

Conseils de santé sur le paludisme pour les voyageurs et leurs familles

Mise à jour le 12/11/2014

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère

1- Généralités

Avec 207 millions de cas enregistrés qui ont causé 627 000 décès, le paludisme reste en 2012 la maladie parasitaire tropicale la plus importante. Elle concerne 36% de la population mondiale dans plus de 90 pays ou territoires. Quatre vingt cinq pour cent des cas de paludisme intéressent les pays d'Afrique subsaharienne, 10% l'Asie du sud-est. 89% des décès sont observés en Afrique subsaharienne, 6% en Asie du sud-est.

Il y a trois acteurs dans le paludisme : le parasite (hématozoaire ou plasmodium), le moustique et l'homme.

Le parasite : il existe 4 espèces de plasmodium :

- *Plasmodium falciparum* : responsable de la fièvre tierce maligne, la seule espèce qui tue, très fréquente, mais vite éteinte si le malade traité survit,
- *P. vivax* : responsable de la fièvre tierce bénigne,
- *P. ovale* : responsable de la fièvre tierce bénigne,
- *P. malariae* : responsable de la fièvre quarte bénigne

Une cinquième espèce, *P. knowlesi*, a été trouvée comme infection humaine à fièvre quarte dans des pays d'Asie du sud-est. Attribuée au début à *P. malariae*, elle est due en fait à *P. knowlesi*. L'évolution est potentiellement grave et l'infection doit être traitée comme *P. falciparum*.

P. vivax, *P. ovale* peuvent persister dans l'organisme humain pendant plusieurs années.

Le moustique est l'hôte définitif : l'anophèle femelle est le vecteur exclusif de la maladie.

L'homme est l'hôte intermédiaire : c'est le seul hôte réservoir.

La transmission du plasmodium de l'anophèle à l'homme nécessite des conditions de température (> 19°C pour *P. falciparum* et > 16° pour *P. vivax*), d'altitude (< 1500 m) et de précipitations.

2. Répartition géographique

La transmission du paludisme est présente dans toute la zone intertropicale entre le 30° de latitude Nord et le 30° de latitude Sud :

- en Afrique intertropicale, dans tous les pays, sauf le Lesotho,
- dans l'océan Indien : Madagascar, Union des Comores, Mayotte,
- en Amérique latine : dans tous les pays, y compris en Guyane française, sauf en Argentine et au Chili,
- en Asie : dans tous les pays de l'Asie du sud-est, sauf à Brunei; et dans la plupart des pays du sud de l'Asie centrale, en particulier Afghanistan, Bangladesh, Chine (Yunnan et Hainan), Inde, Pakistan,
- au Proche et au Moyen Orient, sauf à Bahreïn et au Qatar,
- dans les Caraïbes : en Haïti et en République dominicaine
- en Océanie : aux Iles Salomon, au Vanuatu, en Papouasie Nouvelle Guinée.

Les Départements et Territoires français d'outremer sont, à l'exception de la Guyane et de Mayotte, des pays sans transmission de paludisme (Martinique, Guadeloupe, La Réunion, Nouvelle Calédonie, Polynésie).

3. Classification selon la résistance des plasmodium aux médicaments antipaludiques

La chimioprévention du paludisme est basée sur la notion de résistance des plasmodium aux médicaments, en particulier à la chloroquine. La résistance intéresse *P. falciparum*, mais des souches de *P. vivax* sont chloroquino-résistantes en Papouasie Nouvelle Guinée, en Asie du sud-est et en Amazonie.

C'est la résistances à la chloroquine qui a permis de séparer les pays impaludés en 3 groupes (ou zones) 1, 2, 3 appelées par l'OMS zones A, B, C. Les pays du groupe 0 sont des pays sans

paludisme.

Tous les pays d'Afrique sub-saharienne sont du groupe 3.

