

Infestation paludique collective à l'occasion d'une mission humanitaire en Afrique de l'ouest.

J. M. Philippe (1, 2), L. Caumon (2), M. Chouaki (2), S. Dufraise (2), H. Rimeize (2), F. Monchard (2), T. Cueto (2), J. Beytout (3) & P. Delort (2)

(1) Consultation de médecine des voyages et de vaccinations internationales, Centre hospitalier Henri Mondor, 15000 Aurillac, France.

(2) Département de médecine d'urgence, Centre hospitalier Henri Mondor d'Aurillac, France.

(3) Service de maladies infectieuses et tropicales, Centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand, France.

Manuscrit n°2361. "Clinique". Reçu le 1er octobre 2001. Accepté le 13 février 2002.

Summary: Collective malaria during a humanitarian mission in West Africa.

Four truck drivers involved in a humanitarian mission across the Sahara towards Mali fell ill 15 days after their return. Plasmodium falciparum malaria (thankfully, non pernicious) was diagnosed with 3 to 4 days delay. The four drivers had been treated with chloroquine and proguanil but the dosage may have been insufficient with regard to their body weight (average weight = 110 kg).

These 4 travellers had all slept outside (in Tintane, near Kiffa in Mauritania), without any anti-vectorial protection, whereas their other 8 companions (none of whom caught malaria) had slept in their vehicles. The evolution of the 4 cases was favourable despite the difficulties involved in urgently obtaining sufficient amounts of quinine for treatment. How can these cases be explained in relation to prophylactic treatment of associated chloroquine and proguanil?

One explanation might be resistance of the P. falciparum strain. We were unable to study this possibility. The high incidence and similitude of cases points towards a hypothesis of resistance both to proguanil and chloroquine. Resistance to chloroquine, as has been formally ascertained in Mauritania, reinforces such a conviction. And yet prophylaxis does not prevent pernicious malaria. This clinical form of the disease, with P. falciparum primo-invasion occurring under rigorous chemoprophylaxis is characteristic of a partially resistant strain. The most reasonable explanation besides "chance" is that we are dealing here with a partially resistant strain of Plasmodium falciparum which is thus also partially sensitive to - in this case highly effective - therapeutic treatment. Indeed, chloroquine-resistant strains are more sensitive to mefloquine and halofantrine.

Another explanation might be under-dosage of Savarine® with relation to the body weight of these 4 patients. We should be aware of adapting more rigorously the posology of prescribed prophylaxis. But above all, this outbreak should remind us that we should recommend to travellers and drivers planning a trip to Sub-Saharan Africa to take with them anti-vectorial protective gear. Finally, the observation of these cases indicates once more the difficulty in France of establishing a proper diagnosis in face of malaria. Health personnel must systematically call to mind malaria in face of thrombopenia or fever following a sojourn in an endemic area even when chemoprophylaxis has been correctly followed.

Résumé:

Quatre chauffeurs de camion, en expédition humanitaire transsaharienne destinée au Mali, ont présenté, à leur retour en France, un paludisme dû à Plasmodium falciparum (heureusement non pernicious) dont le diagnostic n'a été porté qu'avec 3 à 4 jours de retard. Ces quatre voyageurs étaient sous chloroquine et proguanil, mais ils ont tous les quatre passé une nuit à la belle étoile, sans aucune protection antivectorielle, alors que leurs huit compagnons (tous épargnés par le paludisme) dormaient dans leurs véhicules. L'évolution de ces 4 cas a été favorable. Comment expliquer ces cas de paludisme survenus sous l'association chloroquine et proguanil?

• Par la résistance de la souche de P. falciparum? Celle-ci n'a pu être étudiée. La forte incidence et la simultanéité des cas rendent probable l'hypothèse d'une résistance partielle, à la fois au proguanil et à la chloroquine, d'autant plus que l'efficacité du traitement curatif entrepris a été importante. En effet, les souches chloroquinorésistantes sont plus sensibles à la méfloquine et à l'halofantrine.

