

## Chimio prophylaxie du paludisme : tolérance et observance de la méfloquine et de l'association proguanil/chloroquine chez des touristes français.

B. Carne, C. Péguet & G. Nevez (1) (2)

(1) Service de parasitologie et mycologie, Centre de vaccinations internationales et conseils aux voyageurs, CHU d'Amiens, 80054 Amiens.

° actuellement : UFR de Médecine et CHU des Antilles-Guyane, ER 133, BP 718, 97337 Cayenne

(2) Manuscrit n° MR1996/099. Congrès SPE de l'île Maurice, novembre 1996. Accepté le 6 juin 1997.

**Summary:** Compliance and Tolerance of Mefloquine and Chloroquine + Proguanil Chemoprophylaxis in French short-term travellers to Africa

**Key-words:** Malaria - Chemoprophylaxis - Travellers - Tolerance - Compliance - Mefloquine - Chloroquine - Proguanil

To determine if mild adverse events attributed to mefloquine (MQ) and chloroquine + proguanil (CQ-PRO) were experienced with the same frequency, we carried out a study in two groups of French native adult short-term visitors to Africa originating from Amiens. CQ (100 mg daily) + PRO (200 mg daily) prophylaxis was prescribed for all patients travelling to Senegal and those for Kenya when MQ was contraindicated, including all the patients with an history of any neuropsychiatric events, even mild (group 1). MQ (250 mg weekly) was prescribed for the others subjects (group 2). The self-reported questionnaire has been sent by mail to 534 travellers between one to three months after the end of their travels for obtaining information about travel conditions and health problems, mainly those attributed to anti-malarial drugs taken for chemoprophylaxis. We have received 377 available responses (71 %): 183 in group 1 and 194 in group 2. There are no significant differences for age, sex, exposition and measures of protection against mosquito bites, concomitant drug use, mean duration of chemoprophylaxis. The compliance during the travel is excellent in each group. CP was interrupted prematurely (< 15 days after returning) in 13.8 % of the case with MQ against 4.2 % only with CQ-PRO (OR = 3.7 ; CI 95 % = 1.5-9.1). The rates of overall side effects attributed to malaria chemoprophylaxis are respectively : 15.8 % for MQ against 12.4 % for CQ-PRO (difference not significant). However non-serious neuropsychiatric adverse events (dizziness, headache, mood change and sleep disturbance) are more frequent with MQ : 11.5 % against 2.1 % with CQ-PRO (OR = 6.2 ; CI 95 % = 2.2-17.2). Although all side effects were transient and judged to be mild to moderate by the subjects themselves, these results back up the fact that mefloquine should be used with caution.

**Résumé :**

La tolérance et l'observance de la méfloquine (MQ) et de l'association chloroquine-proguanil (CQ-PRO) utilisées en chimio prophylaxie antipalustre ont été appréciées au cours d'une enquête menée auprès de 534 touristes français adultes venant d'effectuer un voyage, soit au Kenya, soit au Sénégal. Le taux de réponses exploitables au questionnaire adressé par courrier entre 1 et 3 mois après le retour est de 71 %. Les effectifs sont de 183 pour la MQ (177 sujets ayant séjourné au Kenya et 6 au Sénégal) et de 194 pour l'association CQ-PRO (154 ayant séjourné au Sénégal et 40 au Kenya). L'âge moyen, la proportion de couples, le sex ratio, le taux de réponse, les indications vaccinales proposées et réalisées avant le départ, la durée du séjour et celle de la prise d'antimalariques (6,3 semaines en moyenne) ne diffèrent pas de façon significative d'un groupe à l'autre. La tolérance est bonne dans l'ensemble : 14,2 % des voyageurs ont attribué des troubles à leur chimio prophylaxie (MQ : 15,8 % CQ-PRO : 12,4 %, différence non significative). On relève toutefois une plus grande fréquence de troubles de nature neuropsychique avec la MQ (vertiges, céphalées, tendance dépressive, ...) : 11,5 % contre 2,1 % pour l'association CQ-PRO (OR : 6,2, IC : 2,2-17,2). Aucune réaction grave n'est à signaler. La chimio-prophylaxie n'a été interrompue qu'à 4 reprises au cours du voyage : 2 fois dans chaque groupe. Son arrêt après le retour est survenu de façon prématurée (moins de 15 jours) plus fréquemment avec la MQ (13,8 % des cas) qu'avec l'association CQ-PRO (4,2 %) (OR : 3,7, IC : 1,5-9,1).