La résistance de *P. falciparum* aux autres médicaments antipaludiques varie selon la zone géographique :

- les premiers cas de résistance à la quinine ont été rapportés dans les années 1960 au Brésil et en Asie du sud-est, puis des cas ont été signalés depuis les années 1980 en Asie, en Amérique du sud et en Afrique.
- les premières souches résistantes à la méfloquine, molécule apparue à la fin des années 1970, sont apparues en Asie,
- la résistance à l'artémisinine est connue depuis 2008 dans le bassin du Mékong en Asie du sud-est.

4. Prophylaxie du paludisme

Nous étudierons la prophylaxie du Paludisme à *P. falciparum* chez le voyageur. Elle associe chimioprophylaxie et lutte antivectorielle

4.1. Chimioprophylaxie du paludisme

La prophylaxie médicamenteuse est indispensable pour les zones où sévit le paludisme à *P. falciparum*. Elle n'est pas efficace à 100%. Elle doit être prise pendant tout le séjour et après le retour pendant une durée variant avec le médicament antipaludique.

La situation du paludisme et les indications de la chimioprophylaxie selon les pays visités paraissent chaque année dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire de l'Institut de Veille Sanitaire 'en référence)..

4.1.1. Schéma prophylactique pour l'adulte suivant le groupe 1, 2 ou 3 :

- pays du groupe 1 : chloroquine (Nivaquine®) 100 mg/j, séjour + 4 semaines après le retour,
- pays du groupe 2 : association chloroquine (100 mg/j) + proguanil (200 mg/j) (Savarine®) 1 comprimé par jour, séjour + 4 semaines après le retour; ou association atovaquone + proguanil (Malarone®) : dose chez les sujets de plus de 40 kg : 1 comprimé adulte (250 mg/100 mg) par jour, séjour + une semaine après le retour.
- pays du groupe 3 : trois choix sont possibles :
 - choix n°1 : méfloquine (Lariam®) , comprimés à 250 mg, 1 comprimé par semaine, 10 jours avant + séjour + 3 semaines après le retour,
 - choix n°2 : Malarone® : même dose que pour les pays du groupe 2, séjour + une semaine après le retour,
 - choix n°3 : doxycycline (Doxpalu®, Granudoxyl®Gé), comprimés à 100 et 50 mg, 100 mg chez l'adulte pesant plus de 40 kg, séjour+ 4 semaines après le retour.

4.1.2. Schéma prophylactique chez la femme enceinte suivant le groupe 1, 2 ou 3 :

- pays du groupe 1 : Nivaquine®
- pays du groupe 2 : Savarine® ou Malarone®,
- pays du groupe 3 : séjour déconseillé, si séjour indispensable : Lariam® ou Malarone®

4.1.3. Schéma prophylactique chez l'enfant suivant le groupe 1, 2 ou 3 :

- pays du groupe 1 : Nivaquine®
- pays du groupe 2 : association chloroquine (Nivaquine®) 1,5 mg/kg/j + proguanil (Paludrine®) 3 mg/kg/j (la Savarine® n'étant prescrite qu'à partir de l'âge de 15 ans) ou Malarone®, comprimé enfant (62,5 mg/25 mg) suivant poids : 1 cp/j de 11 à 20 kg, 2 cp/j de 21 à 30 kg, 3 cp/j de 31 à 40 kg à heure fixe et en prise unique.
- pays du groupe 3 : si poids > 15 kg ou âge > 3 ans : Lariam®; alternative : doxycycline si > 8 ans ou Malarone® si poids entre 11 kg et 40 kg : de 11 à 20 kg 1cp/j, de 21 à 30 kg : 2cp.j, de 31 à 40 kg : 3 cp/j. Si enfant < 11 kg, ½ cp/j de 5 -< 7 kg (hors AMM), ¼ cp/j de 7 -< 11kg (hors AMM).

La chimioprophylaxie doit être poursuivie pendant 4 semaines après le retour, sauf pour le Lariam® pendant 3 semaines et pour la Malarone® pendant une semaine seulement.

Les tableaux I et II résument la prophylaxie chez l'adulte et la femme enceinte, et chez l'enfant selon les groupes 1, 2 et 3 de chimiorésistance.

Tableau I - Chimio prophylaxie antipalustre chez l'adulte selon les groupes de chimiorésistance.

