La prophylaxie du paludisme

Jean-Pierre Coulaud

La prophylaxie du paludisme ne devrait théoriquement guère poser de problèmes puisque les moyens ne manquent pas (insecticides et médicaments pour la chimio prophylaxie) et que les sujets à risques, par leur absence totale ou quasi totale d'immunité spécifique (nouveaux-nés des zones d'endémie, voyageurs originaires des continents non infectés), sont facilement reconnaissables. Elle est cependant de plus en plus difficile à réaliser en raison des difficultés logistiques et des résistances aux insecticides d'une part : du coût des médicaments et de la résistance des plasmodies d'autre part : les époques où l'on croyait officiellement avoir gagné (années 50 pour le DDT et années 60 pour la chloroquine) font partie du passé. Comme le vaccin qui, sans être totalement utopique, apparaît bien loin et probablement limité dans son efficacité et sa durée de prévention, la situation présente n'est pas facile à gérer ni par les services locaux de santé publique des zones d'endémie, ni par les praticiens occidentaux conseillant leurs patients avant un voyage tropical.

La situation actuelle

Elle est dominée par la chimiorésistance des hématozoaires à la chloroquine et à de nombreux autres antimicrobiens [1, 2]. Les conséquences n'ont pas limitées à la difficulté de choisir un produit prophylactique actif.

En zone d'endémie, la prophylaxie paraît en effet plus présent et plus sévère qu'avant. C'est notamment le cas en Afrique noire et en Asie du Sud-Est. En Afrique noire, la paludisme urbain s'est généralisé. En raison des difficultés thérapeutiques, le réservoir humain est plus dense et permet l'infection de moustiques plus nombreux. Les piqûres infestantes étant plus fréquentes, l'ensemble des symptômes peut être modifié et des formes graves s'observent plus volontiers chez des sujets peu immunisés, mais aussi chez des adultes qui ne présentaient que des formes larvées au cours des années précédentes. Ces formes sévères, pour pouvoir, se manifestent de plus en plus fréquemment en zone d'endémie et leur prévalence dans les services de soins intensifs des pays développés, en France notamment, est étroitement liée à l'extension africaine d'une polychimiorésistance. La géographie de cette dernière s'exprime de la façon suivante.

- En Afrique
La chloroquinorésistance existe surtout dans les régions orientales (zone d'émergence) et les régions périphériques, avec une prévalence plus élevée dans les villes — pourtant moins impaludées — que dans les régions rurales, surtout si celles-là sont isolées. Elle est moins répandue dans les savanes et au Sahel. Son niveau est, en général, modéré et la chloroquine reste encore utilisable chez les patients partiellement immunisés. Une cartographie à grande échelle, si elle était possible, montrerait bien l'hétérogénéité de sa répartition, d'ailleurs variable d'un village à un autre. Une certaine stabilisation de la prévalence de la chloroquinorésistance peut s'observer, comme au Congo ou à Madagascar.

La résistance aux antimicrobiens est très répandue, par foyers, et intérêt plus la pyriméthamine que le proguanil. Son niveau est souvent très élevé. L'association sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar®) reste cependant active dans 70% des cas.

De rares résistances à la quinine, modérées, ont été signalées in vitro et sans échec thérapeutique ni localisation préférentielle. Un nombre limité d'échecs de prophylaxie par la méfloquine a été constaté, surtout dans les savanes de l'ouest où les enquêtes sur le terrain ont montré des isolats de résistance modérée à la méfloquine et à l'halofantrine. Les échecs thérapeutiques restent exceptionnels et de telles situations, du moins à l'est, restent sensibles à la chloroquine.

- En Asie et Océanie
Les zones impaludées de la péninsule indochinoise, plus particulièrement les frontières de la Thaïlande, sont caractérisées par la fréquence des multirésistances. La prévalence de la chloroquinorésistance est de l'ordre de 80% et, souvent, d'un niveau très élevé. Il est de même pour les antimicrobiens (sulfones-sulfamides-pyriméthamine) et pour le Fansidar®. Pour les amino-alcéols (méfloquine halofantrine), seuls utilisables dans la pratique, les résistances sont certes présentes, mais avec une prévalence et un niveau relativement modérés. Elles se traduisent surtout par environ 25% de rechutes après un traitement soit par une dose unique de méfloquine (0,75 à 1,25 g) soit par trois doses de 0,5 g d'halofantrine.

Dans l'ensemble de l'Insulinde, les résistances sont moins importantes. De rares cas de chloroquinorésistance de P. vin. ont été rapportés en Papouasie-Nouvelle-Guinée.

J.-P. Coulaud : Institut de médecine et d'épidémiologie africaines (foundation Léon Mba), 190, bd Mac Donald, 75019 Paris, France.

Article reçu le 6 octobre 1992.

Tirés à part : J.-P. Coulaud.
• En Amérique
Dans les zones impaludées de la Guyane et de l'Amazonie, la situation est proche de celle de la Thaïlande. Il n'y a pas de résistance de P. falciparum ni au nord du canal de Panama, ni dans les Caraïbes, régions dans lesquelles P. vivax est prédominant.

