

Voyage et prévention paludique en 2007

Travel and malaria prophylaxis in 2007

F. Jacobs

Clinique des Maladies Infectieuses, Hôpital Erasme

RESUME

La malaria représente le risque infectieux le plus sévère lors d'un voyage sous les tropiques. L'accent doit être mis sur la prévention de cette infection. Celle-ci associe les précautions mécaniques dont le but est de réduire les piqûres de moustiques et la prise éventuelle d'une prophylaxie antimalarique. Celle-ci est dirigée contre le Plasmodium falciparum qui est l'espèce associée aux formes graves éventuellement mortelles de la malaria et celle qui a développé une résistance aux différents agents antiparasitaires. Plusieurs schémas sont disponibles et le choix sera déterminé par différents facteurs dont la destination, les contre-indications, la facilité d'administration, les effets secondaires éventuels ainsi que le prix.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 345-9

ABSTRACT

Malaria is the most severe infectious complication occurring in travelers to tropical areas. The efforts should be focused to malaria prevention. This prevention combines mechanical precaution to limit mosquito bites and chemoprophylaxis. Chemoprophylaxis is directed against Plasmodium falciparum which is the species associated with severe forms of malaria and which has developed resistance against antimalarial drugs. Different prophylaxis could be proposed and the choice of prophylaxis will be determined by several factors including the country of destination, contra-indications to the drugs, practical way of administration, side effect and price.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 345-9

Key words : malaria, prophylaxis, mechanical precautions

Les principaux problèmes infectieux rencontrés chez les voyageurs sont la diarrhée, la malaria (en cas de voyage en zone endémique), les pathologies cutanées et les maladies sexuellement transmissibles. La majorité des problèmes médicaux rencontrés à l'occasion d'un voyage peuvent être prévenus par des vaccinations et des conseils adaptés. Ceux-ci dépendent du pays visité, du type de voyage (voyage d'affaires, touristique ou aventureux) et de la durée du séjour. Le voyageur doit prévoir de consulter un médecin au moins 1 mois avant le départ.

La malaria est une maladie infectieuse causée par un parasite, le *Plasmodium*, qui est transmis par la piqûre d'un moustique bien spécifique, l'anophèle. Il existe 4 espèces différentes de *Plasmodium* (*falciparum*, *vivax*, *ovale* et *malariae*) parmi lesquelles *Plasmodium falciparum* est le plus dangereux et le plus répandu. La malaria est la première cause de décès par problème infectieux chez les voyageurs qui séjournent en zones tropicales. En effet, les voyageurs, dépourvus de toute immunité contre cette maladie, ont plus de risques de développer des formes graves, voire

mortelles. Plus particulièrement, il est fortement déconseillé aux femmes enceintes et aux enfants de moins de 8 ans de se rendre dans des zones à risque car la malaria peut prendre chez eux une forme sévère.

La plupart des décès et des formes sévères de malaria pourraient être évités par un diagnostic et un traitement précoces puisque une malaria traitée à temps guérit sans difficulté, sans laisser de séquelles et sans risque de récurrence. Tout voyageur en zones endémiques doit être informé du risque de malaria.

Le problème de la résistance du *Plasmodium* (surtout *falciparum*) aux différents agents antiparasitaires s'aggrave dans la plupart des pays. La prévention et le traitement de la malaria deviennent dès lors de plus en plus difficiles. On peut cependant prévenir la malaria en évitant les piqûres de moustiques (précautions mécaniques) et en prenant une chimioprophylaxie. Les recommandations proposées ci-dessous sont reprises de la référence 1 et peuvent être complétées par les références 2 à 7.

Le risque de transmission de la malaria est plus faible dans la plupart des grandes villes d'Asie et d'Amérique latine. En Afrique, la malaria est présente dans les villes (quoique le risque soit moindre dans les quartiers résidentiels). Dans les régions se trouvant aux extrémités des zones endémiques, le risque est variable selon les saisons (fréquence plus élevée en saisons de pluie).