Groupe	Adulte	Femme enceinte
Groupe 1	Chloroquine (Nivaquine®) 100 mg/j à prendre pendant le séjour et au retour pendant 4 semaines	Nivaquine® 100 mg/j Séjour + 4 semaines au retour
Groupe 2	Chloroquine + Proguanil (Nivaquine® 100 mg/j + Paludrine® 200 mg/j) ou Savarine® Séjour + 4 semaines au retour ou Atovaquone 250 mg + Proguanil 100mg (Malarone® 1cp/j) Séjour + 1 semaine au retour	Savarine® Séjour + 4 semaines au retour ou Malarone® (peut être envisagée si nécessaire)
Groupe 3	Malarone® ou Méfloquine 250 mg (Lariam® 1 cp/semaine) Séjour + 3 semaines au retour ou Doxycycline (Doxypalu® 100 mg/j, Séjour + 4 semaines au retour	Malarone® (peut être envisagée si nécessaire) ou Lariam®

Tableau II - Chimio prophylaxie antipalustre de l'enfant selon les groupes de chimio résistance.

Molécule	Présentation	Posologie	Commentaires, durée, indications
Nivaquine®	Sirop à 25 mg = 5 ml Cp sécables à 100 mg	1,5 mg/kg/j < 8,5 kg : 12,5 mg/j 8,5 à 16 kg : 25 mg/j 16 à 33 kg : 50 mg/j 33 à 45 kg : 75 mg/j	Attention aux intoxications accidentelles A prendre pendant le séjour et les 4 semaines qui suivent Pays du groupe 1 (et 2 en association avec le Proguanil)
Paludrine®	Cp sécables à 100 mg	3 mg/kg/j 9 à 16 kg : 50 mg/j 16 à 33 kg : 100 mg/j 33 à 45 kg : 150 mg/j	Uniquement en association avec la chloroquine Séjour + 4 semaines au retour Pays du groupe 2
Lariam®	Cp sécables à 250 mg	5 mg/kg/ semaine 15 à 19 kg : 1/4 cp/sem 19 à 30 kg : 1/2 cp/sem 30 à 45 kg : 3/4 cp/sem	Contre-indications : convulsions, troubles neuropsychiatriques Déconseillé : pratique de la plongée A commencer 10 jours avant le départ, pendant le séjour et les 3 semaines qui suivent Pays du groupe 3
Malarone-enfants®	Cp à 62,5 mg/25 mg	5 à < 7 kg : 1/2 cp/j (hors AMM) 7 à < 11 kg : 3/4 cp/j (hors AMM) 11 à < 21 kg : 1 cp/j 21 à < 31 kg : 2 cp/j 31 à < 40 kg : 3 cp/j	Prendre avec un repas ou une boisson lactée A prendre pendant le séjour et durant la semaine qui suit Durée : 3 mois consécutifs maximum
Malarone®	Cp à 250 mg/100 mg	1 cp/j si poids > 40 kg	Pays du groupe 2 et 3
Doxypalu®	Cp à 50 mg Cp à 100 mg Cp sécables à 100 mg	< 40 kg : 50 µg/j > 40 kg : 100 mg/j	Contre-indication : âge < 8 ans Prendre au dîner A prendre pendant le séjour et les 4 semaines qui suivent Pays du groupe 3

Tous les médicaments antimalariques utilisés en chimio prophylaxie : chloroquine, méfloquine, doxycycline, chloroquine + proguanil, atovaquone + proguanil ont des effets indésirables, neuropsychiques, digestifs, cutanés, en règle non graves. La méfloquine a la plus haute proportion de manifestations neuropsychiques (céphalées, vertiges, troubles psychiques : tendance dépressive, confusion, obnubilation, anxiété, hallucinations). L'association chloroquine + proguanil a la plus haute proportion de troubles cutanés (prurit, éruptions). Tous entraînent des troubles digestifs. La photosensibilité à la doxycycline est dose dépendante non significative à 50 mg, peu significative à

100 mg, fréquente à 200 mg.