• Par le sous-dosage de la Savarine®, eu égard au poids de ces 4 patients plutôt corpulents (poids moyen: 110 kg)? Il nous faudrait adapter plus rigoureusement au poids la posologie des chimioprophylaxies prescrites. Mais surtout cette "épidémie" nous rappelle qu'il faut absolument recommander une protection antivectorielle à nos voyageurs et routards qui se rendent en Afrique sub-saharienne. Enfin, cette observation montre une fois de plus la difficulté d'établir dans notre pays le diagnostic de paludisme, qu'il faut toujours évoquer devant une thrombopénie ou un tableau fébrile au retour d'un séjour en zone d'endémie, même si une chimioprophylaxie a été correctement prise.

imported malaria
Plasmodium falciparum
resistance
chloroquine
proguanil
travel medicine
Mauritania
Sub-Saharan Africa

paludisme d'importation
Plasmodium falciparum
résistance
chloroquine
proguanil
médecine des voyages
Mauritanie
Afrique intertropicale

Les faits

Cas 1 - 12.11.2000

Fébrile depuis 3 jours, Monsieur Be, 43 ans, chauffeur routier sans antécédents médicaux majeurs, se présente au service d'accueil des urgences du CHRU de Clermont-Ferrand, à 16 h, pour malaise avec asthénie, fièvre à 40°C, frissons et toux sèche quinteuse. Ayant participé à un convoi humanitaire via le Maroc et la Mauritanie, il a séjourné du 1er au 28 octobre au Mali, sous chimioprophylaxie par l'association chloroquine/proguanil (Savarine®) prescrite selon les modalités habituelles. L'observance de cette chimioprophylaxie, encore en cours dans le cadre des 4 semaines suivant le retour, a été stricte. Sur le plan biologique, on note: leucopénie (2.860 giga/l), thrombopénie (60 giga/l), hémoglobine à 11g/dl, cytolysse hépatique modérée, CRP à 92 mg/l, le cholestérol n'est pas dosé. La recherche de l'antigène HPR2 est positive (ICT malaria P.F. Amrad®) et la goutte épaisse ainsi que le frottis permettent de mettre en évidence de très rares éléments pouvant correspondre à des trophozoïtes altérés, mais ne permettent pas de poser un diagnostic formel. Ce patient est hospitalisé et traité par l'halofantrine (Halfan®), à raison de 750 mg en trois prises espacées de 6 heures. L'évolution est favorable. Il présentera, au cours du suivi, une pneumopathie atypique.

Cas 2 - 13.11.2000

Monsieur F, chauffeur routier, 42 ans, tabagique, mais sans antécédents médicaux notables, se présente au service d'accueil des urgences du centre hospitalier d'Aurillac le 13 novembre, à 13 h 30, pour fièvre et altération de l'état général. Les premiers signes sont apparus le 07.11.2000, sous la forme d'un syndrome pseudo-grippal pour lequel il a consulté successivement deux médecins généralistes. Le dernier a prescrit un certain nombre d'examen biologiques qui sont en cours. Monsieur F a effectué un séjour du 1er au 28 octobre au Mali, en compagnie et dans les mêmes circonstances que Monsieur Be. Il a pris très régulièrement lui aussi de la Savarine®. Son état général est très altéré, associant fièvre (39°C), sueurs abondantes et perte de poids de plus de 6kg en 5 jours. Il n'est cliniquement pas détecté de splénomégalie. Les premiers examens biologiques montrent une thrombopénie modérée (93 giga/l) sans anémie ni leucopénie, une cytolysse hépatique modérée et une CRP à 31,6mg/l, le cholestérol n'est pas dosé. Le frottis sanguin permet d'identifier des trophozoïtes de *Plasmodium falciparum* (parasitémie: 0,1 %). Admis en réanimation pour surveillance, le patient reçoit un traitement par quinine IV (Quinimax®), 600 mg toutes les huit heures pendant 24 heures. Il est transféré le lendemain en médecine polyvalente et traité par quinine *per os* pendant sept jours.

