

Prévention du paludisme

Catherine Voyer

Sophie Matheron

Centre de Vaccinations Internationales et Consultation du
Voyage Hôpital Bichat Claude Bernard

Soirée du réseau Paris Nord. 16 mars 2010

PSI



C.N.I.E.C.S

57



Cet homme est responsable et courageux. Il protege à tout moment, en tout lieu sa famille; faites comme lui !

Les bases de la prévention du paludisme

- 7000 cas de paludisme d'importation par an en France
- 60% de migrants
- 25% d'enfants
- 85% importé d'Afrique
- 85% *P. falciparum*

Risque/mois sans prévention :

– 2 à 3% en Afrique

– 0,05% en Asie, Amérique latine

Prévention du paludisme

➤ Un objectif :

- diminuer le risque d'accès à *P. falciparum*

➤ Deux règles :

- réduire le nombre de piqûres
= prophylaxie d'exposition
- aucune chimioprophylaxie n'est efficace à 100%
(toute fièvre au retour : éliminer un palu)

Prophylaxie antipaludique

1

PROPHYLAXIE D'EXPOSITION

= protection anti-vectorielle

2

CHIMIOPROPHYLAXIE

Prophylaxie d'exposition

- Toujours indispensable et parfois suffisante +++
- Du coucher du soleil à l'aube (risque max vers 23-24h)
- Moustiquaire (pré-)imprégnée +++
- Vêtements longs, imprégnés
- Répulsifs cutanés (durée d'efficacité max 4h)
- Insecticides d'environnement

Prophylaxie antipaludique

1

PROPHYLAXIE D'EXPOSITION

= **protection anti-vectorielle**

systematique dès la tombée de la nuit

- **Moustiquaire (imprégnée de pyréthriinoïdes)**
- **Protection vestimentaire**
 - Port de vêtements couvrants, amples, sombres imprégnés de perméthrine
- **Répulsifs sur la peau exposée**
 - (DEET, citriodiol, icaridine, IR 3535)
- **Autres mesures**
 - Prises insecticides, aérosols, tortillons...
 - Grillages aux fenêtres...
 - Climatisation

Prophylaxie antipaludique

2

CHIMIO-PROPHYLAXIE

systématiquement proposée en

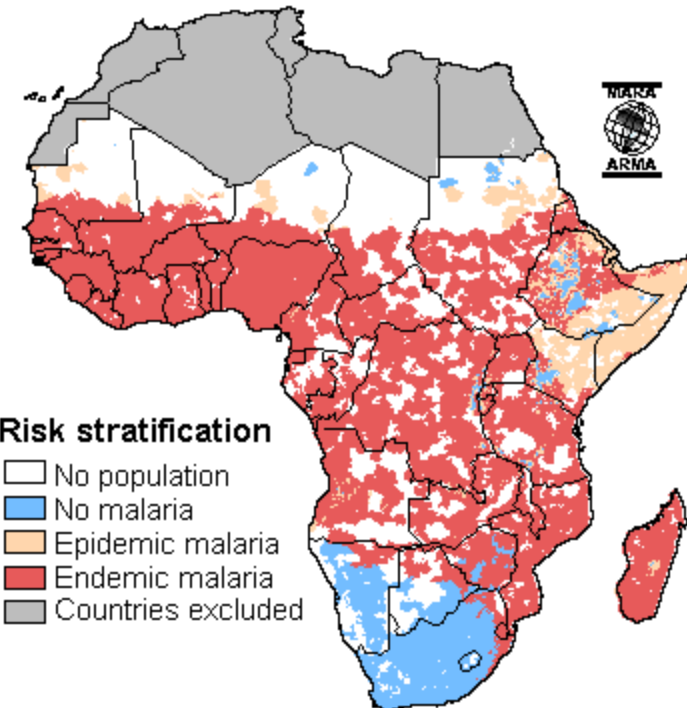
Afrique sub-saharienne intertropicale

Amérique et Asie forestières

adaptée à la région visitée et au voyageur (âge, co-morbidités, ...)