Les moyens
Protection mécanique et chimique des individus
Plusieurs méthodes pour la protection des individus sont fondées sur l'emploi d'insecticides et de répulsifs. Leur efficacité est certaine, leur innocuité reconnue, mais le coût en est souvent élevé et elles nécessitent parfois une logistique au-dessus des moyens budgétaires de nombreux pays des zones d'endémie [3].

• Le traitement résiduel intradomiciliaire
Cette méthode consiste à pulvériser un insecticide sur les murs intérieurs et les plafonds des habitations. Les vecteurs qui pénètrent dans ces maisons se posent généralement sur ces surfaces avant et après avoir piqué. Leur traitement permet donc de tuer l'anophèle ou de réduire suffisamment sa longévité pour qu'il ne devienne jamais infectant.
Ce type de traitement est utilisé par la majorité des programmes nationaux de lutte contre les anophèles. Il convient tout particulièrement à la protection des communautés sédentaires, dans des régions où les vecteurs principaux sont endophiles. Il procure une bonne protection de l'environnement domestique et il est souvent apprécié pour son impact sur les autres insectes. De nombreux pays utilisent encore le DDT ou des insecticides organophosphorés, dont on peut regretter la faible persistance d'action. À ce jour, les insecticides les plus fiables pour ces traitements appartiennent à la famille des pyréthrinoïdes (deltaméthrine, lambdacyhalothrine, cyfluthrine). Il convient de les appliquer deux fois par an, de préférence avant les saisons de transmission intense (saisons des pluies...).

• Le traitement des moustiques (encadré 1) [4]
Il a été démontré à de multiples reprises.

Encadré 1

Moustiques imprégnées d'insecticides [13]

Technique d'imprégnation

Produit utilisé*: Deltaméthrine en concentré émulisable à 2,5 % (K. Orthrine ec 25° ou K. Orthrine flow 25°).
Concentration du produit sur la moustiquaire : 25 mg/m².
Calcul de la dose à employer : 1 cc du produit commercial par m² de moustiquaire.

Dimension des moustiquaires :
— une moustiquaire individuelle fait entre 10 et 12 m²,
— une moustiquaire collective fait entre 15 et 15 m².

Pour imprégner une moustiquaire individuelle, il faut donc 10 à 12 cc du produit commercial. Cette dose d'insecticide doit être diluée dans 0,7 à 1 litre d'eau (selon la taille et la composition de la moustiquaire). La quantité suffisante pour humidifier entièrement la moustiquaire est donc généralement de l'ordre de moins d'un litre.

Séquence des opérations :
1. mettre environ de 0,7 à 1 litre d'eau dans une bassine en plastique ;
2. ajouter la quantité requise (10 ou 15 cc) d'insecticide et bien mélanger ;
3. avec des gants, faire tremper la moustiquaire dans le liquide jusqu'à ce que celui-ci ait été complètement absorbé par la moustiquaire ;
4. faire sécher la moustiquaire horizontalement pour éviter d'éventuels écoulements du liquide d'impression ;
5. quand la moustiquaire est sèche, elle peut être suspendue dans la maison et stockée quelques jours dans un papier kraft pour son utilisation ultérieure.

Il est recommandé :
— de ne pas trop toucher la moustiquaire imprégnée, ce qui fait partir l'insecticide ;
— de réimprégner la moustiquaire après chaque lavage (l'insecticide reste en partie, mais pour plus de prudence, il vaut mieux la réimprégner) ;
— d'éviter le contact avec les bébés (qui ont tendance à tout mettre dans la bouche).

Attention
Cet insecticide est toxique pour les animaux à sang froid comme les poissons. Donc éviter de mettre l'insecticide (par exemple lors du lavage des bassines) dans les bassins de pisciculture, dans des rivières poissonneuses, etc.
Précautions élémentaires
Pour l'imprégnation, mettre des gants, éviter le contact avec la peau et surtout avec les muqueuses. En cas de projections de l'insecticide sur la peau, rincer abondamment à l'eau, la sensation de brûlure disparaît en quelques heures sans laisser de séquelles.
En revanche, lorsque la moustiquaire est sèche, elle peut (et doit pour des raisons psychologiques évidentes) être manipulée mains nues. L'insecticide lui-même a une odeur forte, mais quand la moustiquaire est sèche, il n'a aucune odeur et ne suscite aucune irritation épidermique.
Ne pas s'inquiéter d'éventuels trous dans la moustiquaire, lorsqu'elle est imprégnée, elle est efficace même si elle est trouée, c'est un des avantages par rapport à une moustiquaire non imprégnée qui doit être parfaitement étanche.

* On peut aussi utiliser la perméthrine à la dose de 500 mg/m².

