



# Paludisme - prévention



(Extrait des recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique - 2019)

## Principes et objectifs

La prévention du paludisme repose, d'une part, sur la protection personnelle anti-vectorielle (**PPAV**) (protection contre les piqûres de moustiques), et, d'autre part, dans des situations de risque élevé, sur la chimioprophylaxie antipaludique (**CPAP**).

La PPAV (cf. la « fiche conseil » intitulée « **Protection contre les piqûres de moustiques ...** ») reste la base de la prévention du paludisme :

- Dans les situations à faible risque de paludisme, la PPAV, qui participe à la prévention d'autres infections vectorielles (arboviroses en particulier), peut être la seule mesure de prévention.
- Dans les situations à risque modéré ou élevé de paludisme, le recours à une CPAP est une mesure complémentaire et synergique qui doit être adaptée individuellement au voyageur selon le type de voyage et ses conditions de déroulement.

Toutefois, le respect de ces recommandations ne garantit pas une protection absolue ; c'est pourquoi, toute fièvre au retour de zone d'endémie palustre, quels que soient les symptômes associés, doit être considérée *a priori* comme pouvant être d'origine palustre et nécessiter une consultation en urgence. Environ 3% des paludismes à *P. falciparum* sont encore observés plus de deux mois après le retour.

La chimioprophylaxie vise essentiellement à prévenir les risques d'infection à *P. falciparum* (Afrique surtout, Amérique et Asie forestières), en raison de sa fréquence et de sa gravité potentielle. Le développement de la résistance de cette espèce aux antipaludiques étant habituel, elle doit être surveillée et les recommandations de chimioprophylaxie doivent être adaptées.

## Chimioprophylaxie antipaludique (CPAP)

### • Choix du médicament

Le choix de la CPAP doit prendre en compte les paramètres suivants :

- l'âge (contre-indications de certaines CPAP) et le poids du voyageur (pas de médicaments autorisés sous un poids de 10 kg, avec nécessité de prescription hors AMM) ;
- l'état de santé (grossesse, épilepsie, dépression, troubles psychologiques, insuffisance rénale...) pouvant occasionner une contre-indication à certaines CPAP ;
- les possibles interactions avec d'autres médicaments (cardiotropes, anti-vitamine K, antibiotiques, antirétroviraux, hormones thyroïdiennes...) qui doivent être vérifiées au préalable de la prescription (Thesaurus des interactions médicamenteuses disponible sur le site de l'ANSM au lien <https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/> mis à jour régulièrement [www.theriaque.org/](http://www.theriaque.org/) ou sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) ;
- une intolérance à une CPAP lors d'un précédent voyage ;
- l'évaluation de l'observance en fonction des modalités de prise (une prise quotidienne est difficile chez les jeunes enfants, d'autant que la galénique n'est pas adaptée) ;
- les capacités financières du voyageur qui sont un obstacle majeur à l'observance ;
- l'épidémiologie des résistances aux antipaludiques.

Il est à noter que la présence d'un déficit en G6PD ne contre-indique aucune des chimioprophylaxies prescrites actuellement en France.

- **Médicaments disponibles**

Quel que soit l'antipaludique choisi, il ne peut être délivré que sur ordonnance. L'achat de molécules sur place ou par internet doit être proscrit. Les quantités prescrites doivent être suffisantes pour couvrir la durée du séjour en zone à risque, d'autant que, dans bon nombre de pays, les médicaments antipaludiques ne sont pas mis à disposition pour une chimioprophylaxie. La doxycycline est cependant plus facilement disponible car c'est un antibiotique d'utilisation courante.

