

Prophylaxie et traitement du paludisme⁽¹⁾

Informations à l'attention des personnes séjournant pendant une période prolongée dans une zone à endémie palustre.

F. Van Gompel, J. Van den Ende, J. Clerinx et H. Taelman*.

Key-words : Malaria - Prevention - Treatment.

Note de la Rédaction de Tropicultura

Les changements importants survenus ces dernières années en matière de malaria préoccupent beaucoup de personnes qui travaillent en climat tropical. Des avis divergents, voire contradictoires sont exprimés fréquemment, ce qui aggrave l'incertitude des intéressés.

Il a paru utile à la Rédaction de Tropicultura de reproduire cette note rédigée en août 1988 par une équipe de médecins spécialisés attachés à la Clinique de l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers; ce document méritait de bénéficier d'une plus grande diffusion.

A l'heure actuelle, aucune méthode prophylactique ne peut garantir la prévention totale du paludisme. Il existe toutefois des mesures permettant de réduire significativement la survenue d'un accès palustre.

Le risque de développer un accès n'étant plus nul, malgré une prophylaxie bien conduite, il devient dès lors indispensable de fournir des informations claires et précises sur le traitement du paludisme à tout sujet exposé à ce risque.

La conduite à suivre pour toute personne confrontée au problème du paludisme devra donc considérer à la fois l'aspect préventif et curatif de la maladie et fera appel à trois ordres de mesures :

1. Mesures visant à prévenir le contact avec le moustique vecteur du paludisme (anophèle). Ce sont les barrières externes de la prophylaxie.
2. Mesures visant à prévenir l'accès palustre. C'est ce qu'on appelle la chimioprophylaxie anti-paludique.
3. Mesures à appliquer en cas de survenue d'un accès palustre.

1. Mesures préventives externes

Celles-ci consistent en l'élimination totale ou la réduction du contact avec le moustique du paludisme. Il est important de savoir que ce moustique ne bourdonne pas et qu'il pique exclusivement entre le crépuscule et l'aube.

Ne pas constater la présence de moustiques ne signifie pas qu'ils soient absents.

L'élimination de tout contact constitue en soi déjà une mesure efficace et s'avère particulièrement utile chez les jeunes enfants.

On fera usage d'une moustiquaire non trouée et on veillera à en insérer les bords inférieurs sous le matelas, et à en attacher le toit à des montants partant des 4 coins du lit.

On protégera tout bébé se trouvant dans un berceau ou un relax par une moustiquaire.

On occupera une chambre dont les ouvertures seront protégées par un treillis ou de la gaze anti-moustique, ou une chambre à air conditionné avec filtre anti-moustique.

Le soir, en dehors de l'habitation, on portera des vêtements couvrant le mieux possible les diverses parties du corps et on appliquera un produit anti-moustique (Z-stop, Autan, lait anti-moustique, produits à base de diéthyl-N-toluamide) sur les parties découvertes du corps. Cette application devra être répétée toutes les 4 à 6 heures pendant la durée d'exposition aux piqûres de moustiques.

On pourra également faire appel à des insecticides p.ex. du pyrèthre (serpentin ou diffuseur anti-moustique) ou de la deltaméthrine (moustiquaire imprégnée de ce produit).

2. Mesures chimioprophylactiques

Les sujets séjournant pour la première fois en zone d'endémie palustre sont davantage exposés à développer un accès palustre grave, voire mortel. Il est

* Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold. Kronenburgstraat 43, 2000 Antwerpen, tél. 03/238.58.80.

(1) Synonyme : malaria

donc tout particulièrement recommandé à ces sujets de prendre un médicament préventif de l'accès pendant les premières années de leur séjour.

La chimioprophylaxie doit être débutée au cours de la semaine précédant le départ, afin de pouvoir tester la tolérance au produit. Il est essentiel de poursuivre la prise du ou des médicaments pendant le séjour et les 4 semaines suivant le retour en région non-endémique, étant donné que la période d'incubation du paludisme peut s'étendre sur plusieurs semaines.

Dans le passé, la chimioprophylaxie était simple. La chloroquine (NIVAQUINE®) était toujours et partout active. Ceci n'est malheureusement plus vrai depuis l'apparition et l'extension de la résistance du parasite vis-à-vis de la chloroquine. Il existe toutefois différents degrés dans la résistance du parasite vis-à-vis de ce produit.