Cible = *P. falciparum*

Risque/mois sans prévention :
2 à 3% en Afrique (+villes)
0,05% en Asie, Amérique latine



BEH juin 2009

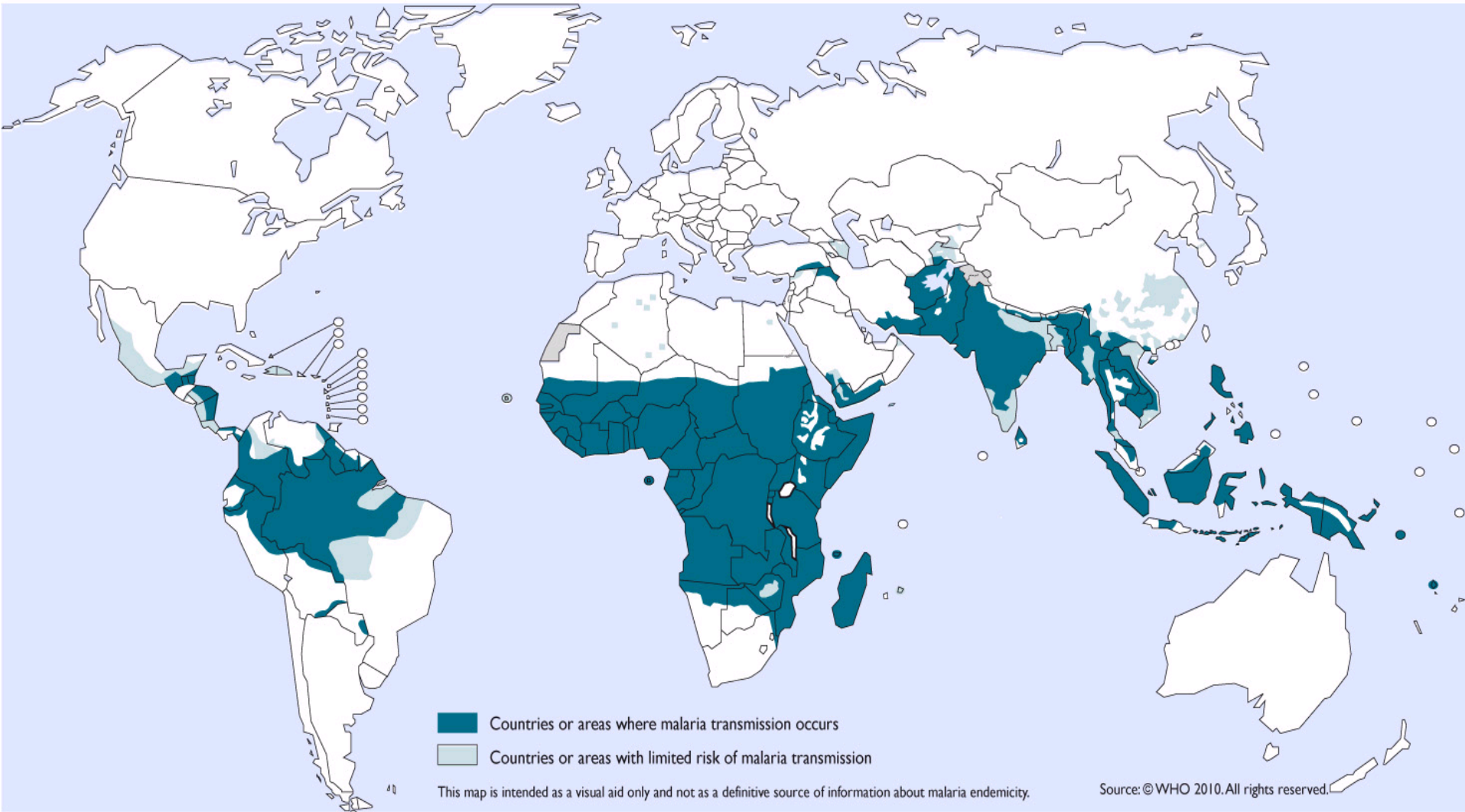
Recommandations sanitaires pour les voyageurs

<http://www.invs.fr>

Bases françaises

- Recommandations chaque année de l'InVs sous l'égide du HCSP (Haut Conseil à la Santé Publique)
 - publiées chaque année dans le BEH (
en libre accès: www.invs.beh)
- Conférence de consensus sur la prise en charge du paludisme d'importation à *p.falciparum*,
 - 1999 revisitée en novembre 2007
- La délivrance des médicaments ne peut se faire que sur prescription médicale
 - (arrêté du 07/01/99)

Malaria, countries or areas at risk of transmission, 2009



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Public Health Information
and Geographic Information Systems (GIS)
World Health Organization



5 traitements utilisés en prophylaxie

- chloroquine 100mg : Nivaquine[®]
- chloroquine 100mg / proguanil 200mg : Savarine[®]
- atovaquone 250mg / proguanil 100mg : Malarone[®]
- méfloquine 250mg : Lariam[®]
- doxycycline 100mg : Doxypalu[®]

Portraits des différents traitements

Chloroquine: Nivaquine[®]

- existe depuis les années 40
- à partir de 1955, programme de l'OMS de lutte contre le paludisme: la nivaquine est associée à la lutte antivectorielle.
 - éradication du paludisme du sud de l'Europe, Amérique du Nord et Moyen Orient.
 - Forte réduction dans les régions subtropicales
- 1969: résistance aux insecticides et aux anti-paludiques: Chloroquine, Quinine..