PRECAUTIONS MECANQUES CONTRE LES PIQUES DE MOUSTIQUES

Les précautions mécaniques représentent la première ligne de protection contre la malaria et, pour les personnes qui séjournent de manière prolongée en zones endémiques, peuvent constituer les principales mesures. L'anophèle qui transmet la malaria n'est actif que pendant les heures comprises entre le coucher et le lever du soleil. Ce moustique est de petite taille et ne fait pratiquement pas de bruit. Le voyageur peut se protéger très efficacement contre les piqûres de moustiques par les moyens suivants : il est recommandé de porter à l'extérieur de l'habitation, entre le coucher et le lever du soleil, des vêtements à manches longues et des pantalons longs, de préférence de couleurs claires et d'enduire les parties découvertes du corps d'un insectifuge à base de DEET à la concentration d'au moins 20 à 50 % (entre 20 et 30 % pour les enfants et les femmes enceintes). Cette application est à répéter régulièrement et plus fréquemment en cas de transpiration excessive (se référer à la notice du produit choisi).

Dans la chambre à coucher, on recommandera de dormir dans des chambres dont les ouvertures sont bien protégées (c'est généralement le cas des pièces climatisées) et de pulvériser des insecticides pour éliminer tous les moustiques qui auraient pu pénétrer malgré les treillis protégeant les ouvertures. Le moyen le plus efficace de se débarrasser des moustiques pendant la nuit consiste à utiliser des diffuseurs d'insecticides que l'on branche sur une prise électrique. Les appareils à ultrasons sont inefficaces.

En cas de logement dans des conditions plus rustiques, il est conseillé de placer, pour la nuit, des moustiquaires autour des lits, surtout pour les nourrissons et les jeunes enfants, en veillant à bien fixer la moustiquaire sous le matelas, en s'assurant qu'elle n'est pas trouée et qu'aucun moustique n'a été retenu à l'intérieur. Les moustiquaires imprégnées d'insecticides sont plus efficaces car le curarisant dont elles sont imprégnées élimine les moustiques qui se poseraient sur la moustiquaire avant que ceux-ci n'aient pu piquer l'homme au travers des mailles. Les moustiquaires disponibles dans le commerce ont une durée d'action de plus d'une année.

Ces précautions mécaniques permettent de réduire de 80 à 90 % les risques de malaria et représentent la 1^{ère} ligne de défense contre cette infection.

CHIMIOPROPHYLAXIE

Vu la résistance croissante du *Plasmodium* aux différents agents antiparasitaires, la prévention de la malaria devient de plus en plus complexe : aucun médicament n'est efficace à 100 % et tous les médicaments ont un certain nombre d'effets secondaires. Le choix de la prophylaxie dépend du type, de la durée et de la saison du voyage et doit être également adapté à chaque voyageur. Avant toute prescription, il convient également d'évaluer les effets secondaires de la chimioprophylaxie en fonction du risque d'acquisition de la malaria. Ces différents éléments expliquent pourquoi il arrive que des voyageurs faisant partie d'un même groupe prennent des prophylaxies différentes.

Les médicaments utilisés en prophylaxie à l'exception de l'association atovaquone-proguanil (Malarone®) n'agissent pas sur la phase hépatique mais bien sur la phase érythrocytaire. Ils n'empêchent pas l'infection mais préviennent le développement de la maladie. C'est la raison pour laquelle ils doivent être poursuivis pendant 28 jours après le retour alors que pour la Malarone®, cette durée n'est que de 7 jours.

Schémas proposés (adultes)

En ce qui concerne la chimioprophylaxie, une distinction doit être faite entre différentes régions géographiques (Figure).

Pas de résistance du P. falciparum aux antimalariques (zone A)

Dans ces régions, soit *P. falciparum* n'est pas présent mais bien un autre parasite (généralement *P. vivax*), soit *P. falciparum* est présent mais est resté sensible à la chloroquine (par exemple, l'Amérique centrale). La transmission de la malaria est généralement saisonnière et/ou limitée à certaines régions. Pour certains séjours s'effectuant principalement dans les grandes villes ou les centres touristiques, le risque de malaria est très faible. Dans de nombreux cas, la prise de médicaments antimalariques est par conséquent superflue mais les précautions mécaniques contre les piqûres de moustiques restent de vigueur. Les conditions du voyage seront déterminantes dans le choix de la prophylaxie. Dans la majorité des cas, il n'y aura pas lieu de prescrire une prophylaxie antimalarique car le risque est soit inexistant soit très faible. Les précautions mécaniques suffisent habituellement. Dans des cas plus limités, on peut proposer une prophylaxie par Nivaquine® (chloroquine) 3 comprimés à 100 mg en 1 fois, à prendre 1 fois par semaine (pendant le repas). Cette prophylaxie doit être commencée la veille du départ et être poursuivie pendant tout le séjour et jusqu'à 4 semaines après le retour.