**Médicaments utilisables pour la chimioprophylaxie du paludisme chez l'enfant et l'adulte**

Molécule	Présentations	Posologies enfant et adulte	Durée, indications, précautions d'emploi, contre-indications
Atovaquone-Proguanil	Cp* pédiatrique (cpP) à 62,5 mg/25 mg  Cp adulte (cpA) à 250 mg/100 mg	<u>Enfant</u> : 5-7 kg : dose équivalente à ½ cpP/j (hors AMM, préparation magistrale nécessaire) 8-<11 kg : dose équivalente à ¾ cpP/j (hors AMM, préparation magistrale nécessaire) 11-<21 kg : 1 cpP/j 21-<31 kg : 2 cpP/j 31-<40 kg : 3 cpP/j >40 kg : 1cpA/j <u>Adulte</u> : 1 cpA/j	À prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée, à heure fixe <b>Début du traitement</b> : 24 à 48 h avant le jour d'entrée dans la zone à risque ou le jour d'entrée selon les indications du fabricant. À prendre pendant le séjour et 1 semaine après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme. <b>La restriction de son utilisation au-delà de 3 mois a été levée.</b> Peut-être envisagé, si nécessaire, chez la femme enceinte  <b>Effets indésirables</b> : Augmentation de l'INR** pour les patients sous AVK***
Chloroquine	Sirop à 25 mg= 5ml Cp sécable à 100mg	<u>Enfant</u> : <b>1,7 mg/kg/j</b> <10 kg : 25 mg 1 j/ 2. ≥10-16 kg : 25 mg/j >16-33 kg : 50 mg/j >33-45 kg : 75 mg/j >45 kg : 1 cp/j  <u>Adulte</u> : 1 cp/j	À prendre le jour du départ, pendant le séjour et pendant 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme  Ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte ou qui allaite sauf en l'absence d'alternative plus sûre.  Contraception nécessaire chez les hommes et femmes en âge de procréer pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après l'arrêt du traitement (cf. rubriques 4.6 et 4.3 du RCP mis à jour le 24/07/2018)  Attention aux intoxications accidentelles
Chloroquine-Proguanil	Cp à 100 mg/200 mg	<u>Enfant</u> : à partir de 15 ans et >50 kg : 1 cp/j  <u>Adulte</u> : 1 cp/j	À prendre en fin de repas, au moins 24 h avant le départ, pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme Réservé aux adultes et adolescents de 15 ans et plus et pesant au moins 50 kg.  Pour la femme enceinte ou qui allaite : se référer aux modalités préconisées pour la chloroquine  <b>Effets indésirables</b> : Augmentation de l'INR** pour les patients sous AVK***
Doxycycline	Cp à 50 mg Cp à 100 mg Cp sécable à 100 mg	<u>Enfant</u> : ≥8 ans et < 40 kg : 50 mg/j ≥ 8 ans et ≥ 40 kg : 100 mg/j  <u>Adulte</u> : 100 mg/j:	À prendre pendant le repas du soir au moins 1 heure avant le coucher, la veille du départ, pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme. <b>Contre-indications</b> : femme enceinte, enfant âgé de moins de 8 ans. <b>Effets indésirables</b> :

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• photosensibilisation</li> <li>• potentialisation de l'effet des AVK*** par modification de la flore saprophyte</li> </ul>
Méfloquine (Voir encadré ci-dessous)	Cp sécable à 250 mg	<u>Enfant :</u> <b>5 mg/kg/semaine</b> 5-14 kg : 5 mg/kg/sem, ( $\approx$ 1/8 cp/sem), (hors AMM)  15-19 kg : ¼ cp/sem >19-30 kg : ½ cp/sem >30-45 kg : ¾ cp/sem >45 kg : 1 cp/sem  <u>Adulte :</u> 1 cp/sem	À commencer 10 jours avant le départ jusqu'à 3 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme Pour les sujets n'ayant jamais pris de méfloquine : première prise 10 jours avant l'exposition au risque afin de vérifier l'absence d'effets secondaires lors de la deuxième prise, soit 3 jours avant l'entrée dans la zone à risque.  Ce délai de 10 jours n'est pas indispensable pour les sujets connus pour supporter la méfloquine et n'ayant pas de contre-indication apparue à la date de la nouvelle prise.  <b>Contre-indications :</b> convulsions, troubles neuropsychiques. <b>Déconseillé en cas de pratique de la plongée.</b> Peut-être administré à la femme enceinte.
Proguanil	Cp sécable à 100 mg	<u>Enfant âgé de 1 à 12 ans :</u> <b>3 mg/kg/j</b> 9- 17 kg : ½ cp/j > 17-33 kg : 1cp/j >33,5-45 kg : 1cp ½ /j  <u>Adulte et enfant âgé de plus 12 ans :</u> 200 mg/j	Uniquement en association avec la chloroquine A prendre pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme Pour la femme enceinte: appliquer les nouvelles modalités d'emploi dès leur publication (RCP en cours de révision), en raison de l'association avec la chloroquine. <b>Effets indésirables :</b> Augmentation de l'INR** pour les patients sous AVK***

\*Cp : comprimé. **Avant l'âge de 6 ans pour des raisons pratiques, il peut être nécessaire d'écraser les comprimés.**

\*\*INR : *International Normalized Ratio*; \*\*\*AVK: anti-vitamine K (warfarine, acénocoumarol, fluindione).

- L'atovaquone-proguanil et la doxycycline apparaissent globalement mieux tolérés que la méfloquine, l'association chloroquine-proguanil et la chloroquine.
- La tolérance de la méfloquine semble meilleure chez l'enfant que chez l'adulte, en l'absence de contre-indication (voir l'encadré ci-dessous)

**La méfloquine** peut entraîner des symptômes psychiatriques tels qu'une anxiété, une paranoïa, une dépression, des hallucinations ou une psychose. Des symptômes psychiatriques tels que des rêves anormaux / cauchemars, des insomnies, une anxiété aiguë, une dépression, une agitation ou une confusion mentale, doivent être considérés comme des prodromes d'effets indésirables plus graves. Des cas de suicide, d'idées suicidaires et de comportement de mise en danger de soi-même comme une tentative de suicide ont été rapportés.