**Mots-clés :** Paludisme - Chimio prophylaxie - Voyageurs - Tolérance - Observance - Méfloquine - Chloroquine - Proguanil

### Introduction

En France, le paludisme constitue la 1ère cause de fièvre observée au retour d'un voyage tropical (4), même si le nombre d'accès d'importation semble diminuer légèrement depuis 1990 (7). Sa prévention reste toujours d'actualité pour les populations non immunes se rendant en région d'endémicité à *P. falciparum*.

Selon l'O.M.S. (12) la chimio prophylaxie (CP) antipalustre implique pour un séjour en Afrique subsaharienne, quelle

que soit la région, à Madagascar et aux Comores, la prise hebdomadaire de méfloquine (MQ) en cas d'exposition inférieure à 3 mois. Cette attitude va dans le sens d'une large utilisation de la MQ. Par contre, le Conseil supérieur de l'hygiène publique de France différencie toujours en Afrique subsaharienne une zone 2 (Afrique de l'Ouest et Madagascar) où l'association chloroquine (CQ) - proguanil (PRO) est préconisée. Les données de la surveillance de la chimiosensibilité des cas de paludisme importé en France justifient cette attitude dans la mesure où la situation paraît stable depuis plusieurs années pour les souches africaines de *P. falciparum* (19) et que, de

plus, des incidents neuro-psychiatriques sévères suite à la prise de MQ sont épisodiquement rapportés (3, 8, 17). D'autant plus que la MQ a été prise en défaut en chimioprophylaxie en Afrique de l'Ouest dès la fin des années 80 (15, 16).

Quoi qu'il en soit, pour choisir entre ces deux options, il est certes nécessaire de connaître le niveau de chimiorésistance dans la région considérée mais aussi d'avoir des données si possible objectives, tout au moins comparables, concernant la tolérance et l'observance des produits à prescrire. Cela nous semble rarement le cas pour les études rapportées dans la littérature.

Nous présentons une enquête menée auprès d'une population homogène de touristes, informés avant le départ dans le même centre de conseils aux voyageurs, à destination de 2 pays d'Afrique noire pour lesquels le type de CP recommandée n'est pas le même.

## Méthodologie

### Population intéressée et critères d'inclusion

L'enquête concerne uniquement des sujets adultes, de nationalité française, ayant fait un voyage touristique soit au Sénégal, soit au Kenya. Ils ont reçu avant leur départ des conseils médicaux provenant de la même équipe (Service de vaccinations internationales et Conseils aux voyageurs du CHU d'Amiens).

La CP antipalustre préconisée répond aux indications du Conseil national de l'hygiène publique de France, à savoir la prescription de l'association CQ + PRO pour le Sénégal et de la MQ pour le Kenya, sous réserve des contre-indications. A celles figurant sur le Vidal, nous avons ajouté pour ce dernier produit, suite à 5 observations personnelles (3), les antécédents de syndromes dépressifs ou d'anxiété.

### Déroulement de l'enquête

Un courrier comprenant une lettre explicative, un questionnaire anonyme et une enveloppe affranchie pour le retour est expédié au domicile des patients entre 1 mois et 3 mois après la date présumée du retour. Seules sont prises en compte les réponses reçues dans un délai de 30 jours. Une relance téléphonique a lieu 15 jours après l'envoi lorsque cela est nécessaire.

Il est demandé de répondre, outre aux questions relatives aux conditions de préparation médicale et au déroulement du voyage, à celles concernant des troubles considérés comme inhabituels, en particulier ceux pouvant être attribués à la prise de la CP antipalustre.