Monsieur F est au courant de l'hospitalisation de son compagnon de voyage au CHU de Clermont-Ferrand et en fait part à l'équipe médicale d'Aurillac. Un contact téléphonique est alors établi entre l'équipe des urgences d'Aurillac et l'équipe d'inféctiologie de Clermont-Ferrand. Par ailleurs, tous les participants au convoi humanitaire à destination du Mali (12 personnes dont 3 femmes) sont contactés. Deux d'entre eux semblent présenter des signes cliniques compatibles avec un paludisme. Il s'agit de Monsieur Bi et de Monsieur T. Ils sont priés de se présenter le plus rapidement possible aux urgences du CH d'Aurillac.

Cas 3 - 13.11.2000

Monsieur Bi, chauffeur routier de 61 ans, vient le jour même. Il présente un état pseudo-grippal depuis 48h, avec altération modérée de l'état général, sueurs abondantes et état sub-fébrile. Il n'existe pas de splénomégalie. Il affirme avoir pris et prendre très régulièrement sa Savarine®. Le bilan biologique montre des plaquettes à 188 giga/l, sans leucopénie ni anémie. La CRP est à 17mg/l, le cholestérol n'est pas dosé. Il n'est pas mis en évidence de parasite ni au frottis, ni à la goutte épaisse. La recherche de l'antigène HPR2 n'est pas faite. Compte tenu du contexte et du tableau clinique, un traitement par quinine IV (600 mg toutes les huit heures pendant 24 heures et relais *per os* pendant sept jours) est entrepris. Le patient est hospitalisé en soins intensifs pour surveillance. Les suites sont simples.

Cas 4 - 14.11.2000

Monsieur T, 40 ans, chauffeur routier, en déplacement au volant de son camion, ne peut se présenter aux urgences du CH d'Aurillac que le lendemain, en mauvais état général, avec une perte de poids d'environ 6 kg, des accès fébriles et des sueurs abondantes. Il n'est pas constaté de splénomégalie. Il a consulté, durant les 72 dernières heures, deux médecins qui l'ont traité pour une grippe. La température est de

38°C. Son bilan biologique montre une thrombopénie modérée à 109 giga/l, sans anémie ni leucopénie, une cytolysse hépatique modérée, une CRP à 175 mg/l, le cholestérol n'est pas dosé. Le frottis sanguin permet de mettre en évidence un trophozoïte de *P. falciparum* pour 200 hématies.

Un traitement par la quinine *per os* est institué (600 mg toutes les huit heures). On note un épisode d'hypotension artérielle spontanément résolutif après la prise de quinine (90 mmHg de systolique). La quinine est alors abandonnée au profit de la méfloquine. Soixante-douze heures après l'admission de ce patient, on constate la constitution, au niveau de la ponction veineuse réalisée pour prélèvement, d'un phlegmon du dos de la main gauche nécessitant un drainage chirurgical. Monsieur T quitte finalement l'hôpital le 20.11.2000.

Discussion

Le départ du voyage auquel ont participé ces quatre patients a eu lieu le 1^{er} octobre 2000 avec une arrivée le 24 octobre à Bougouni (Mali). Les piqûres infectantes ont vraisemblablement été reçues dans la nuit du 19 au 20 octobre à Tintane (près de Kiffa en Mauritanie). L'hypothèse d'une contamination collective par un même anophèle est plausible, compte tenu de la simultanéité des accès, mais il aurait fallu, pour la prouver, un typage des souches plasmodiales. À Tintane, il existait un facteur de risque: pluies récentes et présence de flaques d'eau. De plus, des cas de paludisme avaient été signalés aux membres du convoi, la nuit précédente, à Guerou (Mauritanie), ce qui ne les a pas inquiétés outre mesure car ils faisaient confiance à l'efficacité de leur chimioprophylaxie. Les quatre hommes impaludés ont dormi à l'air libre, sous une bâche, sans protections particulières contre les piqûres de moustiques (ni répulsifs, ni moustiquaires), alors que tous les autres membres du groupe, qui n'ont pas été infectés, passaient la nuit dans les camions.

