

Prévention du paludisme

Simplification pour les séjours conventionnels : Afrique subsaharienne oui, ailleurs non !

OLIVIER BOUCHAUD
Service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Avicenne (AP-HP), Université Paris-13, Bobigny, France
olivier.bouchaud@aphp.fr

Olivier Bouchaud déclare participer à des formations et à un groupe d'experts sur le paludisme pour le laboratoire Alfasigma.

La chimioprophylaxie se simplifie

En 2017, la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) a publié les nouvelles recommandations sur la prise en charge du paludisme d'importation.¹ Ces recommandations incluent la prévention, la tendance allant vers une simplification, notamment dans les indications de chimioprophylaxie. Ces évolutions ont fait l'objet de débats intenses tant en France que dans les autres pays qui proposent des recommandations. Cela explique les différences, parfois significatives, qu'il peut y avoir entre les différentes recommandations disponibles au niveau mondial (il en existe une petite dizaine proposées par les principaux pays industrialisés et l'Organisation mondiale de la santé). Ces débats portent notamment sur l'appréciation du risque, et notamment sur le seuil de risque « acceptable » aux différents niveaux (institution, prescripteur, voyageur). En effet, s'il est admis que la notion de risque « zéro » est exclue, la tendance est de s'en approcher au plus près. C'est là qu'intervient une autre notion qui a une dimension culturelle. Il s'agit de la prise en compte effective de la balance bénéfico-risque pour le voyageur, notion particulièrement pertinente en prévention d'une maladie globalement rare. En clair, si on veut s'approcher au plus près du risque « zéro » pour la maladie cible (c'est le bénéfice pour le voyageur), ne prend-on pas

le risque d'un effet indésirable grave (sans même évoquer les autres contraintes telles que le coût, la prise même du traitement, les effets indésirables courants...) inhérent à tout médicament quel qu'il soit ? C'est le côté risque de la balance. Culturellement en France, on a naturellement tendance à privilégier le risque de la maladie, au détriment du risque d'effet indésirable grave du médicament. Or il se trouve que pour l'Asie et l'Amérique tropicales, le risque de paludisme à *P.falciparum* (cible essentielle de la chimioprophylaxie) est proche de celui du « bruit de fond » d'effets indésirables graves des antipaludiques utilisés en chimioprophylaxie. Ce risque est, de chaque côté de la balance, de l'ordre de 1/100 000.

Cette estimation du risque côté paludisme ou côté effet indésirable grave prête à discussion. Côté paludisme, on ne peut pas s'appuyer sur beaucoup d'études. En effet, sa rareté en Asie et Amérique tropicales fait que pour avoir des études méthodologiquement indiscutables il faudrait inclure un nombre considérable de voyageurs. Néanmoins, les quelques travaux réalisés et les données du Centre national de référence du paludisme vont dans le sens de ce risque égal ou souvent largement inférieur à 1/100 000 dans ces zones.^{2,5} Cette base scientifique relativement faible (même si concordante) explique que certaines autorités ont préféré utiliser des données de transmission autochtone du paludisme pour fonder leurs

RÉPULSIFS RECOMMANDÉS CONTRE LES ANOPHÈLES SELON L'ÂGE ET EN CAS DE GROSSESSE					
Âge	Nombre maximal d'applications par jour	DEET	Picaridine* (icaridine)	EBAAP (IR3535)	PMDRBO
6 mois-âge de la marche	1	30-50 %	-	20 %	20 %
Âge de la marche-24 mois	2	30-50 %	-	20 %	20 %
24 mois-12 ans	2	30-50 %	20-30 %	20-35 %	20-35 %
> 12 ans	3	30-50 %	20-30 %	20-35 %	20-35 %
Femmes enceintes	3	30-50 %	20-30 %	20-35 %	20-35 %

Tableau 1. D'après la réf. 1. * Picaridine : pas plus d'un mois consécutif ; la liste des produits commerciaux répulsifs pour la protection contre les moustiques et autres insectes piqueurs est disponible sur <http://social-sante.gouv.fr> ou <https://bit.ly/29JfB40>.