### Analyse statistique

L'analyse des données s'est faite sur le logiciel Epidémio version 1988 (B. DUFLO, Paris). L'étude statistique repose sur les tests de CHI<sup>2</sup> et de Fisher pour l'étude des liaisons entre deux caractères qualitatifs et sur la méthode de l'écart réduit pour la comparaison des moyennes.

## Résultats

L'âge moyen, la proportion de couples, le sex ratio, le taux de réponses, les indications vaccinales proposées et réalisées avant le départ, la durée du séjour et celle de la prise de l'antimalarique, ne diffèrent pas de façon significative entre les groupes Kenya et Sénégal et MQ et CQ-PRO. Par contre, le type de séjour n'est pas le même. Au Kenya, il comprend dans pratiquement tous les cas un circuit en brousse, alors

qu'au Sénégal celui-ci n'a lieu qu'une fois sur deux. Dans les 2 cas, les piqûres de moustiques sont peu fréquentes et surviennent surtout la nuit (tableau I).

Tableau I.

Population, caractéristiques du voyage, fréquence de piqûres et prévention contre les moustiques			
	Sénégal	Kenya	statistique
questionnaires expédiés	229	305	
réponses exploitables	166 72,5 %	211 69,2 %	DNS
sex ratio	0,9 H : 79, F : 87	0,8 H : 92, F : 119	DNS
âge moyen (ans)	41,8	42,2	DNS
séjours (en %)			
- type de séjour			p<0,00001
fixe	45,5	1	
circuit	15,5	54	
fixe + circuit	39	45	
- déplacement en brousse			p<0,00001
non	19	4	
oui la journée	66	21	
oui la nuit	15	74	
piqûres de moustiques	séjour		
	fixe	circuit	
- fréquence (en %)			DNS*
nulle - très faible	78	81	74
faible	20	14	24
modérée-fréquent	2	5	2
- moment (en %)			DNS*
jour	21	4	9
nuit	68	85	83
les 2	11	11	8
protection contre moustiques (en %)			
par moustiquaire*	32	37	68
par insectifuges	37	67	74

DNS : Différence non significative ; \* circuit Sénégal vs circuit Kenya ; \* statistique sans objet car les circuits au Sénégal n'incluaient que très rarement des nuitées.

Une CP a été suivie par 97,3 % des patients ayant répondu au questionnaire. Elle serait toujours régulière et correspondrait aux conseils donnés avant le départ dans 96 % des cas. Elle implique la MQ dans 46,5 % et l'association CQ-PRO dans 51,3 % des cas. Huit personnes seulement (2,1 %) ont fait un autre choix. Compte tenu des contre-indications et de l'attitude de prudence concernant la prescription de MQ, un voyageur sur 6 à destination du Kenya a pris l'association CQ - PRO.

L'étude comparative selon le type de CP (tableau II) porte sur 377 personnes ; groupe MQ : 183 dont 177 à destination du Kenya et 6 du Sénégal ; groupe CQ-PRO : 194 dont 154 à destination du Sénégal et 40 du Kenya.

Un épisode fébrile est rapporté par 13 personnes mais 2 seulement l'attribuent à un accès palustre (1 dans chaque groupe).

La tolérance de la CP a été bonne dans l'ensemble : 14,1 % des voyageurs seulement lui attribuent des troubles : 15,8 % pour la MQ et 12,4 % pour CQ - PRO (différence non significative). Les manifestations d'intolérance sont toujours mineures, d'où une bonne observance. La CP n'a été interrompue qu'à 4 reprises au cours du voyage : 2 fois dans chaque groupe. Son arrêt après le retour est survenu de façon prématurée (moins de 15 jours), plus fréquemment avec la MQ (13,8 % des cas) qu'avec l'association CQ-PRO (4,2 %) (OR : 3,7 ; IC : 1,5-9,7)

On relève une plus grande fréquence de troubles de nature neuro-psychique avec la MQ (vertiges, céphalées, tendance dépressive, ...) : 11,5 % contre 2,1 % pour l'association CQ-PRO (OR : 6,2 ; IC : 2,2-17,2), sans différence selon le sexe. Aucun accès grave n'est à signaler. Les troubles digestifs sont plus souvent cités en cas de prise de CQ-PRO : 10,3 % contre 6 %, mais cette différence n'est pas significative au seuil de 5 %.