Insecticide-treated mosquito nets
Les produits insecticides ménagers
- Aérosols et liquides insecticides : les aérosols contre les insectes volants sont, dans l’ensemble, efficaces au moment de la pulvérisation, mais ils n’ont aucun effet résiduel. Ils ne peuvent donc protéger durablement un individu se trouvant dans un espace ouvert.
- Spirales et tablettes insecticides : ces dispositifs ont été spécifiquement conçus pour assurer une protection efficace contre les moustiques pendant une durée d’au moins 8 heures. Leur action vise essentiellement à repousser les moustiques et à inhiber leur comportement de piqueur. Il convient de vérifier que ces produits contiennent bien des insecticides photolabiles de la série des alkéthrine (bioalkéthrine, esbithrothrine, esbiol).

Les répulsifs
Les répulsifs sous forme d’aérosol, de crème ou de lotion sont efficaces pendant 2 à 3 heures. Ils ne peuvent être utilisés comme protection principale pendant toute une nuit, mais sont utilisés lors de déplacements nocturnes, de diners tardifs en plein air...

Les larvicides
Dans le cas où les gîtes larvaires des anophèles sont précisément identifiés et sont faciles d’accès, il peut être intéressant de traiter les réservoirs d’eau périsidomestiques avec un larvicide (témothos). Cependant, cette méthode est contraignante et peut être d’un impact limité si l’écologie du vecteur n’est pas bien connue.

Chimio prophylaxie
La chimio prophylaxie antipaludique a pour but de prévenir le paludisme chez un sujet sain. Il est donc inacceptable, dans ce cadre, que soit proposé un médicament susceptible d’effets indésirables sévères ou potentiellement mortels, même de fréquence très faible.

Pour juger de l’efficacité chimio prophylactique, il faudrait disposer d’une preuve de contagion, ce qui n’est actuellement pas possible de façon fiable. On ne dispose donc d’informations que sur l’inefficacité chimio prophylactique, tout en sachant que les traitements préventifs s’adressent, en majorité, à des sujets qui ne seront pas contaminés.

C’est en considérant ces deux points que se poursuit, depuis vingt ans, un choix difficile de médicaments de remplacement de la chloroquine, bien tolérée, mais d’inefficacité croissante avec l’extension de la chloroquinorésistance de Plasmodium falciparum.

Certains antipaludiques ne doivent plus être utilisés en prophylaxie en raison de leurs risques toxiques [1, 2, 3]. L’amodiaquine (Flavoquin®) peut être à l’origine d’agranulocytose et d’hépatite. Une toxicité par surdosage, compte tenu de son effet émettique à forte dose, n’a jamais été observée. Les agranulocytores et hépatites causées par l’amodiaquine sont parfois mortelles. Elles n’ont été notifiées en prophylaxie qu’à partir de 1985-1986, période où une proportion importante de la consommation de la chloroquine s’est reportée sur l’amodiaquine, alors qu’auparavant le rapport de consommation de ces deux médicaments pendant les 35 dernières années, était de 10/1.

En moins d’un an, l’observation d’une dizaine d’hépatites ou d’agranulocyto- ses sévères a fait retirer l’amodiaquine.
de l'indications chimioprophylactique dans le monde entier [2].

Deux ans avant l'amodiaquine, la sulfadoxine-pyréméthamine (Fansidar®) avait été retirée de l'indications chimioprophylactique quand l'augmentation de sa prescription, en remplacement de la chloroquine, avait souligné le risque d'épidermolyse grave ou mortelle (syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson [2]).

La quinine, quant à elle, n'est plus guère employée en prophylaxie en raison de ses effets secondaires (8e paire crânienne surtout). Elle pourrait être un recours en cas de résistance ou d'intolérance aux autres antimalarials, à la dose de 0,25 g de chlorhydrate une ou deux fois par jour.

Quatre médicaments peuvent être utilisés avec chacun leurs avantages et leurs inconvénients, isolément ou en association. Leurs posologies seront exprimées en base. Généralement, la prophylaxie commencée le jour de l'arrivée, est poursuivie régulièrement pendant le séjour et se termine six semaines après le retour.

• La chloroquine
Longtemps antimalariale de choix, elle voit maintenant son emploi singulièrement restreint par l'extension de la chloroquinorésistance de P. falciparum, mais non des autres espèces, sauf rares exceptions pour P. vivax. La levée en vitro de la chloroquinorésistance par la desipramine et la cyproheptadine (qui agissent en bloquant l'action d'une glycoprotéine parasitaire, codée par un gène muté ou amplifié, qui assure l'efflux de la chloroquine ayant pénétrée dans la vacuole digestive parasitaire) n'a pas encore reçu d'application clinique.

La dose de chloroquine à administrer pour les auteurs francophones, est de 0,1 g (1,5 mg/kg) par jour. Les auteurs anglophones recommandent 0,3 g (5 mg/kg) une fois par semaine ; le taux sanguin efficace n'étant atteint qu'après la 2e prise, la 1e aura lieu 7 jours avant le départ. La tolérance est, en général, excellente et les rares contre-indications sont le prurit et les rétinopathies. Après cinq années de prise continue, un examen ophtalmologique sera demandé chaque année. Une rétinopathie peut être définitive au-delà de 75 g au total chez l'adulte.