Les patients traités en chimioprophylaxie du paludisme par méfloquine doivent être informés qu'en cas de survenue de tels effets ou en cas de changement de leur état mental durant l'utilisation de la méfloquine, ils doivent immédiatement arrêter le traitement et consulter un médecin, afin que la méfloquine soit remplacée par un traitement prophylactique alternatif du paludisme.

Ces effets indésirables peuvent également survenir jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du médicament. Chez quelques patients, il est rapporté que des troubles neuropsychiatriques (à type de dépression, vertiges et pertes d'équilibre) peuvent persister plusieurs mois voire plus longtemps, même après l'arrêt du médicament.

Afin de réduire le risque de survenue de ces effets indésirables, la méfloquine ne doit pas être utilisée en traitement prophylactique chez des patients présentant ou ayant présenté un trouble psychiatrique.

Compte tenu de ces effets indésirables potentiellement graves, la méfloquine ne devra être envisagée dans la chimioprophylaxie du paludisme qu'en dernière intention si le bénéfice est jugé supérieur au risque par le médecin prescripteur en charge du patient.

- Compte tenu du potentiel génotoxique de la chloroquine observé *in vitro* et *in vivo* (chez l'animal) et des données disponibles chez l'animal mettant en évidence une toxicité sur la reproduction, **la chloroquine ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte ou allaitante**, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique plus sûre.

- **Les risques de l'utilisation de la plante *Artemisia* sous forme de tisane ou de gélules**

L'utilisation de la plante entière *Artemisia annua* sous la forme de tisanes ou de gélules, dans la prévention ou le traitement du paludisme, fait l'objet d'une promotion croissante en France et en Afrique, relayée par des associations et les médias. L'usage détourné de compléments alimentaires à base d'artémisinine ou de phytothérapie à base de plantes sèches d'*Artemisia annua* comme prophylaxie antipaludique est en augmentation croissante chez les voyageurs. Ceux-ci croyant être sous une prophylaxie efficace sont à risque d'un retard de prise en charge et de paludisme grave.

A l'inverse, les associations médicamenteuses à base de dérivés synthétiques d'artémisine, recommandées et utilisées dans le traitement du paludisme, ont fait l'objet d'essais scientifiques validant leur efficacité et leur sécurité d'emploi qui ont conduit à l'octroi d'une AMM européenne.

Pour ce qui est des tisanes, gélules ou autres préparations dérivées de la plante entière *Artemisia annua* :

- ces produits de phytothérapie n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans le cadre d'études cliniques méthodologiquement contrôlées et rigoureuses ;
- leur innocuité n'est pas établie ;
- leur usage est prohibé par l'OMS depuis 2012 (WHO Position Statement - June 2012) [[https://www.who.int/malaria/publications/atoz/position\\_statement\\_herbal\\_remedy\\_artemisia\\_annua\\_/en/](https://www.who.int/malaria/publications/atoz/position_statement_herbal_remedy_artemisia_annua_/en/)] ;
- ils ne disposent pas d'autorisation de mise sur le marché en Europe ou aux USA ;
- en France, l'ANSM est intervenue à deux reprises, en 2015 et 2017, pour interdire la vente de produits à base d'*Artemisia* proposés sur Internet ou par l'intermédiaire d'associations ;
- l'Académie Nationale de Médecine, dans son communiqué du 19 février 2019, met également en garde contre l'utilisation de cette phytothérapie.

Pour toutes ces raisons, l'attention des praticiens impliqués dans le conseil aux voyageurs est appelée sur les points suivants :

- l'utilisation de la plante entière *Artemisia annua* sous la forme de tisanes ou de gélules dans la prévention ou le traitement du paludisme n'est pas autorisée ;
- en matière de CPAP, il est recommandé de se référer aux recommandations scientifiques existantes et régulièrement actualisées ;
- sur le plan de la santé publique, il est recommandé aux praticiens de signaler sur le site de l'ANSM ou celui du ministère chargé de la santé (cf. encadré Pharmacovigilance) les effets indésirables observés et les cas de paludisme survenant sous l'usage détourné de l'*Artemisia* dont ils ont connaissance au cours de leur exercice.

Il est important d'informer systématiquement les voyageurs sur les risques encourus lors de l'utilisation de ces produits pour la prévention ou le traitement du paludisme qui les expose à une perte de chance.