INDICATION DE LA CHIMIOPROPHYLAXIE EN ZONE D'ENDÉMIE PALUSTRE SELON LE CONTINENT ET LES CONDITIONS DE SÉJOUR

Type de séjour	Afrique subsaharienne*	Amérique tropicale, Caraïbes**, Asie du Sud et Sud-Est***
Quelle que soit la durée, avec des nuitées en milieu urbain	Chimioprophyllaxie	Pas de chimioprophyllaxie
Quelle que soit la durée, avec des nuitées en zone rurale	Chimioprophyllaxie	Avis spécialisé (<i>a priori</i> pas de chimioprophyllaxie ^{#Δ} TTR si séjour en condition isolée ^{##})
Expatriation et séjour prolongé	Zone sahélienne : chimioprophyllaxie en saison des pluies [⊕] Afrique centrale forestière : chimioprophyllaxie toute l'année [⊕]	Avis spécialisé (<i>a priori</i> pas de chimioprophyllaxie ^{#Δ} TTR si séjour en condition isolée ^{##})

Tableau 2. À efficacité équivalente, le choix entre atovaquone-proguanil, méfloquine et doxycycline est discuté dans le **tableau 3**. Dans tous les cas, la prophylaxie personnelle antivectérielle est recommandée, et le séjour en zone tropicale doit être signalé en cas de fièvre. Adapté de la réf. 1. TTR : traitement de réserve.

* le Yémen est le seul pays de la péninsule arabique où il existe un risque significatif de paludisme à *P. falciparum*. Une chimioprophyllaxie est recommandée au-dessous de 2 000 m (pas de chimioprophyllaxie à Sanaa située à 2 200 m)

** Haïti et République dominicaine

*** en Papouasie-Nouvelle-Guinée, le risque de paludisme est plus élevé que dans le reste de la zone Asie-Pacifique : une chimioprophyllaxie est recommandée sauf pour un séjour exclusivement urbain.

un séjour particulièrement exposé en zone rurale peut justifier une chimioprophyllaxie (ne concerne pas la zone côtière en République dominicaine)

Δ si une chimioprophyllaxie est retenue, la chloroquine est suffisante dans les Caraïbes et la plupart des pays d'Amérique centrale (pas de résistance)

: à plus de 12 heures d'une structure de soins de qualité suffisante

⊕ début 1 mois après le début de la saison des pluies ; arrêt 1,5 mois après la fin des pluies

⊕ à reconsidérer au bout de 3 à 6 mois selon les conditions locales de transmission (avis spécialisé)

recommandations. Or les voyageurs, notamment les voyageurs « conventionnels » (séjours limités dans le temps avec hébergement dans des conditions favorables essentiellement en milieu urbain où il n'y a pas de transmission de *P. falciparum*), ne sont pas du tout exposés au même niveau de risque que les habitants qui vivent par définition en permanence dans les quelques foyers de transmission en zone rurale (particularité de ces zones d'Asie et d'Amérique tropicales à l'inverse de l'Afrique subsaharienne où la transmission est plus diffuse).

Un dernier point mérite d'être évoqué. Beaucoup de recommandations, censées s'adresser plus particulièrement aux non-spécialistes, ne sont pas appliquées (y compris par les spécialistes !) en raison de leur complexité. Un effort devrait être fait pour aller vers une simplification. Cet effort est en passe d'être fait puisqu'on pourrait maintenant résumer l'essentiel des indications de chimioprophyllaxie en un court adage : Afrique subsaharienne oui, ailleurs non !

Prévention du paludisme en pratique

Le constat que la très grande majorité des accès palustres surviennent chez des voyageurs n'ayant pas pris ou mal

pris (souvent arrêt prématuré, notamment au retour en France) leur prévention, et particulièrement la chimioprophyllaxie, est un bon argument pour son intérêt.

Elle se conçoit sur trois niveaux complémentaires l'un de l'autre : la prophylaxie personnelle antivectérielle qui reste la base de la prévention, la chimioprophyllaxie, et la connaissance de la maladie qui incite le voyageur à consulter très rapidement dès l'apparition d'une fièvre, que ce soit sur place ou au retour (un diagnostic précoce conduisant à un traitement rapide est un bon élément de prévention des formes graves).

La prophylaxie personnelle antivectérielle qui, pour le paludisme, n'a de sens que la nuit (et plutôt tard dans la soirée) du fait de l'activité essentiellement nocturne des anophèles femelles, seules transmettrices des plasmodies, s'organise principalement autour de trois moyens : la moustiquaire imprégnée pour dormir, les répulsifs, et l'imprégnation des vêtements. La moustiquaire est beaucoup plus efficace lorsqu'elle est imprégnée d'insecticides (barrière chimique avant la barrière mécanique). Des trois moyens, c'est d'ailleurs de loin le plus efficace, sa limite résidant dans la contrainte que représentent son transport et son installation (il est toujours difficile de connaître l'état des éventuelles moustiquaires trouvées