• Le proguanil
Cet antifolinique, voisin de la pyriméthamine mais de demi-vie plus courte (20 heures avec son métabolite actif, le cycloguaniol), maintenant commercialisé en France et délivré sur ordonnance, est atoxique et sans effet secondaire, à part de rares ulcérations buccales [6], peu gênantes, que nous n'avons personnellement pas observées. La dose est de 100 mg (2 mg/kg) matin et soir.

Une seule prise quotidienne de 200 mg le matin semble moins efficace.

Une bonne protection a été obtenue chez des sujets non immunisés, des échecs étant cependant observés. Il en a été de même chez les enfants des populations autochtones, les résultats paraissant meilleurs en Afrique qu'en Asie. La protection vis-à-vis de P. vivax est médiocre.

• L'association proguanil-chloroquine [7]

En pratique, la protection obtenue est meilleure si on ajoute une prise hebdomadaire de 0,3 g de chloroquine aux deux doses quotidiennes de 0,1 g de proguanil. En 1987, son efficacité a été de 75 % dans l'Est et l'Ouest africain anglophone. Ce composé paraît être très souvent prescrit en Grande-Bretagne malgré sa complexité. Il est utilisé en France depuis 1990, mais d'assez nombreux échecs ont été constatés au Centre national de surveillance du paludisme (CNSP).

• La méfloquine
Son intérêt provient de son efficacité sur toutes les souches de P. falciparum ainsi que sur les autres espèces d’hématozoaires. Il est cependant limité par des effets secondaires qu’il convient de ne pas exaggerer : nausées, vomissements, vertiges, céphalées chez 10 à 15 % des sujets, plutôt chez les femmes. On a aussi observé, à titre exceptionnel, des troubles psychotiques et des crises convulsives, guériant sans séquelles [8]. Par mesure de prudence, la méfloquine reste officiellement déconseillée chez les femmes enceintes (prescrire une contraception chez la femme en période d'activité génitale), les enfants de moins de quinze kilos ainsi que pour des périodes de plus de trois mois, encore que ce dernier point soit parfois transgressé sans incident signalé à ce jour. Elle n'est pas recommandée chez les sujets recevant de l'acide valproïque ou des bétabloquants. Cependant, en dehors de quelques cas thaïlandais, 23 échecs documentés de la prophylaxie (septembre 1988 à septembre 1990) ont été observés au CNSP chez des voyageurs venant d'Afrique dont 20 de sa partie occidentale [2]. Deux des échecs ci-dessus étaient probablement dus à des variations individuelles de l’absorption ou de l'élimination. En outre, en 1988, 7 échecs ont été notés chez 142 militaires servant en Afrique centrale pendant quatre mois, les méfloquinémies pratiquées étaient normales (Roue K., communication personnelle). Des souches de P. falciparum ayant une sensibilité diminuée à la méfloquine circulent donc en Afrique bien que cet antipaludique y soit peu utilisé. Il devrait donc y être introduit avec précaution. Ces souches sont plus fréquentes en Afrique de l’Ouest (Sénégal, Mali...) et sont souvent encore chloroquinosensibles [2].

La longue demi-vie de la méfloquine permet une prescription très simple, à savoir, une dose hebdomadaire de 0,25 g (4 mg/kg), qui sera diminuée de moitié après huit semaines. Les deux premières prises auront lieu les 10e et 3e jours avant le départ, pour dépister une éventuelle intolérance. Elles ne se poursuivront que pendant quatre semaines après le retour.

• Les cyclines
La doxycycline, qui agit sur les formes intra-hépatocytaires et sur les formes sanguines asexuées du parasite à la dose de 0,1 g par jour, a donné, dans l'Asie du Sud-Est, un taux de protection de 80 à 90 % vis-à-vis de P. falciparum. Son emploi, compte tenu des contre-indications (grossesse, jeune âge) et des effets secondaires (photosensibilisation, diarrhées), devrait être limité à de courts séjours en zone de multi-résistance. Elle pourrait être associée à la méfloquine [9].

• La triple association ou Fansimel® [10, 11]

Récemment proposée, cette triple association (0,25 g de méfloquine, 0,025 g de pyriméthamine et 0,5 g de sulfadoxine par comprimé) a montré, en Afrique et en Asie, une bonne activité prophylactique. La tolérance a été
pratiquement celle de la méfloquine avec, en outre, quelques manifestations cutanées attribuées à la sulfadoxine ; cette association paraît intéressante surtout en traitement curatif des infections chloroquinorésistantes car elle devrait limiter le risque d’apparition de résistance à la méfloquine, mais en fait, on hésitera à prescrire un sulfa-famide-retard en prophylaxie.