Malaria 2006 (source WHO 2004-2005)

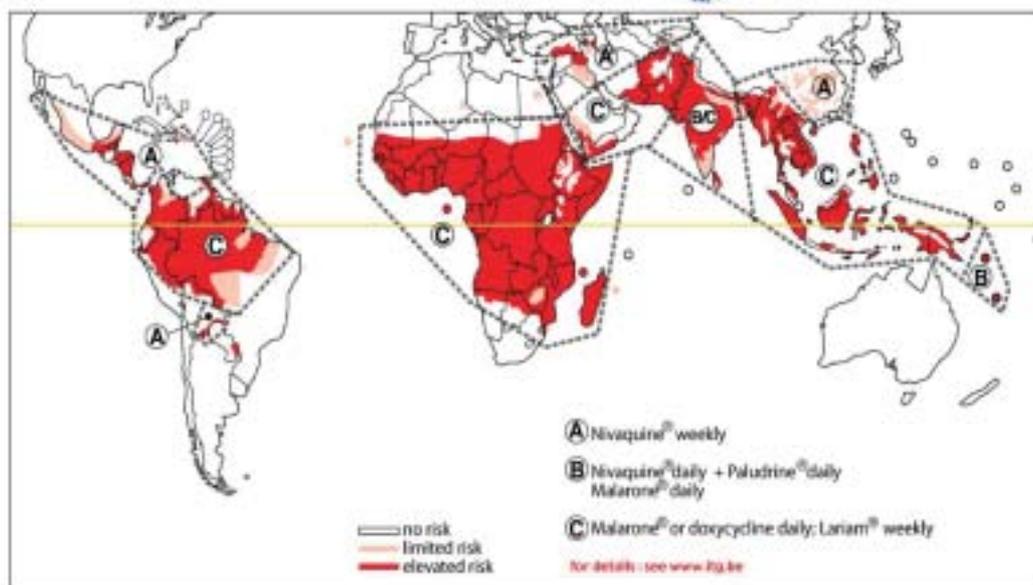


Figure : Répartition géographique de la malaria et de la résistance aux antimalariques.

Résistance modérée du *P. falciparum* aux antimalariques (zone B)

Dans ces régions (représentées principalement par l'Inde), le *P. falciparum* est présent mais pas à l'état endémique et/ou présente une résistance modérée aux antimalariques. La prophylaxie recommandée est la combinaison de Nivaquine® (chloroquine) 1 comprimé à 100 mg en 1 prise, 1 fois par jour et de Paludrine® (proguanil) 2 comprimés à 100 mg, 1 fois par jour. En France, on peut trouver cette combinaison sous le nom de Savarine®. Cette prophylaxie doit être commencée la veille du départ et être poursuivie jusqu'à 4 semaines après le retour. Ces médicaments doivent être pris pendant les repas. Ils sont très peu toxiques et peuvent être administrés à la femme enceinte et à l'enfant. Dans ces zones, on peut également recommander la prophylaxie des zones C.

Résistance élevée du *P. falciparum* aux antimalariques (zone C)

Dans ces zones, le *P. falciparum* est responsable de la plupart des cas de malaria et le parasite a développé une résistance élevée aux produits antimalariques. Cependant, le risque de contracter le paludisme n'est pas uniforme : il est réel en Afrique au sud du Sahara, il peut être présent en Amérique latine et en Asie, mais généralement pas dans les sites touristiques. Il est donc important de consulter un médecin spécialisé dans ce domaine. Trois schémas de prophylaxie peuvent être proposés : méfloquine (Lariam®), la combinaison d'atovaquone et de proguanil (Malarone®) ou la doxycycline. Si l'efficacité de ces trois schémas de prophylaxie est identique, le choix dépendra de la facilité d'administration, des contre-

indications, des effets secondaires éventuels et du prix.

