

# Du bon usage des médicaments antipaludiques actuellement disponibles.

**A. Bourgeade & J. Delmont**

Service des maladies infectieuses et tropicales et Centre de formation et de recherche en médecine et santé tropicales, Hôpital Houphouët-Boigny, 416 Chemin de la Madrague-Ville, 13015 Marseille

Manuscrit n°1977/SMV10. "Médecine des voyages". Accepté le 13 octobre 1998.

**Summary: On the Proper Use of Available Anti-malarial Drugs in France.**

French medical practitioners have at their disposal several antimalarial drugs for giving chemoprophylaxis to people travelling to a malaria endemic country or treating an imported malaria case in a patient. The choice depends on the contre-indications and indications of each drug, essentially subordinated to the presence and level of *Plasmodium falciparum* chemosensitivity in the visited area.

For prevention, chloroquine alone can be taken in the areas where *P. falciparum* is absent or not chloroquine resistant; elsewhere, the choice between chloroquine/proguanil or mefloquine depends on knowing the prevalence and level of *P. falciparum* chloroquine resistance in these areas.

For treatment, the only indications of chloroquine are imported malaria cases either due to *P. vivax*, *P. ovale* or *P. malariae*, or caused by *P. falciparum* contracted in one of the rare countries where the species is still sensitive to chloroquine.

For uncomplicated *falciparum* malaria cases acquired in a chemoresistance area, mefloquine, halo fantrine, sulfadoxine-pyrimethamine or oral quinine is selected, depending on the observed chemoprophylaxis, the contra-indications and the suspicion of chemoresistance type.

Whatever the provenance area, *P. falciparum* in a patient with one or several serious symptoms or possibly profuse vomiting is treated by intravenous quinine, associated with tetracycline if the patient comes from an area known for a low quinine sensitivity of this species.

The spectrum of *falciparum* malaria treatment has recently broadened to include new drugs such as artemisinin, artemether or atovaquone/proguanil, the latter being as yet unauthorized in France.

**Key-words:** Imported malaria - Chemoprophylaxis - Treatment - Travel Medicine

**Résumé :**

Pour prescrire une chimioprophylaxie à un voyageur se rendant dans un pays d'endémie palustre ou pour traiter un paludisme d'importation, le médecin français dispose de plusieurs médicaments antipaludiques. Il doit connaître leurs contre-indications, qui sont liées à l'âge ou au terrain de la personne conseillée ou soignée, et leurs indications, essentiellement dépendantes de la présence ou non de *Plasmodium falciparum* dans la région visitée et de l'état de sa chimiosensibilité.

En prévention, la chloroquine peut être prescrite seule pour les régions où *P. falciparum* est absent ou non résistant à cette molécule ; ailleurs, le choix entre chloroquine-proguanil ou méfloquine sera fonction de la prévalence et du niveau connus de la chimiorésistance de cette espèce plasmodiale. En traitement, la seule indication de la chloroquine reste le paludisme à *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae*, ou celui qui serait dû à un *P. falciparum* contracté dans l'un des rares pays où il reste encore chloroquino-sensible.

En cas d'infection à *P. falciparum* acquise en région de chimiorésistance mais sans signe clinique de gravité, le choix se portera sur la méfloquine, l'halofantrine, la sulfadoxine-pyriméthamine ou la quinine orale, selon la chimioprophylaxie suivie, les contre-indications à tel ou tel produit, la nature attendue de la chimiorésistance.

Quelle que soit la provenance du malade, un paludisme à *P. falciparum* avec un ou plusieurs signes de gravité ou vomissements importants relève d'un traitement par la quinine en perfusion, éventuellement associée à une tétracycline si le patient provient d'une zone de sensibilité diminuée à la quinine.

L'arsenal du traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* chimiorésistant s'est enrichi récemment de nouveaux antipaludiques comme l'artémisinine, l'artémether, ou de nouvelles associations (ex. : atovaquone-proguanil), tous encore dépourvus d'AMM en France.

