénominateur des échecs *in vivo* et des résistances *in vitro* est généralement inférieur au nombre de cas étudiés car, certains sujets n'ont pas pris de chloroquine et/ou la chimiosensibilité de certaines souches n'a pu être déterminée.

IV. SITUATION DE LA CHIMIOSENSIBILITÉ DU PALUDISME D'IMPORTATION À *PLASMODIUM FALCIPARUM*

1. Résistance à la chloroquine

Pour les sujets en provenance des pays touchés depuis plusieurs années par la chloroquine-résistance, la proportion de cette dernière semble se stabiliser ou se réduire (tabl. 1). Néanmoins, 18 souches ont présenté une $Cl_{50} > 400$ nmol/l et 2 souches originaires du Kenya et du Nigeria ont présenté une $Cl_{50} > 800$ nmol. Dans les pays touchés en 1988 par la chloroquine-résistance, la proportion de chloroquine-résistance se maintient à un niveau modéré (Sénégal 4/20 *in vitro*, Mali 6/15 *in vitro*) ou s'accroît (Sierra Leone 4/6 souches *in vitro*, 8/9 *in vivo*).

L'évolution chronologique de la proportion et du niveau de chloroquine-résistance parmi les souches de *Plasmodium falciparum* importées de Côte-d'Ivoire a été étudiée. On observe une augmentation de proportion et de niveau de la résistance en 1987/1988, puis une moindre proportion et niveau de résistance en 1989. Cette tendance est observée également pour les souches en provenance du Togo et du Cameroun, de République centrafricaine, du Bénin, du Congo et du Gabon. Il est possible qu'une diminution dans les foyers de résistance de la consommation de chloroquine, accompagnée de recombinaisons génétiques entre souches résistantes et souches sensibles des zones limitrophes, soit susceptible de stabiliser la chloroquine-résistance à une prévalence et un niveau moindre que lors de sa période d'émergence brusque. Cependant, l'hétérogénéité de notre recrutement étant susceptible d'introduire un biais, la confirmation de cette observation nécessite une étude épidémiologique approfondie sur le terrain.

Parmi les cas étudiés en 1989, figure le premier cas de résistance *in vitro* et *in vivo* à Djibouti et la confirmation de la résistance au Niger (1/2 souches *in vivo*, 3/3 *in vitro*). D'autre part, une résistance *in vitro* a été rapportée de Guinée ainsi qu'une sensibilité abaissée en Guinée-Bissau. L'extension de la chloroquine-résistance nous amène à reconsiderer la classification des pays de transmission du paludisme en fonction de la chloroquine-résistance.

Pays du groupe I. Pas de *P. falciparum* ou pas de chloroquine-résistance rapportée.

Afrique : Égypte, Maroc, île Maurice.

Amérique : Argentine Nord, Belize, Brésil (côtes est et sud), Costa Rica, Guatemala, Haïti, Honduras, Mexique, Nicaragua, Paraguay Est, Pérou Nord, République dominicaine, El Salvador, Nord Panama.

Asie : Chine (Nord-Est).

Moyen-Orient : Arabie Saoudite, Émirats arabes unis, Iran sauf Sud-Est, Iraq, Oman, Syrie, Turquie, Yémen.

Pays du groupe II. Chloroquine-résistance présente.

Afrique : Afrique du Sud (Transvaal, Natal), Angola, Burkina Faso, Botswana, Cameroun (Nord), Comores, Djibouti, Éthiopie, Gambie, Guinée, Guinée-Bissau, Libéria, Madagascar, Mali, Namibie, Niger, Nigeria (Nord), République centrafricaine, São Tome et Principe, Sénégal, Sierra Leone, Somalie, Soudan, Swaziland, Tchad, Zimbabwe.

Amérique : Bolivie Nord, Brésil Centre, Équateur, Panama (Sud), Pérou Est.

Asie : Brunei, Inde, Indonésie, Malaisie, Népal, Pakistan, Sri Lanka.

Moyen-Orient : Afghanistan, Iran Sud-Est.

Pays du groupe III. Prévalence élevée de chloroquine-résistance et multirésistance.

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

Amérique : Brésil Nord-Ouest, Colombie, Guyane, Guyane française (fleuves), Surinam, Venezuela.

Asie : Bangladesh, Bhoutan, Birmanie, Cambodge, Chine (États du Sud et Haïnan), Laos, Philippines, Thaïlande, Vietnam.