- **Le Maloprim**
  Cette association synergique (12,5 mg de pyriméthamine et 100 mg de dapsone par comprimé), donne une bonne protection à raison d’un comprimé hebdomadaire. Les résultats sont encourageants avec un comprimé deux fois par semaine, mais des agranulocytoses ont alors été observées. Son emploi devrait être réservé aux zones de chloroquinorésistance, sans résistance notable à la pyriméthamine, et sous contrôle hématologique. L’association proguanil-dapsone mériterait d’être réévaluée.

- **L’halofantrine**
  Elle n’a pas été évaluée en chimio-prophylaxie et ne peut être prescrite pour cet usage.

**Les indications**

**Les populations exposées des zones d’endémie**

La prévention repose d’abord, et dans la mesure du possible, sur la lutte contre les anophèles. L’utilisation de moustiquaires imprégnées, surtout pour les jeunes enfants, est assez bien acceptée et diminue considérablement le nombre des piqûres inesthétiques sans gêner l’acquisition d’anticorps.

De nombreux articles confirment que les enfants des zones d’endémie dorment sous moustiquaires, notamment en Afrique, ont une morbidité et une mortalité moins élevées que les enfants des villages voisins qui n’en bénéficient pas. C’est ainsi qu’ils meurent moins souvent d’accès fébriles, ont moins d’accès fébriles supposés ou prouvés palustres, moins d’anémies, moins souvent de splénomégalies [12-19].

La chimio prophylaxie collective n’est plus officiellement recommandée. Elle est irréalisable en pratique et on lui reproche de favoriser l’émergence des souches résistantes comme de retarder l’acquisition de l’immunité. Ce dernier point vient cependant d’être remis en question [20].

Officiellement la chimiothérapie n’est plus conseillée qu’aux femmes enceintes. On recommande soit une prise hebdomadaire de 0,3 g de chloroquine, soit, en cas de chloroquinorésistance, une dose quotidienne de 0,1 g de proguanil.

La méfloquine, « déconseillée » officiellement chez la femme enceinte, est cependant admise par l’OMS pour diverses études sur sa tolérance et son efficacité réalisées chez des femmes enceintes en Asie et en Afrique du Sud et de l’Est, en zone de chloroquinorésistance. Les résultats sont favorables mais la généralisation d’emploi de la méfloquine dans cette indication reste peu probable.

Devant ces difficultés, l’attitude la plus recommandée est le traitement aussi précoce que possible de tout accès fébrile, au besoin en automédication, ce qui, d’ailleurs n’excède pas la sélection hématozoaire résistante bien au contraire [2].

Quoi qu’il en soit, la stratégie est désormais basée sur le traitement systémique des fièvres par un amino-4-quinoléine. Les posologies ont été revues à la hausse et l’on insiste particulièrement sur la nécessité de les respecter : 25 mg/kg pour l’amodiaquine, 25 à 35 mg/kg (selon les pays) pour la chloroquine, répartis sur trois jours (tableau 1). En cas d’échec, le relais est pris par un médicament de 2ème intention (association sulfadoxine pyriméthamine, quinine). Les aminoalcools ne représentent qu’un traitement de recours (3ème intention) compte tenu de leur coût. Cette attitude se justifie par le fait que, dans les zones où des enquêtes fiables ont montré jusqu’à 50% de souches classées comme résistantes selon des critères rigoureux reconnus par l’OMS, le produit étudié peut s’avérer efficace sur le plan clinique dans plus de 90% des cas.

La fréquence des échecs thérapeutiques liés au phénomène de chimio-résistance n’est, en fait, pas bien connue au sein des populations autochtones [21].

Cette attitude pratique est reconnue et conseillée par l’OMS. Elle n’est pas toujours favorablement accueillie sur le terrain par les personnels de santé en contact avec des enfants impaludés. Il semble que tout se passe très bien dans des conditions locales d’études pilotes, avec un bon dispensaire, tenu par un personnel suffisant, compétent et disposant des médicaments antipaludéens nécessaires au traitement curatif. Encore faut-il que ce personnel ait eu le temps de former les mères du village.

Quelques articles scientifiques basés sur des essais pilotes bénéficiant de la meilleure structure ont donné des résultats positifs et emporté la conviction des décideurs de l’OMS. Cependant, sur le terrain, des voix discordantes se font entendre et évoquent une augmentation des décès d’enfants bien souvent traités trop tardivement. Nous ne prendrons pas de position franche dans ce débat mais souhaitons simplement attirer l’attention sur le fait que l’attitude officielle (et logique...) se heurte souvent à des difficultés d’application et, dans d’assez nombreux pays, on propose encore de la chloroquine (5 mg/kg/semaine) aux enfants de 6 à 30 mois et ce, quel que soit le degré de résistance à ce produit.

**Les voyageurs**

A ces personnes non immunisées, il faut ajouter les sujets immigrés hors de la zone d’endémie depuis plus de deux ans et leurs enfants nés en Europe ou en Amérique du Nord.

Outre la protection contre les piqûres d’anophèles (moustiquaires) la chimio prophylaxie doit être conseillée dès lors que la transmission existe. Ainsi, on a montré que, dans l’Est Africain, le risque de paludisme était multiplié par 12 en absence de prophylaxie [22].