**Mots-clés :** Paludisme d'importation - Chimioprévention - Traitement - Médecine des voyages - Prophylaxie

## Introduction

Le thème que nous développerons sera celui de l'usage des médicaments antipaludiques pour la prévention du paludisme du voyageur et pour le traitement du paludisme d'importation en France.

Un distinguo s'impose d'emblée entre ces deux types d'indications : alors que les antipaludiques ne sont qu'un des moyens de la prévention du paludisme et que leurs rapports avantages-inconvénients doivent être soigneusement pesés pour chaque voyageur, ils restent l'arme thérapeutique indispensable à utiliser en urgence pour le traitement curatif du paludisme.

Quelle que soit l'indication, préventive ou curative, le premier problème qui se pose au médecin est celui de l'antipaludique à utiliser, car il n'existe pas de règles strictes permettant de se déterminer sans hésitation à ce sujet dans toutes les situations. Nous proposons des éléments de réflexion qui nous paraissent logiques, en sachant qu'une prochaine conférence sur la prévention et le traitement du paludisme, qui aura lieu en France au début de 1999, apportera sans doute d'autres précisions. Une fois que le médicament aura été choisi, sa prescription ou son administration seront simples en se référant aux informations maintenant très précises qui sont fournies par le dictionnaire des spécialités ou par les laboratoires producteurs, et que peuvent aussi diffuser les spécialistes de la médecine tropicale.

Pour le voyageur ou le malade, le problème est différent. Le bon usage des médicaments antipaludiques consiste pour lui à en respecter exactement la prescription, en sachant qu'il revient au médecin de dépister préalablement les contre-indications de tel ou tel produit, d'envisager les conséquences possibles des associations médicamenteuses, de bien informer le patient des dates de début et de fin du traitement, de la posologie quotidienne, des modalités exactes de la prise médicamenteuse, de prescrire les mesures thérapeutiques ou préventives d'accompagnement qui s'imposent, de surveiller l'efficacité et la tolérance de l'ensemble des prescriptions. Nous n'envisagerons pas ces aspects de la question, ayant préféré traiter du problème majeur du choix de l'antipaludique.

## Les médicaments disponibles

### La quinine

Alcaloïde du quinquina, c'est à la fois le plus ancien et le plus précieux des antipaludiques pour le traitement du paludisme grave par voie de perfusion intraveineuse. Sa forme injectable est spécialisée en France sous le nom de Quinimax<sup>®</sup> (ensemble d'alcaloïdes du quinquina) ; le Quinoforme<sup>®</sup> n'est plus distribué sur notre territoire. Des formes orales de quinine sont disponibles en France : Quinimax<sup>®</sup>, Quinine Lafran<sup>®</sup>. Elles peuvent être utilisées, accessoirement, pour le traitement du paludisme bénin, ou au décours du traitement d'un paludisme grave par la quinine intraveineuse, quand le passage à la voie orale est redevenu possible ; leur usage en chimioprévention du paludisme a été abandonné.

### Les amino-4-quinoléines (A-4-Q)

Le sulfate de chloroquine, commercialisé dans notre pays sous le nom de Nivaquine<sup>®</sup> (comprimés à 100 ou 300 mg, sirop, solution injectable) est utilisé de façon isolée sous sa forme orale pour la prévention du paludisme à *Plasmodium vivax* ou pour la prévention du paludisme à *P. falciparum* sensible aux A-4-Q. La chloroquine est prescrite en association avec le proguanil en cas de sensibilité diminuée à cette famille. La forme sirop est destinée à la chimioprophylaxie des tout petits. La forme injectable de chloroquine, dont l'indication est le traitement du paludisme chloroquinosensible, n'est pas employée en France.

Le sulfate d'amodiaquine, encore disponible sous forme de comprimés, est abandonné en chimioprophylaxie en raison de sa toxicité. L'amodiaquine reste commercialisée en France pour le traitement curatif, avec les mêmes indications que celles de la chloroquine, mais sa toxicité potentielle fait qu'on ne l'y utilise plus. En cas de sensibilité diminuée aux A-4-Q, l'efficacité de l'amodiaquine est généralement un peu supérieure à celle de la chloroquine.