- a. Résistance à la chloroquine ne signifie pas que celle-ci soit devenue totalement inactive. Dans la plupart des cas, elle garde une activité capable d'atténuer, et parfois d'éliminer les symptômes, mais elle s'avère incapable, même en augmentant la dose, d'éliminer tous les parasites.
- b. Résistance à la chloroquine dans une zone déterminée, ne signifie pas nécessairement que 100 % des souches du parasite sont devenues partiellement ou totalement résistantes au produit. Il est à prévoir cependant que cette résistance risque d'augmenter en importance et en étendue au cours du temps.

Malgré cela, la chloroquine conserve toujours sa place comme médicament prophylactique antipaludique dans les zones à paludisme chloroquinorésistant, d'une part parce qu'elle reste partiellement active dans ces zones et d'autre part parce qu'elle assure une prévention totale vis-à-vis d'autres espèces responsables de paludisme (voir plus loin paludisme à *Plasmodium vivax*, ovale et malarie), mais elle doit être associée au proguanil (PALUDRINE®), médicament prophylactique encore actif sur un grand nombre de souches chloroquinorésistantes.

Le choix de ces deux produits par rapport aux autres médicaments prophylactiques (Camoquine®, Flavoquine®, Daraprim®, Maloprim®, Fansidar®) se fonde à la fois sur l'innocuité et l'efficacité de cette association médicamenteuse. Bien que la prévention apportée par cette association ne soit pas totale, elle est d'après nous la plus optimale. Quant aux autres médicaments anti-paludiques, ils sont tous susceptibles de produire — quoique rarement — des effets toxiques graves, parfois mortels.

A l'heure actuelle, il existe de nombreuses controverses au sujet de la prévention du paludisme. Cependant, la combinaison chloroquine (Nivaquine®)-proguanil (Paludrine®) est considérée comme la meilleure possible par la majorité des spécialistes.

La chloroquine, prise isolément comme prophylactique, ne se justifie plus que dans quelques régions telles que certains pays d'Afrique du Nord et d'Amérique Centrale.

Schéma de dosage

a. Pour adultes :

Chloroquine (NIVAQUINE®) : 300 mg (3 comprimés de 100 mg ou 1 comprimé de 300 mg) en 1 seule prise une fois par semaine (p.ex. chaque dimanche). Ce médicament est pris de préférence au cours d'un repas.

Proguanil (PALUDRINE®) : Jusqu'il y a peu de temps une dose quotidienne de 100 mg était prescrite.

L'expérience montre que cette dose n'assure plus une protection suffisante et qu'il faut recourir à 200 mg (2 compr. de 100 mg) en une seule prise par jour après le petit déjeuner pour une prophylaxie efficace dans les régions à chloroquinorésistance.

b. Doses adaptées aux enfants :

Chloroquine (NIVAQUINE®) : 5 mg par kg de poids en une seule prise, une fois par semaine.

Proguanil (PALUDRINE®) : 3-4 mg par kg de poids en une seule prise, une fois par jour.

Poids	PALUDRINE®		NIVAQUINE®	
	Dose journalière		Dose hebdomadaire	
	en mg	en compr. de 100 mg	en mg base	en compr. 100 mg base
0-10 kg	25	1/4	50	1/2
10-20 kg	50	1/2	100	1
20-30 kg	100	1	150	1 1/2
30-40 kg	125	1 1/4	200	2
40-50 kg	150	1 1/2	250	2 1/2
50-60 kg	200	2	300	3

N.B. Les comprimés de chloroquine doivent se trouver hors de la portée des enfants. Des cas mortels par intoxication ont été rapportés à diverses reprises.

c. Chez les nourrissons, des gouttes de QUININE peuvent être utilisées jusqu'à ce qu'ils soient capables d'absorber des comprimés écrasés de chloroquine-proguanil. Une solution concentrée de quinine contenant 10 mg du produit par goutte,

peut être préparée par le pharmacien. La dose quotidienne administrée est d'1 goutte par kg de poids par jour en une seule prise (p.ex. enfant de 4 kg : 4 gouttes par jour). Un flacon ouvert peut être utilisé pendant 3 mois; un flacon fermé se conserve max. pendant 1 an.

La prescription est la suivante :

R/ Bichlorhydrate de quinine 6 g,
Métabisulfite de sodium 15 mg,
Aqua ad 30 ml dans un flacon brunâtre
A renouveler 2 fois,

s/ une goutte par kg par jour
(avec compte-gouttes de 20 gouttes par ml).