Chloroquine: atouts / défauts

• atouts

- posologie: 10mg/kg/semaine (1,7mg/kg/j)
 - longue demi-vie:
2 prises/ semaine suffiraient
- non tératogène
- bon marché
- remboursé par la sécurité sociale

• défauts

- Diffusion de la résistance de *plasmodium falciparum*
- Toxicité à dose supra-clinique
- Tolérance clinique:
 - gastralgies
 - pigmentation ardoisée,
 - prurit
 - troubles oculaires de l'accommodation
 - très rares troubles psy, convulsions, dépôts rétine

Proguanil : Paludrine[®] (100mg)

- fabriqué dans les années 40, comme la chloroquine et la pyriméthamine
- apparition de résistances en moins de 10 ans.
- posologie : 3 mg/kg/jour
- effets indésirables:
 - gastralgies, réactions allergiques;
 - rarement chute de cheveux, aphtes, élévation des enzymes hépatiques
- précautions en cas d'insuffisance rénale (anémie, thrombopénie)

chloroquine 100mg + proguanil 200mg: Savarine[®]

- Sensibilité:
 - en 85-89, 75% d'isolats africains sont sensibles au cycloguanil, métabolite du proguanil. Les militaires utilisent avec succès et une bonne tolérance l'association Chl+prog.
- Recommercialisation forcée du proguanil en 90.
- En 96 commercialisation de la Savarine , utilisée jusqu'en 2005 en Afrique francophone ouest. Depuis le passage en zone 3 des 7 pays littoraux arrêt de cette prescription

Méfloquine: Iariam[®] 250mg

désiré dès 1963, conçu en 1971, mais né en 1985

- **ses atouts:**

- une longue demi-vie (21 jours):
 - une prise par semaine suffit
- efficacité majoritaire en Afrique et Amérique du sud
- pas de tératogénicité chez l'humain à ce jour
- comp. quadrisecable

- **Ses défauts**

- Résistance dès 1985 en zones frontalières de la Thaïlande puis Bangladesh et bassin amazonien
- ses effets indésirables:
 - neurologiques et psychiatriques: 3 prises conseillées avant départ
 - Cardio-vasculaires
- Interactions médicamenteuses

Atovaquone/proguanil: Malarone[®] ses atouts

- Née en 97 comme traitement curatif .
Reconnu en 2001 comme ttt prophylactique
- Aussi efficace que la savarine ou la méfloquine
- Mieux supportée
- Durée de traitement courte :
 - prise le jour du départ, pendant et 7 jours après séjour en zone d'endémie

Atovaquone/proguanil: Malarone[®] : ses défauts

- Son prix
- Sa mauvaise absorption sans graisse
- Ses interactions
 - avec la rifampicine, les tétracyclines, le métoclopramide ,
les anticoagulants, ...
- Ses effets secondaires
 - surtout digestifs,
 - et exceptionnellement, convulsions, coma, anaphylaxie
cytolyse hépatique
- Non conseillé pendant la grossesse et l'allaitement
(atovaquone?)

Doxycycline: doxypalu[®]

- Connu dès 1952 comme anti-malarique
- utilisé par les militaires américains (Thaïlande), australiens (Papouasie) en 88-89, les militaires français en 93 au Cambodge et Somalie.
- Étude comparative versus Savarine (R) de 09/98 à 02/99 au Tchad et Gabon:
 - efficacité comparable, meilleure tolérance

Doxycycline : ses atouts

- Son efficacité:
 - Shizonticide, démontrée
 - contre les formes intra-hépatocytaires, à démontrer,

Efficacité comparable à la méfloquine en Indonésie

- Pas de résistance documentée
- Prix modéré

Doxycycline: ses défauts

- Effets secondaires
 - photosensibilité
 - onycholyse exceptionnelle
 - troubles digestifs mineurs, (ulcère œsophagien)
- Contre-indiqué chez la femme enceinte (surtout après 3 mois), et la femme allaitant.
- Contre -indiqué chez les enfants de moins de 8 ans.
- Très bonne compliance nécessaire
 - car $1/2$ vie = 20 heures