### Les amino-alcools

La méfloquine (Lariam<sup>®</sup>) est un antipaludique oral utilisé pour la prévention ou le traitement du paludisme à *P. falciparum* lorsqu'on craint une résistance élevée aux A-4-Q et possiblement résistant à d'autres antimalariques, tels que l'association sulfadoxine-pyriméthamine (en Asie du Sud-est, en Afrique centrale et de l'Est, en Amazonie). La résistance à la méfloquine elle-même est peu répandue et limitée à quelques zones du Sud-est asiatique ; les souches ouest africaines et amazoniennes de *P. falciparum* peuvent présenter une sensibilité diminuée à ce produit. En traitement curatif, la méfloquine est réservée au traitement des formes non graves du paludisme ou au relais d'un traitement initial par la quinine en perfusion I.V. dans le paludisme grave.

L'halofantrine (Halfan<sup>®</sup>) n'est utilisée qu'en traitement curatif, avec les mêmes indications que celles de la méfloquine. Il peut exister des résistances croisées entre ces deux amino-alcools.

### Les antifoliniques

Le proguanil, commercialisé sous le nom de Paludrine<sup>®</sup>, est un biguanide utilisé en association avec la chloroquine pour la prévention du paludisme à *P. falciparum* dans les pays où la prévalence et le degré des chimiorésistances restent modérés.

La pyriméthamine (Malocide<sup>®</sup>, disponible en France ; Daraprim<sup>®</sup>, non distribué en France) a été préconisée à une certaine époque en chimioprophylaxie. On n'utilise plus cette molécule isolément mais en association avec la sulfadoxine et uniquement en traitement curatif.

L'association sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar<sup>®</sup>) est utilisée pour le traitement du paludisme à *P. falciparum*, à condition qu'il ait été contracté hors d'une zone de multi-résistance (notamment l'Asie du Sud-est, l'Amazonie et l'Afrique de l'Est). Il en existe deux présentations, orale et injectable par voie intramusculaire. Ce produit a l'avantage de s'administrer en prise ou injection uniques. Une association voisine, qui n'est pas disponible en France, existe à l'étranger : dapsone + pyriméthamine (Maloprim<sup>®</sup>).

### Les dérivés de l'artémisinine

L'artémisinine orale est largement employée en Extrême-Orient pour le traitement curatif du paludisme bénin à *P. falciparum* ou *P. vivax*. Un dérivé injectable connaît une diffusion importante en Asie ou en Afrique, l'artéméter (Paluther<sup>®</sup>). L'artéméter, qui n'a pas d'AMM en France mais est délivré en milieu hospitalier grâce à l'ATU nominative, n'est utilisable qu'en traitement curatif. Il vient enrichir l'arsenal thérapeutique vis-à-vis de l'infection à *P. falciparum*.

### Les antibiotiques

Pour la prévention du paludisme multirésistant, notamment en cas de résistance redoutée à la méfloquine ou de contre-indication de ce produit, on peut recourir à la doxycycline (nombreuses spécialités), qui ne nécessite qu'une prise quotidienne. En cas de sensibilité diminuée à la quinine, la tétracycline peut lui être associée pour le traitement du paludisme grave, dans le but d'obtenir un effet synergique. Quelques autres antibiotiques ont une certaine efficacité antipaludique (plus ou moins forte) : macrolides, clindamycine. L'usage d'aucun d'eux ne s'est établi en France ni pour la prévention, ni pour le traitement.

## La primaquine

La primaquine est une amino-8-quinoléine qui, à la différence de toutes les molécules précédentes qui sont toutes schizonticides, n'a pas d'action sur les formes asexuées intra-érythrocytaires des *Plasmodium* mais uniquement sur les hypnozoïtes de *P. vivax* et *P. ovale* et sur les gamétocytes de toutes les espèces plasmodiales. La primaquine, non distribuée en France, est indiquée pour la prévention des rechutes du paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale*.