CRITÈRES DE CHOIX ENTRE LES 3 PRINCIPAUX ANTIPALUDIQUES UTILISABLES EN CHIMIOPROPHYLAXIE			
	Coût	Tolérance	Particularités
Atovaquone-proguanil	Moyen*	+++	Particulièrement adaptée aux séjours courts (poursuite seulement 7 jours après le retour)
Doxycycline	Faible	+++	Particulièrement adaptée aux voyageurs à budget limité
Méfloquine	Moyen	+	Plutôt restreinte aux séjours prolongés (prises hebdomadaires) à risque élevé ou si contre-indication des deux autres

Tableau 3. Posologies et modalités de prise v. tableau 4. Source : adapté de réf. 1. * : prix variable selon les pharmacies et la durée du séjour. +++ : globalement bonne avec très rares effets indésirables graves ; + : globalement moins bonne avec quelques effets indésirables graves.

sur place). Les répulsifs sont le moyen en pratique le plus utilisé. Leur efficacité dépend en bonne partie du produit actif et de sa concentration. L'application se fait sur les parties exposées aux piqûres une ou deux fois selon la durée de la soirée (effet en moyenne de l'ordre de 6 heures, mais il y a de grandes variations). Leur toxicité est faible, mais des restrictions sont recommandées selon l'âge et en cas de grossesse (tableau 1). L'imprégnation des vêtements est un moyen sous-utilisé et pourtant intéressant car très complémentaire des répulsifs. L'imprégnation par trempage a une efficacité qui persiste jusqu'à 5 lavages (2 si pulvérisation), ce qui permet une préparation avant le départ.

D'autres moyens sont possibles. On peut utiliser de façon ponctuelle des produits insecticides en aérosol. Les serpentins insecticides ne doivent être utilisés que sur une période courte et en extérieur. La ventilation et la climatisation ont une efficacité relative, mais elles peuvent apporter une protection complémentaire. En revanche, les bracelets imprégnés, les émetteurs d'ultrasons, les produits homéopathiques, la vitaminothérapie et les huiles essentielles n'ont jamais fait la preuve de leur efficacité et ne doivent pas être proposés.

Chimioprophylaxie : pratiquement plus d'indications en Asie et Amérique tropicales !

Pour bien comprendre cette quasi-suppression de la chimioprophylaxie hors Afrique subsaharienne, il faut intégrer, outre le fait que la majorité des paludismes à *P. falciparum* surviennent lors de séjours de plus d'un mois, deux constats épidémiologiques : le risque de paludisme est 1 000 fois plus faible en Asie et Amérique tropicales qu'en Afrique subsaharienne et l'absence de transmission de *P. falciparum* en zone urbaine sur ces deux continents. Ainsi un séjour quelle que soit sa durée avec la totalité ou l'essentiel des nuitées en zone urbaine (quelques nuitées en zone rurale ne remettent pas en cause l'abstention) ne justifie pas de chimioprophylaxie, *a fortiori* pour un séjour court (ce qui représente la majorité des voyages dits « conventionnels ») car la balance bénéfice-risque ne serait pas favorable à la chimioprophylaxie.

Dans des conditions d'isolement (trek, séjour très isolé...), un traitement de réserve (ou présomptif d'urgence) qui consiste à prendre un traitement curatif de première ligne (v. p. 152) en cas de fièvre sans possibilité de diagnostic fiable dans les 12 heures peut se discuter, idéalement après avis d'un spécialiste. Bien évidemment en Afrique subsaharienne, la chimioprophylaxie est toujours recommandée (sauf situation particulière relevant des spécialistes) y compris chez les migrants (fausse notion d'une protection « naturelle »).

Pour les séjours prolongés et l'expatriation, le risque étant proportionnel à la durée d'exposition, la chimioprophylaxie peut être maintenue pendant toute la durée du séjour (y compris quelques années) si le risque le justifie (Afrique subsaharienne essentiellement). L'apparition d'une intolérance est en règle très rare au-delà des deux à trois premiers mois de prise. Atovaquone-proguanil (hors autorisation de mise sur le marché [AMM] au-delà de 3 mois, cette limite à 3 mois fixée dans l'AMM en France étant d'ordre administratif), doxycycline, méfloquine peuvent être prescrites sans limitation de temps. La difficulté étant d'évaluer le risque lorsque l'on vit sur place, on recommande aux voyageurs et expatriés de débiter une chimioprophylaxie pendant 3 à 6 mois, puis d'évaluer la pertinence, auprès d'une source fiable, de la prolonger. En zone sahélienne, la chimioprophylaxie peut se limiter à couvrir la saison des pluies, en poursuivant 1,5 mois après la fin des pluies (chimioprophylaxie saisonnière). L'identification d'un référent médical local est recommandée pour obtenir conseils, diagnostic et traitement en cas de fièvre.