Choix du traitement

Fonction de

Choix du traitement

Fonction de

- Pays de destination
 - Évolution des résistances
- Terrain
 - + Toxicité/ interactions médicamenteuses
- Caractéristiques du séjour
 - Ex : pas de palu urbain en Asie (sauf Inde) et Amérique latine → pas de chimioprophylaxie en ville
- Observance
- Prix

Choix du traitement en fonction de la zone de séjour

- Zone 0: sans paludisme
- Zone I : sans chloroquino-résistance
- zone II : présence de chloroquinorésistance
- zone III : prévalence élevée de chloroquinorésistance

zone du groupe 1 = sans chloroquinorésistance

paludisme souvent lié à plasmodium vivax°

➤ chloroquine : Nivaquine®

- Les pays d'Amérique centrale° sauf l'est du Panama (3), Haïti, République Dominicaine, Jamaïque (Kingstone et environ)
- Vénézuéla hors Amazonie°, Bolivie° , Paraguay est,
- Iran° sauf SE (3),
- Chine du NE°

zone de chloroquino résistance du groupe 2

➤ Savarine ou Malarone

- Colombie hors Amazonie
- Madagascar
- Tadjikistan°, Iran du SE, Inde,
sauf le nord est: état d'Assam (gr 3), Népal
du sud: Terai, Sri Lanka°

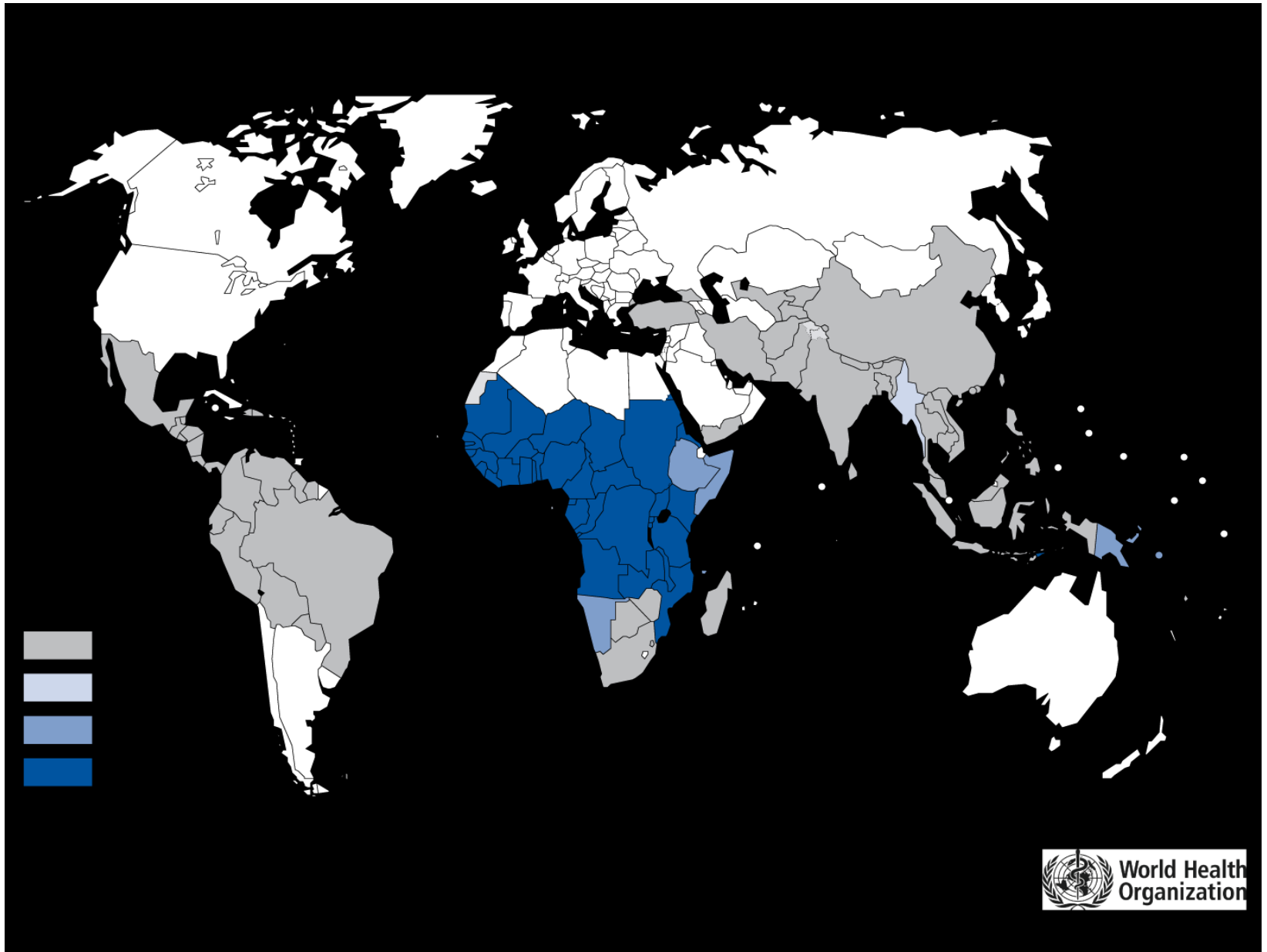
Zones du groupe 3 à forte résistance:

- malarone, doxycycline ou lariam (avec restrictions)
- Afrique, du Sénégal au parc Kruger, d'Afrique du Sud et de Namibie au Soudan
- Arabie de l'ouest et sud, Yemen
- Pakistan, Afganistan, Bengladesh, les frontières thaïlandaises, Laos, Cambodge, Vietnam, Chine du sud
- Indonésie sauf Bali(0), Papouasie-nouvelle Guinée, Philippines
- le bassin amazonien jusqu'au Panama est

La prophylaxie est elle toujours nécessaire?

- Régions visitées
- type de paludisme
- saison
- Caractéristiques du séjour
 - durée : +/- une semaine
 - urbain ou rural
 - conditions matérielles du séjour:
 - respect des règles de protection anti-moustiques,

Mortalité du paludisme en 2006



Cas particulier: grossesse, allaitement

- Voyage déconseillé
- mesures anti-anophéliennes
- traitements possibles :
 - Nivaquine, Savarine, Méfloquine
- malarone:
 - recul insuffisant pour le donner pendant la grossesse
 - on connaît mal les effets de l'atovaquone chez le nourrisson (qui tète)

Femmes enceintes

- La chloroquine, le proguanil et la Savarine peuvent être administrés
- la méfloquine
 - peut être prescrite en cas de séjour inévitable en pays de groupe 3,
 - *l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'ayant apparemment relevé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier dû à ce médicament administré en prophylaxie*
- la Malarone
 - peut être prescrite en cas de séjour inévitable en pays du groupe 3 et en pays du groupe 2 si l'association chloroquine/proguanil n'est pas souhaitable,
 - *mais le suivi de grossesses exposées à l'association atovaquone-proguanil est insuffisant pour exclure tout risque malformatif ou foetotoxique.*

2 juin 2009 / n° 23-24

Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2009

Health recommendations for travellers, 2009

p.237 **Éditorial - Recommandations pour les voyageurs : quoi de neuf en 2009 ?**
Recommendations for travellers: what's up in 2009?

p.239 **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2009 (à l'attention des professionnels de santé)**
Health recommendations for travellers 2009 (for health professionals)

Tableau 2 Chimio prophylaxie antipaludique chez l'adulte selon les groupes de chimiorésistance, 2009
Table 2 Antimalarial prophylaxis in adults by resistance patterns, 2009

Groupe de chimiorésistance	Population générale	Femme enceinte
Groupe 1	<p>CHLOROQUINE (Nivaquine®) 100 mg/j Séjour + 4 semaines après</p>	
Groupe 2	<p>CHLOROQUINE + PROGUANIL 100 mg/j 200 mg/j (Nivaquine® + Paludrine®) ou (Savarine®) Séjour + 4 semaines après</p>	
Groupe 3	<p>ATOVAQUONE 250 mg + PROGUANIL 100 mg (Malarone®) 1 comprimé/j Séjour + 1 semaine après</p>	<p>ATOVAQUONE 250 mg + PROGUANIL 100 mg (Malarone®) 1 comprimé/j Peut être envisagée si nécessaire Séjour + 1 semaine après</p>
	<p>MEFLOQUINE 250 mg (Lariam®) 1 cp/semaine 10 j avant + séjour + 3 semaines après</p>	
	<p>DOXYCYCLINE (monohydrate de doxycycline : Doxypalu®, Granudoxy®Gé) 100 mg/j Séjour + 4 semaines après</p>	

Cas particulier : l'enfant (1)