4.2. Cas particuliers

4.2.1. Séjours de courte durée

Pour un séjour inférieur à 7 jours (durée minimum d'incubation pour *P. falciparum*), la chimioprophylaxie doit être jugée non indispensable à condition de respecter scrupuleusement les règles de protection anti-moustique et de pouvoir consulter en urgence en cas de fièvre au retour.

4.2.2. Séjours de longue durée

Lors du premier séjour, la chimioprophylaxie, adaptée au niveau de résistance, doit être poursuivie au moins pendant les six premiers mois. Au-delà de cette durée et sachant que la poursuite d'une prise continue pendant plusieurs années pose des problèmes d'observance, la chimioprophylaxie peut être modulée avec l'aide des médecins référents locaux. Une prise intermittente durant la saison des pluies ou lors de certains déplacements peut par exemple être envisagée. Dans tous les cas, il est indispensable que la prise en charge rapide d'une fièvre par le médecin référent puisse être assurée. Il convient de prévenir les intéressés de la persistance du risque d'accès grave lors des retours de zone d'endémie, surtout pendant les deux premiers mois».

4.2.3. Traitement présomptif

Un voyageur loin de tout Centre médical et ne pouvant consulter dans les 12 heures qui suivent l'apparition d'une fièvre peut être amené à prendre un traitement présomptif, c'est-à-dire sans avis médical. Le voyageur doit avoir avec lui un traitement curatif antipaludique, soit atovaquone-proguanil (Malarone®), soit artéméther-luméfantrine (Riamet/Coartem®, soit dihydroartémisinine-pipéraquine (Eurartesim®), à prendre en 1 prise pendant 3 jours.

5. Lutte antivectorielle

La lutte antivectorielle doit être impérativement associée à la chimioprophylaxie. Elle repose sur :

- les aspersion intra-domiciliaires d'insecticides à effet rémanent,
- les moustiquaires imprégnées d'insecticides (perméthrine). Il est nécessaire de ré-imprégner régulièrement les moustiquaires pour maintenir leur efficacité. Il y a actuellement, des moustiquaires imprégnées d'insecticides «longue durée» [Olyset®, Permanet®] ayant une efficacité de 5 ans,
- le port de vêtements imprégnés de perméthrine,
- les répulsifs (insecticides ou répellents). Beaucoup de répulsifs sont disponibles sur le marché. Les données de toxicologie, au moins sur le DEET, qui a été très étudié, sont rassurantes. Le CDC d'Atlanta ne restreint son utilisation que chez les nourrissons de moins de 2 mois. La durée d'action des répulsifs est, comme leur efficacité, très variable en fonction de la concentration du produit. La durée d'action du DEET est, par exemple, pour le DEET 30% de 6 heures

Le tableau III traite des concentrations des substances actives entrant dans la composition de répulsifs corporels en fonction des tranches d'âge et de la population.

Catégorie d'âge et de population	Nombre maximum d'applications par jour	Substance active	Concentration
De 6 mois à l'âge de la marche	1 1 1	DEET PMDRBO IR3535	20, 25 et 30% 19 à 20% et 25% 20%
De l'âge de la marche à 24 mois	2 2 2	DEET PMDRBO IR3535	20, 25 et 30% 19 à 20% et 25% 20%
De 24 mois à 12 ans	2 2 2 2	DEET KBR3023 PMDRBO IR3535	20, 25 et 30% 20% et 25% 19 à 20% et 25% 20%, 25 et 30%
Plus de 12 ans	3 3 3 3	DEET KBR3023 PMDRBO IR3535	20, 25, 30, 34 et 50% 20 et 25% 19 à 20% et 25% 20, 25, 30 et 35%
Femmes enceintes	3 3 3	DEET KBR3023 IR3535	20, 25 et 30% 20% 20%

Le tableau IV donne la liste des produits biocides répulsifs, contenant des concentrations en

substances actives jugées efficaces.