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

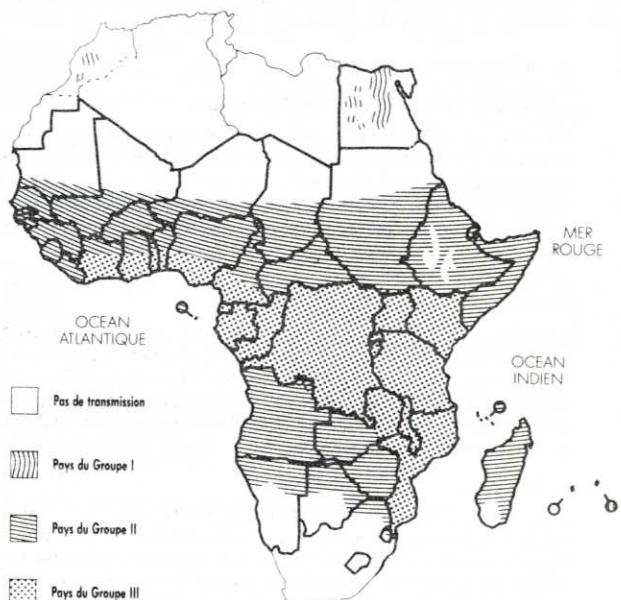
Note importante. Pas (Amérique - Asie) ou peu (Afrique) de transmission de paludisme en milieu urbain.

La chloroquine reste le médicament le plus utilisé avant l'échec dans notre analyse, malgré l'extension croissante de la résistance. En 1989, le Conseil supérieur d'Hygiène de France a préconisé dans les pays du groupe II, l'adjonction du proguanil à la chloroquine, médicament disponible en pharmacie depuis janvier 1990. Nous avons observé un seul échec à cette association en 1989, chez un sujet ayant séjourné en Afrique de l'Est (Tanzanie, Ouganda) et ayant arrêté sa prophylaxie dès le retour.

2. Baisse de sensibilité à la quinine

Parallèlement à la chloroquine-résistance, ont été observés en provenance de Sierra Leone 2 cas de baisse de sensibilité à la quinine. Ces souches antérieurement suspectées en Afrique de l'Est se retrouvent donc actuellement aussi en Afrique de l'Ouest.

Situation de la chloroquine-résistance en Afrique (Juin 1990)



Situation de la chloroquine-résistance en Afrique (Juin 1990)

Bien que des succès thérapeutiques aient été obtenus, avec un traitement de 3 jours de quinine, nous conseillons un traitement d'une durée minimum de 5 à 7 jours à la dose de 8 mg/kg toutes les 8 heures de quinine base, avec une dose de charge initiale de 16 mg/kg [2]. La quinine n'est pas préconisée en prophylaxie du fait de ses effets secondaires (bourdonnements) mais elle reste le traitement de choix par voie intraveineuse dans l'accès grave ou pernicieux. L'adjonction d'un cycline peut se concevoir pour des souches d'Afrique.

3. Sensibilité à l'halofantrine

La sensibilité de plus de 300 souches de *P. falciparum* a été testée au C.N.R.C.P. La moyenne des Cl_{50} se situe à $8,3 \pm 11$ nmol/l. L'analyse des résultats laisse supposer que le seuil de résistance se situerait au-delà de 20 nmol/l. Comme en 1988, nous avons observé une corrélation entre les Cl_{50} à l'halofantrine et les Cl_{50} à la méfloquine. L'halofantrine a été utilisée en thérapeutique dans 30 cas. Trois échecs thérapeutiques ont été rapportés dont un était dû à une dose insuffisante. Les échecs à l'halofantrine devraient être documentés par un test *in vitro* et par le dosage de l'halofantrine. Le défaut d'absorption ou/et une dose insuffisante peuvent être à l'origine des échecs cliniques observés.

4. Baisse de sensibilité à la méfloquine

La présence en Afrique de souches présentant une baisse de sensibilité *in vitro* à la méfloquine décrite au cours des années précédentes s'est traduite concrètement par l'apparition d'échecs prophylactiques. C'est ainsi que nous pouvons rapporter, en plus des 2 cas de l'année dernière, 6 cas documentés par un test *in vitro* ($n = 4$) et/ou par un dosage de la méfloquine ($n = 5$). Ces souches provenaient d'Afrique de l'Ouest (Sierra Leone, Mali, Burkina Faso) sauf 2 originaires de Centre Afrique et de Madagascar. Actuellement, plus de 30 cas similaires ont été recensés.

La méfloquine a été utilisée dans 167 cas. Aucun échec thérapeutique n'a été observé.

CONCLUSION

1989 a été l'année de l'extension de la chloroquine-résistance à l'Afrique sous-saharienne. Une baisse de sensibilité à la quinine a été observée en Afrique de l'Ouest où de nombreux échecs prophylactiques à la méfloquine ont été signalés. L'efficacité de l'association chloroquine-proguanil ne pourra être réellement appréciée qu'en 1990, la vente du proguanil s'étant généralisée depuis début 1990 dans les officines. Il ressort de notre analyse que les cas de paludisme à *P. falciparum* importés sont généralement associés à la prise de la chloroquine, malgré l'extension de la chloroquine-résistance et que persistent des échecs thérapeutiques et prophylactiques liés à des doses incorrectes ou à des arrêts précoces.

Par suite d'un mouvement de protestation des médecins inspecteurs de la santé lancé le 2 avril dernier, les Directions départementales des Affaires sanitaires et sociales ne sont pas en mesure de communiquer normalement à la Direction générale de la santé les relevés hebdomadaires de déclarations obligatoires de maladies.

Dans ces conditions, la publication des données relatives à la situation épidémiologique hebdomadaire des maladies transmissibles est suspendue.