Tous les participants ont pris une chimioprophylaxie par chloroquine et proguanil selon les modalités posologiques habituelles, avec une observance qui est affirmée comme bonne par les utilisateurs, mais qui n'a pas été contrôlée par un dosage des antipaludiques. Deux questions se posent devant ces quatre échecs de la prophylaxie: s'agit-il d'une souche de *P. falciparum* résistante à l'association chloroquine/proguanil, ou bien s'agit-il d'un échec de la prophylaxie en raison d'une posologie insuffisante compte tenu du poids des patients concernés? Ces poids s'échelonnaient en effet entre 110 et 130 kg, avec une moyenne de 120 kg, soit le double du poids théorique servant à déterminer, chez l'adulte, la posologie d'un antimalarique pris à titre prophylactique.

Le groupement des cas est en faveur d'une résistance à la fois au proguanil et à la chloroquine. Celle-ci est formellement établie en Mauritanie (3, 4) et, il y a deux ans, une jeune Aurillacoise, interne en médecine (pesant 65 kg) a été victime d'un accès dû à *P. falciparum* au décours d'un séjour en Mauritanie et au Mali, alors qu'elle prenait consciencieusement une chimioprophylaxie par la Savarine®. Les études du génome de *P. falciparum* confirment du reste la migration d'est en ouest des souches chloroquinorésistantes (Asie du Sud-Est, Indes, Afrique de l'Est, Afrique de l'Ouest) (5). La bi-résistance (chloroquine et proguanil) varie selon le pays. Dans les zones de paludisme saisonnier, elle est en général faible (< 10 % au Mali) (6). Une étude récente (3), sur les souches de *P. falciparum* identifiées parmi les paludismes d'importation en France depuis le continent africain, montre une augmentation significative des résistances au cycloguanil en deux ans (1995 à 1997). La prévention antipalustre par chloroquine et proguanil, qui reste encore à ce jour une attitude raisonnable, pourrait être remise en question dans un futur proche (3).

L'examen des observations (tableau I) met en évidence trois points intéressants: une durée d'incubation moyenne de 21 jours, similaire dans les quatre cas, alors que cette durée est habituellement inférieure à 14 jours en l'absence de chimioprophylaxie, une parasitémie faible, voire indétectable, et une absence de signe de gravité. Les deux premiers points sont caractéristiques des paludismes de primo-invasion survenant sous une chimioprophylaxie prise très régulièrement face à des souches partiellement résistantes, donc partiellement sensibles. Le troisième le serait aussi (7). Mais il faut quand même noter qu'au moins six cas d'accès perniciose mortels ont pu être observés en France chez des sujets ayant pris correctement une chimioprophylaxie par la chloroquine. Nos patients ont eu aussi, sans nul doute, pas mal de chance.

Tableau I.

Temps d'incubation, parasitémie et gravité des cas de paludisme rapportés.
Incubation period, parasitaemia and seriousness of reported malaria cases.

observation	incubation (en jours)	parasitémie *	gravité
1	21	très faible à J3	0
2	19	0,1% à J6	0
3	23	0 à J2	0
4	22	0,5% à J4	0

* J0 = apparition de la fièvre

Ces observations démontrent enfin l'intérêt de rechercher systématiquement, lors de la prise en charge de cas de paludisme d'importation, la notion de voyage en groupe pour pouvoir éventuellement détecter d'autres cas. Il est vraisemblable que, sans cette démarche, les paludismes de Monsieur Bi et de Monsieur T n'auraient été diagnostiqués que beaucoup plus tardivement. Il faut souligner à ce sujet la difficulté qu'ont les généralistes à prendre en compte le diagnostic de paludisme dans notre pays. Trois des patients impaludés avaient consulté initialement un, voire deux médecins, sans que la possibilité de ce diagnostic ne soit avancée. On ne saurait donc trop insister sur la nécessité d'évoquer systématiquement un paludisme et surtout de prendre les moyens d'en faire rapidement le diagnostic devant un tableau fébrile ou une thrombopénie chez tout patient de retour d'une zone d'endémie, même si ce dernier assure avoir suivi correctement une chimioprophylaxie apparemment adaptée (1).