Une des prophylaxies est la Malarone® (combinaison de 100 mg de proguanil et de 250 mg d'atovaquone), 1 comprimé par jour, à commencer la veille du départ et à poursuivre jusqu'à 7 jours après le retour. Ce médicament est très bien toléré et d'excellente efficacité mais est relativement cher. Il est dès lors principalement proposé pour des voyages de courte durée (mais peut toutefois être utilisé pour des voyages plus longs si le prix ne pose pas de problème au voyageur). Elle n'est contre-indiquée qu'en cas d'insuffisance rénale sévère et n'est pas encore recommandée chez la femme enceinte et chez l'enfant de moins de 11 kg.

La deuxième possibilité de prophylaxie pour les zones C est la doxycycline : 1 comprimé à 100 mg par jour à prendre le soir avec beaucoup de liquides et en position assise (risque d'ulcère œsophagien). La doxycycline est à commencer la veille du départ et à poursuivre jusqu'à 4 semaines après le retour. Elle est contre-indiquée chez les femmes enceintes, les femmes allaitantes et les enfants de moins de 8-12 ans. Elle peut également induire de la phototoxicité et des mycoses buccales et génitales.

Le Lariam® (méfloquine) se donne à raison de 1 comprimé à 250 mg/semaine en même temps que le repas (jusqu'à 4 semaines après le retour). Il est prudent de commencer la prise de Lariam® 2 ou mieux, 3 semaines avant le départ afin de s'assurer de l'absence d'effets secondaires gênants. Si ce traitement a déjà été pris sans effet secondaire lors d'un voyage antérieur, il peut être commencé 1 semaine avant le départ (2 comprimés pendant la semaine avant le

Tableau : Posologies pédiatriques des médicaments antimalariques.

Poids (kg)	Nivaquine® dose hebdomadaire prophylactique		Paludrine® dose journalière prophylactique		Lariam® dose hebdomadaire prophylactique	Malarone® dose journalière prophylactique	Malarone® dose journalière (3 jours) thérapeutique
	mg	co à 100 mg	mg	co à 100mg	co	co	co
0-5	50	1/2	25	1/4	-	-	-
5-10	50	1/2	25	1/4	1/8 de comprimé	-	-
10-20	100	1	50	1/2	1/4	1/4	1
20-30	150	1 ½	100	1	1/2	1/2	2
30-45	200	2	150	1 ½	3/4	3/4	3
> 45	200	3	200	2	1	1	4

départ puis 1 comprimé par semaine, ceci afin d'obtenir des taux sanguins efficaces).

Des effets secondaires tels que des troubles du comportement, un manque de concentration, un état d'excitation, de l'anxiété, des insomnies, des nausées ou des vertiges sont rapportés après la prise de Lariam® chez en moyenne une personne sur 5. Ils justifient l'arrêt du Lariam® chez 2 à 5 % des personnes. Ils sont plus fréquents en cas de fatigue, d'épuisement et de prise exagérée d'alcool. Trois-quarts des symptômes d'intolérance se manifestent après les 3 premières prises (95 % après les 6 premiers comprimés) et ceci explique le test de tolérance effectué chez les personnes qui n'ont jamais pris de méfloquine. A noter que des effets neurologiques plus graves tels que des crises d'épilepsie ou des états de psychose peuvent survenir chez une personne sur 10-15.000.

Le Lariam® est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de troubles psychiatriques ou d'épilepsie, chez les patients dont l'état psychique est instable ou traités par anxiolytiques ou ayant présenté des crises d'angoisse. Il doit être utilisé avec prudence chez les personnes traitées pour des troubles du rythme cardiaque par bêtabloquants, digitaline, quinidine ou antagonistes calciques. Le Lariam® peut être prescrit pendant le 2^{ème} et le 3^{ème} trimestre de la grossesse. Par contre, les données concernant son utilisation au cours du 1^{er} trimestre sont limitées (préférer l'association Nivaquine®-Paludrine®). Le Lariam® peut être administré chez les enfants à partir de 5 kg. Le Lariam® est contre-indiqué, par mesure de sécurité, lorsque l'on ne peut courir le moindre risque de vertige ou de troubles de concentration (pilotes, chauffeurs de poids lourds, en cas d'escalade ou de plongée sous-marine).