Le choix du médicament [23] dépend d’abord de l’existence ou non d’une chloroquinorésistance, étant entendu que la situation est mouvante et que la frontière entre les zones 2 et 3 est plus ou moins floue. Aussi, pour les séjours de longue durée, le schéma conseillé au départ pourra être modifié sur place. Pour la zone 1 (pas de chloroquinorésistance), la chloroquine sera conseillée. En cas de contre indication et selon la durée du séjour, on prescrira la méfloquine ou le proguanil.

Pour la zone 2 (chloroquinorésistance de prévalence faible ou modérée), la chloroquine peut être encore prescrite.
## Tableau 1

Proposition de protocoles de traitement des accès palustres selon le niveau de sensibilité (strates I à IV) de *P. falciparum*

<table>
<thead>
<tr>
<th>Strates</th>
<th>Traitements de 1re intention : CAF (1)</th>
<th>Traitement de 2e intention (2)</th>
<th>Traitement de 3e intention (3)</th>
<th>Traitement des accès pénicieux neuropaludisme</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>I</td>
<td>Enfant</td>
<td>Chloroquine (4) 10 mg/kg à répéter le 2e jour si nécessaire</td>
<td>Amodiaquine (5) 25 mg/kg en 3 jours</td>
<td>Halofantrine (6) ou Fansidar&lt;sup&gt;3&lt;/sup&gt; (7)</td>
</tr>
<tr>
<td>P. falciparum absent ou pas de chloroquinorésistance rapportée</td>
<td>Adulte</td>
<td>Chloroquine (4) 10 mg/kg</td>
<td>Amodiaquine (5) 25 mg/kg en 3 jours</td>
<td>Quinine en perfusion</td>
</tr>
<tr>
<td>II</td>
<td>Enfant</td>
<td>Chloroquine (4) 25 mg/kg en 3 jours</td>
<td>Amodiaquine (5) 25 mg/kg en 3 jours</td>
<td>Halofantrine (6) ou Fansidar&lt;sup&gt;3&lt;/sup&gt; (7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Chloroquinorésistance signalée à un niveau peu élevé (RI ou RII), souches rares</td>
<td>Adulte</td>
<td>Chloroquine (4) 10 mg/kg à répéter le 2e jour si nécessaire</td>
<td>Amodiaquine (5) 25 mg/kg en 3 jours</td>
<td>Quinine en perfusion</td>
</tr>
<tr>
<td>III</td>
<td>Enfant</td>
<td>Amodiaquine (5) 25 mg/kg en 3 jours</td>
<td>Amodiaquine (5) 35 mg/kg en 5 jours ou Quinine per os (8)</td>
<td>Quinine (8) per os de préférence 8 mg/8 h x 5 jours</td>
</tr>
<tr>
<td>Chloroquinorésistance signalée à un niveau élevé (RIII), souches rares</td>
<td>Adulte</td>
<td>Chloroquine (4) 25 mg/kg en 3 jours</td>
<td>Amodiaquine (5) 35 mg/kg en 5 jours</td>
<td>Halofantrine (6) ou Fansidar&lt;sup&gt;3&lt;/sup&gt; (7)</td>
</tr>
<tr>
<td>IV</td>
<td>Enfant</td>
<td>Amodiaquine (5) 35 mg/kg en 5 jours ou Quinine (8) per os de préférence 8 mg/8 h x 5 jours</td>
<td>Halofantrine (6) ou Fansidar&lt;sup&gt;3&lt;/sup&gt; (7)</td>
<td>Quinine perf. + Fansidar&lt;sup&gt;3&lt;/sup&gt; IM</td>
</tr>
<tr>
<td>Taux de prévalence élevé de chloroquinorésistance et multirésistance</td>
<td>Adulte</td>
<td>Chloroquine (4) 35 mg/kg en 5 jours</td>
<td>Méfloquine (9)</td>
<td>Quinine en perfusion + Fansidar&lt;sup&gt;3&lt;/sup&gt; ou Quinine en perfusion + Doxycycline</td>
</tr>
</tbody>
</table>

---

(1) CAF : traitement de première intention à domicile par la famille.
(2) Traitement de 2e intention au dispensaire ou au centre de santé par personnel non médical.
(3) Traitement de 3e intention réservé aux médecins.
(4) Chloroquine base.
(5) Amodiaquine base : les comprimés de Flavoquine<sup>2</sup> 200 mg contiennent 143 mg d’amodiaquine base ; pour un enfant de 12 kg à la dose de 25 mg/kg en 3 jours (300 mg amod. base) soit environ 2 comprimés à répartir en 3 jours (3/4, 3/4, 1/2).
(6) Halofantrine (Haftan®) : adulte et enfant > 40 kg, 6 comp. à 250 mg à raison de 2 toutes les 6 heures ; enfant < 40 kg : 3 prises de sirop 5 ml pour 10 kg de poids (100 mg) espacées de 8 heures.
(7) Fansidar<sup>3</sup> (sulfadoxine-pyriméthamine) : per os ou en IM la dose indiquée ne doit pas être renouvelée (adulte : 2 ou 3 comprimés selon le poids ou 2 ampoules IM ; enfants : 1/2 comp. ou 1/2 amp. par 10 kg de poids).
(8) Quinine per os ou par voie parentérale, la posologie conseillée est de 8 mg/kg de quinine base toutes les 6 heures.
(9) Méfloquine : ne pas dépasser la dose de 1,5 g chez l’adulte (2 prises si poids < 60 kg et 3 prises lorsque poids > 60 kg) ; ne pas utiliser chez les enfants de moins de 15 kg et chez les femmes enceintes.