Tableau II.  
Observance et tolérance de la chimioprophylaxie antipalustre.

	méfloquine	chloroquine + proguanil	statistique
questionnaires expédiés	266	268	
réponses exploitables	183	194	DNS
destination			p<0,00001
Sénégal	6	154	
Kenya	177	40	
homme/femme	102/81	104/90	DNS
âge moyen	41,6	42,4	DNS
IC 95 %	40-43,2	40,9-43,9	
semaines de traitement	6,1	6,5	DNS
IC 95 %	5,8-6,4	6,1-6,9	
épisodes fébriles			
- tous	8	5	DNS
- potentiellement palustres	1	1	
observance			
interruption CP			
- pendant séjour	2°	2*	
- < 2 semaines après retour	25 (13,8 %)	8 (4,2 %)	OR=3,7 (IC :1,5-9,7)
tolérance			
réactions (nbre de patients)	29 (15,8 %)	24 (12,4 %)	DNS
troubles digestifs	11 (6 %)	20 (10,3 %)	DNS (p=0,16)
- nausées	6 (3,5 %)	7 (3,6 %)	
- vomissements	2	4 (2,1 %)	
- diarrhée	1	5 (2,6 %)	
- autres	2	6 (3,1 %)	
troubles neuropsychiques			
- sévères	0	0	
- faibles à modérés	21 (11,5 %)	4 (2,1 %)	OR : 6,2 (IC : 2,2-17,2)
(femme/homme)	14/7	2/2	DNS selon sexe
- vertiges	12 (6,6 %)	1	
- céphalées	7 (3,8 %)	0	
- troubles humeur <sup>#</sup>	5 (2,7 %)	0	
- troubles du sommeil	3	2	
- autres	2	1	
autres troubles et ?	4 (2,2 %)	4 (2,1 %)	DNS

DNS : Différence non significative, CP : chimioprophylaxie, OR : Odds Ratio, IC : Intervalle de confiance à 95 %, ° non remplacé par un autre schéma prophylactique, \* dans un cas : arrêt du proguanil seulement, dans l'autre cas : relai par de la pyriméthamine, # tendance dépressive dans 4 cas.

## Discussion

Des données concernant des manifestations rapportées à partir d'un questionnaire rempli entre 1 et 3 mois après le voyage ont une valeur toute relative. Déterminer des taux précis d'intolérance, voire une incidence, serait imprudent. L'étude de 2 groupes de voyageurs comparables fournit des indications plus intéressantes. C'est le cas de cette enquête bien que les caractéristiques des séjours diffèrent quelque peu avec, pour le Kenya, un circuit dans pratiquement tous les cas et, 3 fois sur 4, une présence nocturne en brousse. Au Sénégal, cette éventualité ne s'observe qu'une fois sur deux, d'où une moindre fréquence d'utilisation des moustiquaires, jamais imprégnées d'insecticides. La fréquence des piqûres de moustique, toujours faible, est sensiblement la même, ce qui laisse supposer que le sentiment d'exposition au risque d'impaludation doit être assez proche.

Le côté subjectif des effets indésirables est indéniable dans la mesure où ils sont rapportés par les sujets eux-mêmes. Mais l'évaluation du niveau d'observance implique, par nature, de prendre en compte les déclarations des utilisateurs.

Globalement et pour les troubles digestifs attribués aux produits antimalariques, les différences observées entre les 2 groupes ne sont pas significatives. Par contre, on retrouve une plus forte fréquence de troubles neuropsychiques pour le groupe MQ. Cela est d'autant plus à relever que ce produit avait été déconseillé pour les sujets ayant un terrain anxieux ou dépressif. Cela rend compte de la prescription de CQ-PRO pour un nombre non négligeable de voyageurs à destination du Kenya. La prise de MQ au Sénégal, 6 patients au

total, ne correspond pas à nos conseils. La proportion de couples, une influence réciproque étant habituelle, est la même quel que soit le pays visité ou la CP suivie.