En cas de contre-indication ou d'intolérance aux 3 produits recommandés ci-dessus, une alternative est l'association de Nivaquine®, 100 mg par jour et de Paludrine®, 2 comprimés à 100 mg, 1 fois par jour. Cette combinaison est moins efficace que le Lariam®, la doxycycline ou la Malarone®. En France, on peut

trouver cette combinaison sous le nom de Savarine®. Cette prophylaxie doit être commencée la veille du départ et être poursuivie jusqu'à 4 semaines après le retour.

TRAITEMENT DE RESERVE

Il peut être indiqué dans certaines circonstances (surtout lorsqu'il s'agit de séjours de longue durée), de confier au voyageur une dose curative d'un médicament antimalarique, à n'utiliser que sur indication d'un médecin ou, en cas de présomption d'accès de malaria, si on ne peut avoir une aide médicale dans les 24 heures.

Une crise de malaria peut se présenter de façon très variable : cela peut aller d'un simple malaise avec impression de début de grippe jusqu'à la forme plus classique d'accès de fièvre intense pendant quelques heures et se répétant à intervalles réguliers. La crise de malaria peut s'accompagner de perte de connaissance, de jaunisse, de troubles digestifs et de nombreux autres symptômes.

Dans ce cas, on peut proposer au voyageur de se traiter lui-même par la prise de 4 comprimés par jour de Malarone® pendant 3 jours. Une alternative, mais moins pratique et moins bien tolérée, est la combinaison de quinine 600 mg (soit 2 comprimés à 300 mg), 3 fois par jour pendant 4 jours et de doxycycline, 2 comprimés à 100 mg le premier jour puis 1 comprimé à 100 mg pendant les 6 jours suivants.

La Malarone® est mieux tolérée que la combinaison quinine + doxycycline mais est d'un coût plus élevé. La doxycycline est contre-indiquée chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 8 ans.

CONCLUSION

En conclusion, le choix de la prophylaxie est à décider sur un plan individuel. La prophylaxie médicamenteuse présente une difficulté certaine vu le nombre limité de molécules disponibles, leurs effets secondaires parfois importants, la nécessité d'une prise

quotidienne requérant une compliance certaine de la part du voyageur et un prix qui peut représenter une part non négligeable du budget du voyage. Elle nécessite également, de la part du médecin prescripteur, une connaissance du risque de malaria dans les différents pays visités.

BIBLIOGRAPHIE

1. Malaria. Conseils de santé pour voyageurs. Institut de Médecine tropicale. Medasso Headline 2006-2007, Chapitre 3 : 27-60
2. Ward SA, Sevene EJ, Hastings IM, Nosten F, McGready R : Antimalarial drugs and pregnancy : safety, pharmacokinetics, and pharmacovigilance. Lancet Infect Dis 2007 ; 7 : 136-44
3. Shetty AK, Woods CR : Prevention of malaria in children. Review Pediatr Infect Dis J 2006 ; 25 : 1173-6
4. Franco-Paredes C, Santos-Preciado JI : Problem pathogens : prevention of malaria in travellers. Lancet Infect Dis 2006 ; 6 : 139-49

5. Shanks GD, Edstein MD : Modern malaria chemoprophylaxis. Drugs 2005 ; 65 : 2091-110
6. Danis M, Legros F, Brousse G ; Groupe de travail permanent du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Malaria chemoprophylaxis in 2005 : new policy, new drugs. Rev Prat 2005 ; 55 : 849-61
7. Baird JK : Effectiveness of antimalarial drugs. Review. N Engl J Med 2005 ; 352 : 1565-77

Correspondance et tirés à part :

F. JACOBS
Hôpital Erasme
Clinique des Maladies Infectieuses
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

Travail reçu le 14 mai 2007 ; accepté dans sa version définitive le 5 juin 2007.