---

Proposed protocols for treating malaria attacks according to the degree of susceptibility (strata I to IV) of *P. falciparum*

surtout si la transmission est faible (par exemple, les quartiers résidentiels des grandes villes africaines). Mais il le plus souvent, on conseillera soit l’association chloroquine-proguanil, si la prévalence de la chloroquinorésistance est faible (régions occidentales, savanes et Sénégal pour l’Afrique), ce qui a l’avantage de ménager la méfloquine, soit cette dernière si cette prévalence est élevée (Asie du Sud-Est, Amérique latine, régions orientales et subéquatoriales de l’Afrique, y compris la Côte-d’Ivoire) et pour un séjour de moins de trois mois. L’association précitée vient en 2e ligne (intolérance, séjours prolongés). Pour la zone 3 (chloroquinorésistance de forte prévalence), on préférera la méfloquine pour les séjours de moins de trois mois, l’association chloroquine-proguanil étant réservée aux séjours longs. Dans les zones de multirésistance, essentiellement la frontière Thaïlande-Kampuchéa actuellement, on pourrait associer la doxycycline à la méfloquine.

Aucune chimioprophylaxie ne peut plus garantir une protection absolue. Il importe donc que le voyageur ou l’expatrié consulte un médecin au moindre symptôme, tel que fièvre, pâleur, asthénie, céphalée, mais aussi qu’il puisse disposer d’un auto-traitement, uniquement si le séjour doit excéder huit jours. Celui-ci (tableau 2) sera mis en œuvre en cas de température supérieure ou égale à 38 °C et quand il est impossible de consulter un médecin dans un délai de six heures.
**Tableau 2**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Dénomination commune internationale</th>
<th>Nom commercial</th>
<th>Posologie adultes et enfants</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Halofantrine</td>
<td>Halfan® (tous continents)</td>
<td>3 prises de 0,5 g (10 mg/kg) à 6 heures d’intervalle</td>
</tr>
<tr>
<td>Quinine</td>
<td>Quinine Lafran® Quinimax® (tous continents)</td>
<td>0,5 g (10 mg/kg) toutes les 8 heures pendant 5 jours</td>
</tr>
<tr>
<td>Méfloquine</td>
<td>Lariam® (à éviter en Afrique de l’Ouest)</td>
<td>3 prises de 0,5 g (10 mg/kg) à 12 heures d’intervalle</td>
</tr>
<tr>
<td>Pyriméthamine + sulfadoxine</td>
<td>Fansidar® (en Afrique de l’Ouest et du centre)</td>
<td>3 comprimés (1/2 comprimé par 10 kg de poids)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Emergency self-treatment**

**Cas particuliers**

Les femmes enceintes non immunes doivent être obligatoirement protégées.

On aura le choix entre la chloroquine seule et l’association chloroquine-proguanil. Quant aux nourrissons les antimalariens passent dans le lax maternel en quantité insuffisante pour protéger.

Les séjours brefs et répétés sont en général le fait de personnes qui, en raison de leurs conditions de séjour, sont peu exposées aux anophèles et abandonnent parfois la prophylaxie. Si elles choisissent de prendre ce risque, elles devront, à la moindre alerte et sans retard, consulter un médecin. Les sédations et le temps perdu ont parfois été catastrophiques.

Pour les séjours prolongés [24], après plusieurs années, la tentation est grande d’abandonner la contrainte des prises médicamenteuses répétées, surtout si la transmission est faible et l’équipement médical satisfaisant. Cette attitude peut être acceptable, à la rigueur, si le risque ne dépasse pas un ou deux accès par an, sauf chez le nourrisson, la femme enceinte ou les personnes âgées. On invoque parfois l’acquisition d’une certaine immunité. Rien n’est moins certain et il faut être prudent en ce domaine.

Dans les pays à transmission saisonnière courte, (en Afrique : le Sahel et les zones de savane soudaniennes), la prophylaxie pourra être abandonnée pendant une partie de la saison sèche, par exemple du début janvier jusqu’à la première pluie.