Des enquêtes par questionnaires auprès de voyageurs européens au début des années 90 rapportaient des fréquences de troubles attribués à la CP antipalustre de 10 à 30 % pour des séjours courts, sans variations notables selon le produit utilisé. Les accidents de nature neuro-psychiatrique liés à la prise de MQ en CP ont été estimés à 1/13 000 chez des touristes allemands (20) et à 1/10 600 par les auteurs suisses (18). L'expérience américaine des "Peace Corps Volunteers" suggère que la MQ utilisée de façon prolongée à posologie préventive est aussi bien tolérée que la CQ seule et mieux que l'association CQ-PRO (10). En termes de semaines d'utilisation en prophylaxie, l'incidence des troubles neuropsychiatriques sévères ("serious neuro-psychiatric side effects") sous méfloquine relevée chez les soldats des corps expéditionnaires britanniques est de 1/80 000 (5). Mais les rapports militaires concernant des prescriptions prolongées s'appliquent mal aux touristes habituels à destination tropicale en considérant que ces manifestations sont plus fréquentes chez les femmes, surviennent préférentiellement au cours des 3 premières prises (14) et que des antécédents ou une prédisposition aux troubles neuropsychiques sont vraisemblablement moins fréquents au sein des forces armées.

Le consensus est loin d'être évident (2). Outre les problèmes de méthodologie, l'estimation de la fréquence des troubles doit prendre en compte la durée des prises médicamenteuses et le sex ratio pour les raisons exposées plus haut. Les divergences d'opinion semblent liées également à la confusion qui peut résulter de la terminologie anglo-saxonne. Celle-ci différencie les "neuro-psychiatric side effects", correspondant à des accidents sévères (convulsions, neuropathies périphériques et troubles psychiatriques marqués), et les "CNS adverse events" incluant des troubles minimes (ou considérés comme tels) comme céphalées, insomnie, vertiges, tendance dépressive, .... Deux études récentes objectivent une plus grande fréquence de troubles mineurs de nature neuropsychique au cours de la CP avec la MQ comparativement à la doxycycline (13) et à l'association CQ-PRO (1bis). Les taux rapportés sont supérieurs aux nôtres mais la méthodologie choisie était différente avec une "mise en condition" particulière des touristes pour l'étude australienne, du fait de leur inclusion au cours d'une consultation spécifique d'avant départ pendant laquelle une "intensive discussion" sur les effets potentiels de la CP avait lieu.

Quoi qu'il en soit, ces résultats sont en faveur d'une attitude de prudence pour toute prescription de MQ, tout particulièrement chez des sujets ayant des antécédents neuropsychiques, même *a minima*.

Pour la chloroquine, la notion classique de risque oculaire n'est plus retrouvée, même en cas de CP prolongée de nombreuses années (9). Les accidents sont consécutifs à des prises excessives sur des périodes de temps plus courtes. La survenue d'un prurit est inhabituel chez les européens alors qu'il constitue un facteur de rejet important dans certaines populations africaines (11). Aucun épisode d'aptes, réaction considérée comme fréquente en cas d'utilisation prolongée de proguanil (6), n'est signalé dans notre étude.

L'arrêt prématuré de la CP, plus fréquente avec la MQ, n'est pas obligatoirement lié à sa moindre tolérance. Le coût doit intervenir, du fait du conditionnement à 6 comprimés des boîtes de Lariam® encore en usage au moment de l'étude. Un séjour de plus de 8 jours impliquait l'achat d'une deuxième boîte en débutant la CP 10 jours avant le départ et en la poursuivant plus de 15 jours après le retour. Le nouveau conditionnement à 8 comprimés remédie à ce problème.