Le tableau 2 résume les indications de chimioprophylaxie.

En pratique, le choix se résume à trois antipaludiques

Les indications de chloroquine et de chloroquine-proguanil étant maintenant extrêmement limitées, le choix des antipaludiques préventifs se limite en pratique à l'atovaquone-proguanil, la doxycycline et la méfloquine. Leur efficacité est élevée et comparable. Le choix dépend essentiellement des possibilités financières des voyageurs et des contraintes de prise (tolérance et simplicité du

PALUDISME

CONDITIONS D'UTILISATION DES TROIS PRINCIPAUX ANTIPALUDIQUES UTILISABLES EN CHIMIOPROPHYLAXIE

Choix prophylactique	Posologie	Durée	Contre-indications et précautions d'emploi
Atovaquone + proguanil (Malarone, génériques) cp à 250/100 mg (adulte) et à 62,5/25 mg (enfant) (prise au cours d'un repas)	Adulte et enfant ≥ 40 kg : 1 cp adulte / j Enfants : – entre 5 et 7 kg : 1/2 cp enfant (hors AMM) – entre 8 et 10 kg : 3/4 cp enfant (hors AMM) – entre 11 et 20 kg : 1 cp enfant – entre 21 et 30 kg : 2 cp enfant – entre 31 et 40 kg : 3 cp enfant	Début le jour du départ puis tous les jours pendant le séjour et 7 jours après le retour	Pratiquement pas (sauf allergie prouvée, très rare) Possible si grossesse en l'absence d'alternative Possible si allaitement d'un enfant ≥ 5 kg Insuffisance rénale sévère Associations déconseillées : rifampicine (\downarrow ATQ), métopropramide (\downarrow ATQ), éfavirenz (\downarrow ATQ), warfarine et coumariniques (risque hémorragique)
Méfloquine (Lariam) cp quadriséquable à 250 mg	Une prise par semaine à jour fixe Adulte (≥ 45 kg) : 1 cp à 250 mg par semaine Enfant : – 5 à 14 kg : 5 mg/kg/semaine (1/8 cp) (hors AMM) – 15 à 19 kg : 62,5 mg/semaine (1/4 cp) – 20 à 29 kg : 125 mg/semaine (1/2 cp) – 30 à 45 kg : 187,5mg/semaine (3/4 cp)	1 ^{re} prise 10 jours avant le départ (tester la tolérance) puis toute la durée du séjour et 3 semaines après le retour	Enfants < 15 kg (< 5 kg en utilisation hors AMM) Antécédents psychiatriques et de convulsions Antécédents d'intolérance à la méfloquine Prudence en cas d'alpinisme ou de plongée Prescriptions restreintes du fait du risque d'effet indésirable grave Insuffisance hépatique sévère \uparrow possible du QTc avec : kétoconazole, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, antihistaminiques...
Doxycycline	Adulte, enfants ≥ 40 kg : 100 mg/j Enfants < 40 kg, ≥ 8 ans : 50 mg/j	Début le jour du départ puis tous les jours pendant le séjour et 4 semaines après le retour	Femme enceinte ($> 2^{\circ}$ trimestre) et allaitante Enfant < 8 ans Association aux rétinoïdes : contre-indication (risque d'HTIC) ; Anticoagulants : à surveiller (risque hémorragique)

Tableau 4. Adapté de la réf. 1. AMM : autorisation de mise sur le marché ; ATQ : atovaquone ; HTIC : hypertension intracrânienne ; PG : proguanil.
* un document d'information sur les effets indésirables est disponible sur le site de l'ANSM ; une carte de surveillance est remise par le pharmacien.

schéma) [tableau 3].^{6,7} La méfloquine est la moins bien tolérée des trois et peut donner des effets indésirables graves avec une plus grande fréquence que les deux autres.⁷ Comme la balance bénéfice-risque prend ici tout son sens, il est souhaitable de restreindre sa prescription à des situations de séjour prolongé à risque élevé lorsque la prise hebdomadaire représente un vrai gage d'efficacité ou, dans les autres situations, en cas d'impossibilité de prescrire l'atovaquone-proguanil ou la doxycycline. Les modalités de prise sont résumées dans le **tableau 4**.