Dans tous les cas d’abandon de la chimiothérapie, la prévention d’un traitement précoce et adapté, règle d’or en toutes circonstances, devra alors être particulièrement soulignée. Il s’agira souvant d’un traitement administré à titre préventif bien que l’on doive s’efforcer d’obtenir une confirmation diagnostique. Le problème posé par les formes atypiques, liées à des souches peu sensibles, bien décrites au cours du paludisme d’importation, se pose avec autant d’acuité que l’on a affaire à un sujet sous chimiothérapie et/ou prenant des traitements à titre préventif peu rigoureux. Toutefois, en cas d’isolement ou dans l’impossibilité de consulter rapidement un médecin, l’autotraitement, rendu possible grâce à une information médicale spécifique et à la possession de médicaments de réserve, peut être indiqué.

Dans les régions où les souches chimio-résistantes vis-à-vis des médicaments de première intention sont nombreuses, l’utilisation large des amino-alcéaux au cours des accès palustres non compliqués, suspects ou confirmés, se justifie désormais, le problème du coût ne se posant pas en pratique ici et la pression médicamenteuse qui en découle restant limitée.

Pour ce qui est de la prophylaxie du paludisme à *P. vivax*, dans les zones d’Amérique et d’Asie où cette espèce existe seule, la chloroquine assurera la prévention du paludisme d’invasion. La prophylaxie des reprises ne pourrait être assurée que par la primaquine, à la dose de 15 mg par jour pendant le 14 jours qui suivent le retour, après vérification de l’activité G6PD. Si *P. vivax* coexiste avec *P. falciparum*, le choix du médicament se fera en fonction de la chloroquine-résistance à cette dernière espèce.

Enfin, signalons que le risque de contamination à l’occasion d’une transfusion sanguine (dont les indications doivent être particulièrement limitées), quasi nul pour les autochtones, n’est pas négligeable pour les expatriés car les dons de sang ne sont pas testés vis-à-vis du paludisme. Un traitement curatif systématique, après la transfusion, constitue une solution simple et efficace.

**Références**


Résumen

La prophylaxie du paludisme est de plus en plus difficile à réaliser en pratique en raison de difficultés logistiques et des résistances aux insecticides d'une part, du coût des médicaments et de la résistance des plasmodies d'autre part. Comme le vaccin, sans être totalement utopique, apparaît bien lointain et probablement limitée dans son efficacité et sa durée de prévention, la situation présente n'est pas facile à gérer. Elle est dominée par la chimiorésistance des hématozoaires à la chloroquine et à de nombreux autres anti-malarials. Les conséquences ne sont pas limitées à une difficulté de choix d'un produit prophylactique actif.

En zone d'endémie, le paludisme paraît en effet plus présent et plus sévère. Parmi les moyens de protection mécanique et clinique des individus, le traitement résiduel intradomiciliaire convient tout particulièrement à la protection des communautés sédentaires, dans des régions où les vecteurs principaux sont endophiles. La moustiquaire imprégnée d'insecticides permet de créer un véritable piège à anophèles. Cette méthode de protection convient tout particulièrement aux personnes itinérantes et aux personnes résidant dans des régions où les principaux vecteurs sont de nature exophile. Le facteur limitant reste le coût.

La chimio prophylaxie antipaludique a pour but de prévenir le paludisme chez un sujet sain. Il est donc inacceptable, dans ce cadre, que soit proposé un médicament susceptible d'effets indésirables sévères ou potentiellement mortels même de fréquence très faible. Quatre médicaments peuvent être utilisés avec chacun leurs avantages et leurs inconvénients, isolément ou en association : la chloroquine, le proguanil, l'association proguanil-chloroquine, la méfloquine. Les cyclines et la triple association (Fansil®) commencent à être utilisées, mais de façon restreinte et leur efficacité reste à valider.

Pour les populations exposées des zones d'endémie, la prévention repose d'abord sur le lutte contre les anophèles. L'utilisation de moustiquaires imprégnées diminue considérablement le nombre de piqûres inestantates sans générer l'acquisition d'antibactériens. La chimio prophylaxie collective n'est plus officiellement recommandée. La stratégie est désormais basée sur le traitement systématisé des fièvres par un amino-4-quinoléine. Cette attitude pratique est reconnue et conseillée par l'OMS.

Elle n'est pas toujours favorisement accueillie sur le terrain par les personnels de santé au contact des enfants impaludés. Pour les voyageurs, la chimio prophylaxie doit être conseillée dès lors que la transmission existe. Le choix du médicament dépend d'abord de l'existence ou non d'une chloroquinorésistance. Aucune chimio prophylaxie ne peut plus garantir une protection absolue (notamment pour les zones 2 et 3). Il importe donc que le voyageur puisse dispose d'un autotraitement. Les femmes enceintes non immunes doivent être obligatoirement protégées. Pour les séjours prolongés après plusieurs années, l’abandon de la prophylaxie peut être envisagé mais avec prudence. Dans tous les cas d’abandon de la chimio prévention la nécessité d’un traitement précoce et adapté devra être particulièrement soulignée.

Pour ce qui est de la prophylaxie du paludisme à P. vivax, la chloroquine assurera la prévention du paludisme d’invasion. La prophylaxie des récits ne pourrait être assurée que par la primaquine, non disponible en France.