## Conclusion

Pour les voyageurs à destination des pays d'Afrique subsaharienne correspondant à la zone 2 selon les indications du Conseil supérieur de l'hygiène de France, globalement l'Afrique de l'Ouest et Madagascar, l'association CQ-PRO garde ses indications compte tenu d'une efficacité persistante (1 bis) et, selon nos résultats, d'une meilleure observance après le retour, ainsi qu'une moindre fréquence de troubles neuro-psychiques.

### Remarques

Ce travail a été présenté au cours du Vème Congrès International de médecine tropicale de langue française (Ile Maurice, novembre 1996). Une version raccourcie est en cours de publication dans la revue *Tropical Medicine and International Health* (short communication) sous le titre de : "Compliance and tolerance of mefloquine and chloroquine - proguanil malaria chemoprophylaxis in French short term travellers to sub-Saharan Africa".

## Références bibliographiques

1. BARRETT PJ, EMMINS PD, CLARKE PD & BRADLEY DJ - Comparison of adverse events associated with use of mefloquine and combination of chloroquine-proguanil as antimalarial prophylaxis - postal and telephone survey of travellers. *Br Med J*, 1996, **313**, 525-528.
- 1b. BASCO L K, RINGWALD P, THOR R, DOURY JC & LE BRAS J - Activity of chloroquine, cycloguanil and mefloquine against African isolates of *Plasmodium falciparum* : presumptive evidence for chemoprophylactic efficacy in Central and West Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1995, **89**, 657-658.
2. BASCO L K, THOR R & LE BRAS J - Confused malaria chemoprophylaxis. *Lancet*, 1994, **343**, 550-551.
3. CARME B, NEVEZ G, PEGUET C, BORIES C & ANDREJAK M - Intolérance neuropsychique au cours de la CP antipalustre par la Méfloquine. *Méd Mal Infect*, 1996, **26**, 728-729.
4. CAUMES E, BELANGER F, BRUCKER G, DANIS M & GENTILINI M - Pathologie observée au retour de voyage en dehors de l'Europe. 109 cas. *Presse Méd*, 1991, **20**, 1483-1486.
5. CROFT AMJ & WORLD MJ - Neuropsychiatric reactions with mefloquine chemoprophylaxis. *Lancet*, 1996, **347**, 326.
6. DRYSDALE S, PHILLIPS-HOWARD PA & BEHRENS RH - Proguanil, chloroquine and mouth ulcers. *Lancet* 1990, **335**, 164.
7. GOYET F, LEGROS F, BELKAÏD M, DANIS M & GAY F - Paludisme en France métropolitaine en 1994. *Bulletin du CNRMI*, avril 1996, N°10-11 13-29.
8. HENNEQUIN C, BOURÉE P, BAZIN N, BISARO F & FELINE A - Severe psychiatric side effects observed during prophylaxis and treatment with mefloquine. *Arch Intern Med*, 1994, **154**, 2360-2362.
9. LANGE WR, FRANKENFIELD DL, MORIARTY-SHEEHAN M, CONTOREGGI CS & FRAME JD - No evidence for chloroquine-associated retinopathy among missionaries on long-term malaria chemoprophylaxis. *Am J Trop Med Hyg*, 1994, **51**, 389-392.
10. LOBEL HO, PHILLIPS-HOWARD PA, BRANDLING-BENNETT AD *et al.* - Malaria incidence and prevention among european and north american travellers to Kenya. *Bull OMS*, 1990, **68**, 209-215.
11. MNYIKA KS & KIHAMIA CM - Chloroquine-induced pruritus : its impact on chloroquine utilization in malaria control in Dar es Salaam. *J Trop Med Hyg*, 1991, **94**, 27-31.
12. OMS - Chimio prophylaxie du paludisme : schémas médicamenteux recommandés aux voyageurs. *Rel épidém hebd OMS*, 1993, N°51, pp. 377-383
13. PHILLIPS MA & KASS RB - User acceptability patterns for mefloquine and doxycycline malaria chemoprophylaxis. *J Travel Med*, 1996, **3**, 40-45.
14. PHILLIPS-HOWARD PA & TER KUILE FO - CNS events associated with antimalarial agents. Facts or fiction. *Drug Safety*, 1995, **12**, 370-379