Telles sont les molécules disponibles. S'il n'y a pas d'autres molécules d'usage reconnu à signaler pour la chimioprophylaxie, plusieurs autres ressources thérapeutiques ont été ou sont proposées, ou sont à l'étude, pour le traitement curatif : la pyronaridine, l'association atovaquone-proguanil (Malarone®), le co-artémether (artémether + benflumétol), la sulfadoxine-pyriméthamine-méfloquine (Fansimef®), les traitements séquentiels artémisinine-méfloquine, quinine-clindamycine, chloroquine-primaquine, quinine-primaquine, quinine-doxycycline-primaquine...

Chez la femme enceinte, le choix de l'antipaludique sera limité à la chloroquine, à l'association chloroquine-proguanil et à la quinine.

## De leur bon usage en prévention

La prescription d'une chimioprophylaxie ne doit pas tenir compte uniquement du pays de destination, mais aussi d'un certain nombre de facteurs qui relèvent surtout des particularités du voyage : période, région exacte visitée, déplacements - notamment en zone rurale -, modalités d'hébergement, durée du séjour. On prendra en compte pour cette prescription les réalités suivantes : la transmission du paludisme n'est pas forcément homogène dans tout le pays de destination ; le risque peut être limité à certaines périodes de l'année, à certaines altitudes ; la transmission du paludisme est surtout nocturne ; elle est plus forte en zone rurale qu'urbaine, et peut même être absente des zones urbaines dans certaines zones géographiques ; des conditions de confort nocturne (hébergement en hôtel moderne avec chambre climatisée) diminuent considérablement le risque. De toute façon, la chimioprophylaxie ne constitue qu'un des moyens de prévention. On peut même considérer qu'elle n'est qu'un moyen de prévention de seconde ligne, venant après la prévention des piqûres nocturnes d'anophèles par des procédés chimiques (insecticides, répulsifs) ou mécaniques (moustiquaires imprégnées d'insecticides). S'il est admis que pour les séjours de courte durée avec véritable exposition, la prescription de la chimioprophylaxie doit être quasi systématique, il n'existe pas de véritable consensus pour les séjours prolongés où la priorité est donnée aux mesures anti-moustiques. En France, on fixe à 3 mois la frontière entre courts et longs séjours ; l'OMS la fixe à un mois. Des séjours brefs mais souvent répétés doivent être assimilés à de longs séjours.

Une fois prise la décision de prescrire la chimioprophylaxie, le schéma prophylactique dépend du pays visité et des particularités d'âge ou de santé des voyageurs. On suivra en France les recommandations du Conseil supérieur d'hygiène, régulièrement actualisées. Elles diffèrent peu des recommandations internationales, sauf en ce

qui concerne l'Afrique occidentale où nous préférons l'association chloroquine-proguanil à la méfloquine. La prescription de méfloquine, dans les zones 3 de chimiorésistance (classification française) ne peut se faire qu'après l'identification scrupuleuse des contre-indications : enfant de moins de 15 kg, femme enceinte ou allaitant, antécédents de convulsions, antécédents ou terrain psychiatrique, prise de bêtabloquants, mauvaise tolérance antérieure du produit. En cas de contre-indication, l'alternative consiste soit à choisir la solution immédiatement inférieure en terme d'efficacité (chloroquine + proguanil), soit à prescrire (s'il n'y a pas aussi de ce côté une contre-indication) de la doxycycline. Cette molécule est proposée par ailleurs pour la chimioprophylaxie dans des zones à haut risque de résistance à la méfloquine (frontières thaïlando-birmane ou thaïlando-khmère).

On expliquera au voyageur :