- Nivaquine®
 - sirop 25 mg par 5ml : 1,5 mg/kg/jour
 - séjour + 4 semaines après
- Paludrine ®
 - Comp 100mg, sécable,
 - 3mg/kg/jour,
 - au dessus de 9kg, associé à la Nivaquine®.
 - séjour + 4 semaines après ,
- Doxycycline
 - moins de 40kg
 - Doxy 50 mg : 1 cp/jour, après 8 ans,
 - plus de 40kg
 - Doxycycline 100 mg
 - pendant le séjour et 1 mois au retour

Cas particulier : l'enfant (2)

Lariam® 250mg comp.sécable Posologie France BEH juin 2009	5mg/kg/sem - 15-19 kg: ¼ comp/sem. - 19-30 kg : ½ comp/sem. - 30-45 kg: ¾ comp/sem. - >45 kg : 1 comp/sem.
Posologie USA 2010 yellow book	- <9kg : 5mg/kg/sem. - 9-19 kg : ¼ comp./sem. - 19-30 kg: ½ comp./sem. - 30-45 kg : ¾ comp./sem. - >45 kg: 1 comp./sem.
durée	10 ou 17 jours avant + séjour + 3 sem. après

Cas particulier : l'enfant (3)

Malarone® enfant 62,5 mg	<ul style="list-style-type: none">- 5-<7kg : 1/2 comp/jour horsAMM- 7-<11kg : 3/4 comp/jour hors AMM- 11-<21 kg : 1 comp /jour
Malarone® 250mg	<ul style="list-style-type: none">- 21-<31 kg : 2 comp /jour- 31-<40 kg : 3 comp /jour- > 40 kg : 1 comp/jour
durée	Séjour + 7jours Avec/ après repas avec graisses

Cas particulier: insuffisance rénale

- **chloroquine** : élimination urinaire -> $1/2$ vie augmentée
 - adaptation posologique nécessaire
- **proguanil** : 25 à 60 % élimination urinaire -> $1/2$ vie augmentée
 - adaptation posologique nécessaire
- **Atovaquone** : élimination biliaire
 - pas d'adaptation
- **Méfloquine** : élimination hépatique
 - pas d'adaptation
- **doxycycline**: 46% élimination urinaire, cependant $1/2$ vie inchangée
 - pas d'adaptation
- icar. Icar.nephro@psl.aphp.fr tél 01 42 17 72 30

Cas particulier: traitement immunosuppresseur

	ciclosporine	tacrolimus	sirolimus	mmf Mycophénolate mofenil
chloroquine	oui	Non (possible)	Non (possible)	non
proguanil	non	non	non	Non (possible)
atovaquone	non	non	non	non
méfloquine	non	non	non	non
doxycycline	Oui. ^	non	non	non

Cas particulier : antipaludiques et anticoagulants

- Le proguanil donc la Savarine[®] et la Malarone[®] augmentent l'effet anticoagulant.
 - Nécessité d'un contrôle plus fréquent de l'INR et d'adaptation de la posologie.
- La doxycycline augmente l'effet des anticoagulants oraux.
- Pas d'interaction des anticoagulants avec la méfloquine ou la chloroquine

Cas particulier:

antipaludiques et antirétroviraux

- chloroquine: pas d'interaction avec les ARV
- proguanil: interaction avec IP: diminution du ritonavir
- atovaquone: interaction avec
 - les IP diminution de l'atovaquone ,
 - les NUC : diminution du DDI, augmentation de l'AZT
- méfloquine: diminution du ritonavir
- doxycycline: pas d'interaction avec les IP. le Videx diminue l'absorption de doxycycline

Pendant la consultation, nous essayons de...

- mobiliser le voyageur: le questionner sur ses connaissances quant au paludisme, aux moyens de prévention... la discussion s'installe, le voyageur vit son séjour, nous aussi, et le conseil peut s'affiner, devenir plus crédible et laisser un souvenir...en plus de l'ordonnance
- faire emporter tous les traitements, au moins pour le 1er mois de séjour, en bagage à main, avec l'ordonnance correspondante
- inviter à la méfiance quant aux traitements locaux: risque de contre façon ou mauvaise conservation
- indiquer en bas de l'ordonnance le conseil de consulter rapidement en cas de symptômes pouvant évoquer un paludisme

Prise en charge rapide et correcte du cas de Paludisme

PSI Mali



C.N.I.E.C.S



Faites et aidez aussi les autres à faire comme cette femme pour éviter à l'enfant une complication et/ou séquelle du Paludisme.