Substance active	Concentration	Nom commercial	Présentation
DEET ¹	20% 25% 30% 30% 30% 34% 50%	Ultrathon® lotion Insect écran® famille Moustidose® lotion répulsive zones infestées Moustifluid® zones à hauts risques Prébutix® lotion répulsive zone tropicale Ultrathon® crème Insect écran® zones infestées adultes	Spray Spray Lotion Spray Lotion Crème Spray
IR3535	20% 20% 20% 20% 20% 20% 20% 25% 25% 25% 30% 35%	Biovectrol® familleif Moustifluid® zones tempérées Mpistifluid® jeunes enfants Moustikologne® haute tolérance Piccol® antimoustiques Les botaniques insectes® Vendome® adultes Apaisyl® répulsif moustique Cinq sur Cinq® tropic enfants Prébutix® lotion répulsive zone Europe Moustifluid® zones tropicales et à risque Bouclier insect® Cinq sur Cinq® Ttropic	Lotion Spray Lotion Lotion Spray Spray Spray Lotion Spray / roll-on Spray Spray Lotion
KBR3023	20% 20% 20% 20% 20% 25% 25% 25%	Centaura® Insect Ecran® peau enfant Moskito guard® Répuls Total® Apaisyl® répulsif moustique haute protection Insect Ecran® spécial tropiques Multidose® lait répulsif famille Moustikologne® protection extrême	Spray Spray Spray Emulsion Sray Lait Lotion
PMDRBO	19 à 20% 19 à 20% 25% 25% 25%	Mousticare® peau pray famille, lingettes répulsives Puresentiel spray antipique® Mousticare zones infectées Biovectrol naturel® Mosi-guard	Spray, lingettes Spray Spray Spray Spray et stick

Les précautions en vue d'une protection efficace contre les moustiques doivent être prises dès la tombée de la nuit. Mais, certains moustiques, comme *Anopheles darlingi* de la Région amazonienne, piquent entre 8 et 10 heures du soir, avant l'heure du coucher. Il faut alors combiner moustiquaires imprégnées et répulsifs.

Il ne faut pas les utiliser en cas d'antécédents d'allergie cutanée, ne pas les appliquer sur les endroits où la peau est très fine, sur des blessures ou abrasions de la peau, sur le pourtour des yeux et des lèvres. Il convient de se laver les mains après application des répulsifs, pour ne pas risquer de se frotter les yeux, car les produits sont irritants. Enfin, il ne faut pas faire plus de trois applications par jour.

Devant le risque de contracter un paludisme, aucun moyen de protection contre les piqûres de moustiques ne doit être négligé chez le jeune enfant. L'utilisation de répulsifs ne doit donc pas être absolument exclue. En France, leur utilisation n'est restreinte que chez les nourrissons de moins de 6 mois. Les moustiquaires de berceau et de poussette imprégnées ou non d'insecticides restent alors le moyen le plus efficace.

Les effets secondaires des répulsifs, telles les irritations de la peau, sont assez fréquents mais disparaissent généralement en quelques heures après l'arrêt de l'application. Les personnes allergiques ou à la peau sensible doivent appliquer un peu de produit sur une petite zone pour tester leur réaction. Les effets secondaires plus graves sont très rares et principalement liés à une mauvaise utilisation du répulsif : surdosage du à une quantité appliquée trop importante ou à des applications

trop rapprochées, application autour de la bouche, dans les plis du coude ou sur les paumes de mains, ingestion accidentelle par l'enfant.

Aucun répulsif n'a été étudié lors d'un usage prolongé supérieur à trois mois. Le DEET est le produit avec lequel le recul est le plus grand. Les études effectuées avec ce produit chez les enfants et les femmes enceintes n'ont pas confirmé la suspicion de toxicité sur le système nerveux central, ni montré de risques de malformation du fœtus. Enfin, différents répulsifs ne doivent pas être utilisés en même temps.

5- Conclusion

Potentiellement mortel, le paludisme à *P. falciparum* est évitable par la chimioprophylaxie et la lutte antivectorielle associées. Il est impératif de poursuivre la prophylaxie après le retour.

Références

- InVS. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2014. BEH, n°16-17, 3 juin 2014.
- <http://www.medicinetropicale.com>. Paludisme, 03/10/2014.