Les recommandations de la SPILF sont reprises en grande partie dans le numéro annuel « voyageur » du *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* qui, actualisé tous les ans, est une référence utile, notamment en cas d'évolution épidémiologique.⁸

EN CONCLUSION

Le paludisme conjugue la double particularité d'être rare, avec le risque de ne pas y penser, et potentiellement mortel. C'est dire l'importance de développer sa prévention,

particulièrement chez les migrants africains qui en sont la cible principale. Le médecin généraliste étant souvent le premier interlocuteur pour la prévention, la simplification des indications de la chimioprophylaxie pour les séjours conventionnels (Afrique subsaharienne oui, ailleurs non !) devrait lui faciliter la tâche en gardant à l'esprit qu'il faut dans tous les cas limiter le risque d'infection en évitant les piqûres de moustiques la nuit. 

MOTS-CLÉS

paludisme, prévention, chimioprophylaxie, balance bénéfice-risque, migrants, Afrique subsaharienne.

KEYWORDS

malaria, prevention, chemoprophylaxis, risk benefit balance, migrants, sub-saharan Africa.

PALUDISME

RÉSUMÉ PRÉVENTION DU PALUDISME

En raison de l'énorme différence de risque d'infection entre l'Asie et l'Amérique tropicales d'une part et l'Afrique subsaharienne d'autre part (rapport de 1 à 1 000) et de l'absence de transmission urbaine de *Plasmodium falciparum* en Asie et Amérique tropicales, il est licite maintenant de ne plus prescrire de chimioprophylaxie dans ces zones à faible risque dans la grande majorité des cas (séjours conventionnels) en retenant l'adage simple : Afrique subsaharienne oui, ailleurs non ! Dans tous les cas, on recommande aux voyageurs de limiter les piqures de moustiques

la nuit (répulsifs surtout mais aussi moustiquaires imprégnées et imprégnation des vêtements) et de bien signaler le séjour tropical en cas de fièvre au retour. Les migrants africains étant la cible principale du paludisme d'importation doivent être informés de l'importance de cette prévention.

SUMMARY MALARIA PREVENTION

Due to the huge difference in risk of infection between tropical Asia and America on the one hand and sub-Saharan Africa on the other (ratio of 1 to 1000) and lack of

transmission of *Plasmodium falciparum* in Asia and tropical America, it is now recommended to no longer prescribe chemoprophylaxis in these low-risk areas in the vast majority of cases (conventional stays), retaining the simple adage: Sub-Saharan Africa yes, elsewhere no ! In any case, travelers should be advised to limit the mosquito bites at night (especially repellents but also mosquito nets impregnated and impregnation of clothing) and to signal the tropical stay in case of fever at the return. African migrants being the main target of imported malaria should be informed of the importance of this prevention.

RÉFÉRENCES

1. Société de pathologie infectieuse de langue française ; groupe recommandations de la SPIIF. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation. Mise à jour 2017 des RPC 2007. Paris : SPIIF, 2017. www.infectiologie.com ou <https://bit.ly/2ASDr9J>
2. Behrens RH, Carroll B, Beran J, et al. The low and declining risk of malaria in travellers to Latin America: is there still an indication for chemoprophylaxis? *Malar J* 2007;6:114.
3. Schmid S, Chiodini P, Legros F, et al. The risk of malaria in travelers to India. *J Travel Med* 2009;16:194-9.
4. Van Rijckevorsel GG, Sonder GJ, Geskus RB, et al. A declining incidence of imported malaria in the Netherlands, 2000-2007. *Malar J* 2010;9:300.
5. Centre national de référence sur le paludisme. Rapport annuel. <http://cnrpaludisme-france.org/pages/rapports-annuels/>
6. Schlagenhauf P, Tschopp A, Johnson R, et al. Tolerability of malaria chemoprophylaxis in non-immune travellers to sub-Saharan Africa: multicentre, randomised, double blind, four arm study. *BMJ* 2003;327:1078.
7. Schlagenhauf P, Adamcova M, Regep L, Schaerer MT, Rhein HG. The position of mefloquine as a 21st century malaria chemoprophylaxis. *Malar J* 2010;9:357.
8. Institut de veille sanitaire, Santé publique France. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2018. BEH hors-série. Saint-Maurice : BEH, mai 2018. <http://inv.santepubliquefrance.fr/> ou <https://bit.ly/2LKsTNK>

The advertisement is split into two main sections. On the left, a dark blue background features a search interface. A magnifying glass icon is positioned over a search bar containing the word 'Hypertension'. Below the search bar, a white box displays '1547 résultats'. Surrounding the search bar are curved labels: 'Traitements' (top left), 'Prises en charge' (top right), and 'Épidémiologie' (bottom left). On the right, the 'DOC DOC!' logo is shown in a dark blue square with white and orange text, with 'LA REVUE DU PRATICIEN' written below it. Below the logo, the text 'Rendez-vous sur : larevedupraticien.fr/docdoc' is displayed in white and orange.