15. RACCURT C, DUMESTRE TULET V, ABRAHAM E *et al.* - Failure of *Falciparum* malaria prophylaxis by Mefloquine in travellers from West Africa. *Am J Trop Med Hyg*, 1991, **45**, 319-324.
16. RINGWALD P, BARTEZAK S, LE BRAS J *et al.* - Failure of antimalarial prophylaxis with Mefloquine in Africa. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1990, **84**, 348-349.
17. ROUVEIX B, BRICAIRE F, MICHON C, FRANSSSEN G, LE BRAS J & BERNARD J - mefloquine and an acute brain syndrome. *Ann Intern Med*, 1989, **110**, 577-578.
18. STEFFEN R, FUCHS E, SCHILDKNECHT J *et al.* - Mefloquine compared with other malaria chemoprophylactic regimens in tourists visiting, East Africa. *Lancet*, 1993, **341**, 1299-1303
19. THOR R, BASCO L K, DOURY J C & LE BRAS J - Chimiosensibilité du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* en France en 1993. *Bull Epidém hebd*, 1994, N°38, 175-176
20. WEINKE T, TRAUTMANN M, HELD T *et al.* - Neuropsychiatric side effects after the use of mefloquine. *Am J Trop Med Hyg*, 1991, **45**, 86-91

## Commentaires en séance (Congrès Ile Maurice)

### Intervention de M. Daoudal

Concernant la prophylaxie du paludisme, une étude comparable menée au C.H. de Vesoul a mis en évidence des résultats un peu différents : effets secondaires identiques dans les deux groupes (mefloquine/chloroquine-proguanil), mais observance des conseils plus mauvaise dans le groupe chloroquine-proguanil, liée à la longueur du traitement après le retour.

Concernant la mauvaise tolérance du Lariam®, on peut se demander s'il n'y a pas un effet placebo négatif induit par les explications données au voyageur et par les précautions usuelles.

### Réponse de B. Carme

Un effet lié à une mise en condition de nos patients ne peut être absolument écarté. Une trop grande mise en garde sur les effets secondaires et les risques d'impaludation, ce qui, je pense, n'a pas été le cas, peut contribuer à majorer le stress du voyage. Mais cela s'appliquerait aux deux groupes de patients. Vraisemblablement plus pour les utilisateurs de l'association CQ-PRO dans la mesure où les voyageurs qui devaient recevoir de la MQ (car voyageant au Kenya) et pour lesquels une intolérance de nature neuropsychique (selon les données de l'interrogatoire) était à craindre, ont reçu cette association. On peut penser qu'ils ont été vigilants concernant la survenue de ce type de réactions.

### Intervention de M. Gaüzere

L'étude de STEFFEN sur des touristes rentrant du Kenya fait état d'un décès par 10 Jumbo Jet. La plupart de ces décès survenaient chez des patients sous l'association chloroquine-proguanil en raison de l'abandon de cette chimio prophylaxie jugée rébarbative. Les effets comparés des deux types de prophylaxie semblaient identiques en pourcentage.

### Réponse de B. Carme

Notre travail ne concerne que la tolérance et l'observance des chimio prophylaxies pour deux groupes comparables de sujets et non pas la mortalité. Tout ce que je peux dire, c'est que nous n'avons jamais eu connaissance d'accès palustre mortel survenu en Picardie entre 1990 et 1996, toutes attitudes préventives et curatives confondues. Permettez-moi d'émettre un doute concernant le décès d'une personne pour 10 Jumbo Jet se rendant au Kenya et survenant préférentiellement chez les sujets pour lesquels une chimio prophylaxie par CQ-PRO a été prescrite. Je rappelle toutefois que c'est la MQ que nous préconisons pour cette destination, en l'absence de contre-indications.

### Intervention de M. Laroche :

Nous avons également constaté, pour notre part, la bonne tolérance de l'association chloroquine-proguanil dans environ 5000 cas documentés.