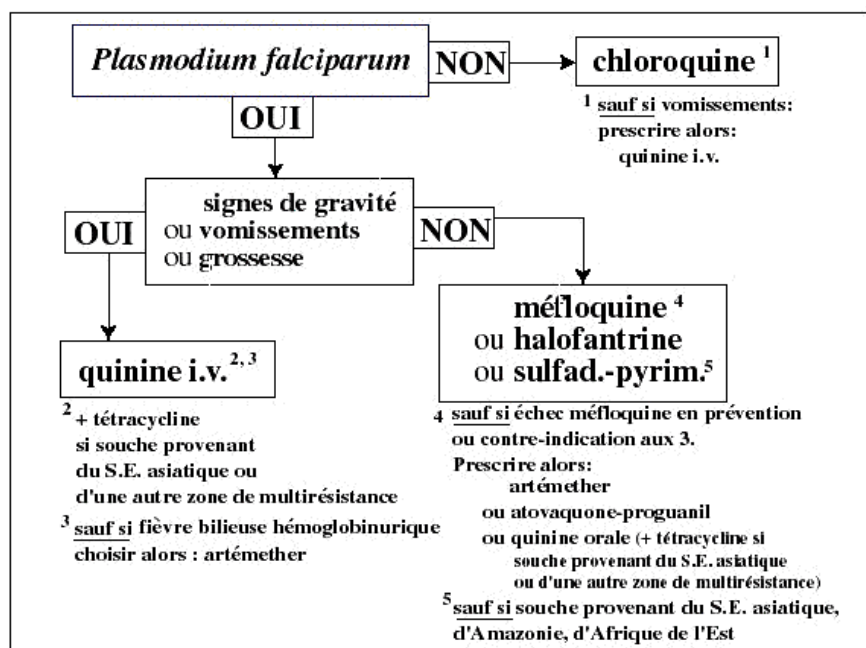
- que la chimioprophylaxie prescrite n'est plus l'arme absolue de la prévention, car aucune chimioprophylaxie n'est maintenant efficace à 100 %. De nos jours, la prévention du paludisme repose, avec un risque résiduel bien plus faible, sur la dualité lutte antimoustiques-chimioprophylaxie (voir plus haut) ;
- que la chimioprophylaxie ne peut jouer son rôle qu'à condition de respecter les détails de sa prescription : date de début (pouvant précéder le départ), rythmicité des prises, durée de prise (prolongée pendant 3 à 4 semaines après le retour) ;
- que si l'on doit toujours penser à la possibilité d'une crise de paludisme chez un sujet fébrile qui revient d'un séjour tropical, quelles que soient les mesures préventives prises, les paludismes d'importation surviennent presque toujours chez les voyageurs qui ont été mal informés sur leur nature ou négligents dans leur exécution.

## De leur bon usage en traitement curatif

Le traitement du paludisme est une urgence médicale.

Figure 1.

Traitement curatif du paludisme. Algorithme pour le choix de l'antipaludique.  
Therapeutic treatment of malaria. Algorithm for the choice of antimalarial drug.



La quinine en perfusion I.V. reste le médicament du paludisme grave ou du paludisme avec vomissements (sauf dans le cas

de la fièvre bilieuse hémoglobinurique). Les doses de charge en début de traitement sont réservées aux formes les plus sévères du paludisme à *P. falciparum*, en restant toutefois très attentif aux possibilités d'épuration rénale du patient.

Dans les autres situations, la question qui se pose est celle du choix du médicament à administrer par voie orale.

S'il s'agit d'un paludisme à *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae*, ce choix se porte sans équivoque sur la chloroquine, sauf, bien sûr, en cas de vomissements qui imposeraient l'administration de quinine en perfusion intra-veineuse.

S'il s'agit d'un paludisme à *P. falciparum*, situation de loin la plus fréquente en France, ou en cas de doute sur l'espèce plasmodiale, la chloroquine ne peut être le produit retenu, puisque la quasi-totalité des paludismes à *P. falciparum* observés en France proviennent de zones où existent des foyers de chloroquinorésistance.

Dans le cas, très rare, où l'interrogatoire laisse suspecter un échec de la méfloquine en prévention, et donc une résistance possible à ce produit, la quinine sera choisie, en association à une tétracycline si le paludisme a été contracté en Asie du sud-est. L'existence de résistances croisées possibles vis-à-vis de la méfloquine et de la quinine, pourrait justifier aussi cette association quinine-tétracycline, quelle que soit l'origine géographique de la souche résistante à la méfloquine. Le cas du paludisme survenant malgré une prophylaxie à la méfloquine pourrait aussi conduire à l'indication, si elles étaient disponibles, de molécules telles que l'artémether ou l'association atovaquone-proguanil. La résistance à la méfloquine laissant suspecter une multi-résistance, on hésitera à prescrire l'association sulfadoxine-pyriméthamine, dont l'échec, cependant, ne serait pas certain. Quinine + tétracycline, artémether ou atovaquone-proguanil devront aussi être choisis si le paludisme à *P. falciparum* a été contracté, quelle qu'ait été la chimioprophylaxie ou, en son absence, dans une région de haute résistance à la méfloquine (ex. : frontières thaïlando-khmère ou thaïlando-birmanne).