Il aurait été intéressant de caractériser la souche de *Plasmodium* responsable de ces quatre cas d'infection groupés. Malheureusement, cela n'a pas été fait, bien qu'il suffise aujourd'hui, pour réaliser ce type d'étude, d'une goutte de sang sur papier filtre ou d'un tube "récupéré" après stockage. Il aurait été également intéressant de pratiquer un examen sérologique pour confirmer *a posteriori* un diagnostic basé uniquement sur l'efficacité d'une thérapeutique spécifique dans le cas n° 3.

Malgré quelques difficultés à se procurer certains antipaludiques et des choix thérapeutiques discutables (2), la prise en charge de ces quatre cas a été satisfaisante et il n'y a pas eu de complication.

Conclusion

Ces quatre cas de paludisme apparus sous prophylaxie par l'association chloroquine/proguanil posent en premier lieu la question de l'adaptation de la posologie de la chimioprophylaxie antipalustre au poids du sujet, en particulier quand ce poids est égal ou supérieur à 100 kg. Chez les enfants, la posologie des antipaludéens, en préventif comme en curatif, est proportionnelle à leur poids. Par contre, chez l'adulte et au-delà de 50kg, aucune adaptation n'est proposée. Ne faudrait-il pas revoir cette position ?

Par ailleurs, ces observations démontrent une fois de plus la difficulté qu'ont toujours les généralistes à évoquer le diagnostic de paludisme dans les pays hors zone d'endémie, comme la France, malgré des mises en garde régulières et répétées depuis de nombreuses années, et un certain nombre d'accidents qui ont défrayé la chronique. Un recours plus systématique à des tests sanguins rapides, basés sur la recherche d'un antigène circulant, devrait être encouragé pour pallier les difficultés d'assurer un diagnostic parasitologique de certitude en cas de faible parasitémie ou de défaillance du microscopiste.

Enfin, la difficulté d'approvisionnement en antipaludéens dans certaines régions, comme ce fut notre cas, devrait inciter les services d'accueil des urgences et les services spécialisés en pathologie infectieuse à se constituer une petite réserve des différents médicaments susceptibles d'être utilisés.

Remerciements

Nous tenons à remercier Messieurs les Professeurs Maxime ARMENGAUD, Michel REY, Jacques LE BRAS pour leur aide précieuse.

Références bibliographiques

1. BOURGEADE A & DELMONT J – Du bon usage des médicaments antipaludiques actuellement disponibles. *Bull Soc Pathol Exot*, 1998, **91**, 493-495.
2. DOUZIEME CONFÉRENCE DE CONSENSUS EN THÉRAPEUTIQUE ANTI-INFECTIEUSE DELA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE – Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium*. HIA Bégin, 94160 Saint-Mandé (14/4/1999). *Méd Mal Infect*, 1999, **29**, suppl. 3, 253s-436s & *Bull Soc Pathol Exot*, 2001, **94**, 215-219.
3. DURAND R, DI PIAZZA JP, LONGUET C, SECARDIN Y, CLAIN J *et al.* – Increased incidence of cycloguanil resistance in malaria cases entering France from Africa, determined as point mutations in the parasites dihydrofolate-reductase genes. *Ann Trop Med Parasitol*, 1999, **93**, 25-30.
4. GASQUET M, DELMONT J, LE BRAS J, DELMAS F, CAPDEGELLE P *et al.* – Chloroquine-resistant *falciparum* malaria in Mauritania. *Lancet*, 1995, **346**, 1556.
5. LE BRAS J – Mécanismes et dynamique des chimiorésistances de *Plasmodium falciparum*. *Bull Soc Pathol Exot*, 1999, **92**, 236-241.
6. LE BRAS J, PRADINES B, DI PIAZZA JP, DURAND R, GODINEAU N, *et al.* – Résistance à la chloroquine et au cycloguanil de *Plasmodium falciparum* chez des patients arrivant en France après un voyage en Afrique sans chimioprophylaxie. *Bull Soc Pathol Exot*, 1998, **91**, 490-492.
7. SANSONETTI PJ, SPINOSI L, DUPONT B, LAPRESLE C & CHARMOT G – Accès palustre à *Plasmodium falciparum* à parasitémie faible ou nulle au retour de région d'endémie de résistance aux amino-4-quinoléines. *Presse Méd*, 1986, **15**, 1264-1266.