S'il n'y a pas suspicion de résistance à la méfloquine, trois choix thérapeutiques s'avèrent possibles : méfloquine, halofantrine ou sulfadoxine-pyriméthamine, en donnant sans doute la priorité à l'une des deux premières si le paludisme a été contracté dans une zone de multirésistance (zone 3 de la classification française). Leur prescription n'est possible qu'en cas d'absence de contre-indications. La liste soigneuse de ces contre-indications aura été préalablement dressée et leur recherche sera minutieuse. Cela est très important, pour la méfloquine en cas d'antécédents neuropsychiques et pour l'halofantrine en raison de sa toxicité cardiaque potentielle. La sulfadoxine-pyriméthamine s'administre en prise unique, la méfloquine en cure d'un jour, ainsi que l'halofantrine. Pour cette dernière, il est demandé d'en prescrire chez le sujet non

immun une deuxième cure une semaine plus tard ; cependant l'allongement iatrogène de l'espace QT étant majoré lors de cette deuxième cure, la prescription d'une dose réduite (demi-dose ?) paraît logique, sans qu'aucun accord n'existe encore à ce sujet.

Dans le cas particulier du paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale*, se posera le problème du traitement dit "radical" du paludisme par l'usage d'une molécule active sur les hypnozoïtes. En pratique, une seule molécule est actuellement disponible vis-à-vis de ces formes parasitaires : la primaquine. Elle ne sera prescrite qu'après élimination de ses contre-indications, notamment d'un déficit en G6PD qui ne peut être évalué que quelques semaines après l'épisode hémolytique palustre. Pour des raisons de responsabilité, c'est aux pharmacies hospitalières qu'il revient de la mettre officiellement à la disposition des utilisateurs. Cependant, il n'est pas habituel de poser, en France, l'indication de la primaquine dès le premier accès de paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale*.

Un cas de figure reste à envisager, celui du "traitement de réserve" à mettre entre les mains des voyageurs qui ne pourraient recourir à un avis médical pendant le voyage. Ce traitement de réserve a fait l'objet d'une table ronde au cours de la 2ème Journée française de médecine des voyages en 1996. Le débat avait soulevé plus d'interrogations qu'il n'avait apporté de réponses. Aucune nouveauté n'est intervenue depuis. En raison de sa toxicité cardiaque, l'halofantrine n'a plus la faveur des prescripteurs. La méfloquine, la sulfadoxine-pyriméthamine, la quinine orale sont des choix possibles, pour lesquels on devra tenir compte de l'éventuelle chimioprophylaxie utilisée, du risque de résistance des *Plasmodium* dans le pays visité, des contre-indications propres à chacun des antipaludiques. Le traitement de réserve n'étant qu'un pis aller, priorité absolue sera donnée à la prévention du paludisme et à l'information sur les ressources sanitaires locales.

## Références bibliographiques

1. Recommandations sanitaires pour les voyageurs. *BEH* (Paris), 1998, **21**, 85-91.
2. Centre National de Référence pour les Maladies d'Importation. - Paludisme en France métropolitaine en 1997. *Bulletin*, 1998, **14**, 1-113.
3. Le traitement de réserve du paludisme : le pour et le contre. Table ronde de la 2ème Journée française de Médecine des Voyages. *Bull Soc Path Ex*, 1998, **90**, 263-265.
4. Paludisme (monographie). *La Revue du Praticien*, 1998, **48**, 251-297.
5. *Voyages Internationaux et Santé. Vaccinations exigées et conseils d'hygiène*. Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 1998, 112 p.