Ces gouttes peuvent également être utilisées pour traiter un accès de paludisme.

Nous rappelons encore ici l'importance de la moustiquaire comme mesure préventive chez les nourrissons.

Quelques notions concernant ces produits anti-paludiques

La chloroquine ne prévient pas l'infection par le parasite du paludisme, mais elle peut prévenir un accès palustre en bloquant le développement des formes parasitaires dans les globules rouges. Elle supprime donc l'apparition des symptômes. Etant donné que la chloroquine a une action rapide, elle peut également, à doses élevées, être utilisée comme agent curatif. Le proguanil agit sur les formes parasitaires intra-hépatiques, c.à.d. à un stade plus précoce de l'infection palustre que la chloroquine. Il est également actif sur les formes parasitaires sanguines, mais en raison de son action lente, il ne peut être utilisé comme agent curatif de l'accès palustre.

Effets secondaires

La chloroquine comme le proguanil sont sans aucun risque. Tous deux peuvent causer quelques légers troubles gastro-intestinaux. La chloroquine peut également, mais rarement, causer de discrets troubles de la vision et une éruption cutanée (démangeaisons chez le sujet à peau noire). Lorsque la chloroquine est utilisée à la dose mentionnée ci-dessus durant plus de sept ans, il est souhaitable de consulter un ophtalmologue au moins tous les deux ans afin de détecter d'éventuelles lésions oculaires débutantes, correspondant à un effet toxique de la chloroquine.

Dans l'ensemble, on peut affirmer que ces deux produits sont pratiquement sans danger (en comparaison avec d'autres) et que les éventuels effets secondaires sont minimes.

Il n'y a aucun danger pour les **femmes enceintes** à observer cette chimioprophylaxie anti-paludique. Tout au contraire, la femme enceinte étant plus exposée à développer un accès palustre grave, l'indication d'une chimioprophylaxie est absolue.

La prévention anti-paludique décrite ci-dessus a comme but principal de prévenir un accès de paludisme causé par l'espèce *Plasmodium falciparum*, responsable d'accès graves. Il existe toutefois d'autres formes de paludisme causées par d'autres espèces de *Plasmodium* telles que *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, responsables d'accès sérieux, mais ne constituant pas une menace pour la vie du patient. Jusqu'à présent ces diverses espèces sont restées sensibles à la chloroquine alors qu'elles sont parfois insensibles au proguanil; c'est pour cette raison que la chloroquine continue à faire partie de la chimioprophylaxie anti-paludique dans les zones à chloroquino-résistance. Il y a lieu de noter que ces 3 dernières espèces peuvent être responsables de rechutes tardives de paludisme p.ex. après le retour au pays d'origine. En effet, *P. vivax* et *P. ovale* peuvent rester à l'état dormant dans le foie et *P. malariae* dans le sang pendant plusieurs mois ou années avant de produire un nouvel accès. Celui-ci exige alors un traitement dans un centre compétent.

NB. La **méfloquine** (LARIAM®, voir plus loin), actuellement non disponible en Belgique, pourrait dans l'avenir constituer un nouvel agent chimioprophylactique pour des séjours de courte durée.

3. Traitement de l'accès palustre

Il est probable que tout sujet après un séjour prolongé en région d'endémie palustre, et donc après des contacts répétés avec le parasite du paludisme, développe un certain degré de résistance (immunité) vis-à-vis de ce parasite. Cependant, cette immunité n'est jamais totale, mais a comme effet de retarder la survenue de symptômes graves, de sorte que l'on dispose de plus de temps pour instaurer un traitement approprié. Il est à noter que cette immunité doit être entretenue par des infections répétées. Un séjour de plus de 6 mois en dehors d'une région à endémie palustre fait perdre toute immunité anti-paludique acquise. Une perte partielle de l'immunité s'observe également lorsque la transmission du paludisme n'a lieu que pendant une période limitée de l'année (p.ex. saison des pluies).

Il arrive assez souvent que des sujets séjournant en région tropicale pendant une période prolongée décident d'arrêter la chimioprophylaxie. Cette décision n'aura le plus souvent aucune conséquence grave, tout au moins chez les adultes. Par contre chez les jeunes enfants, la femme enceinte ou toute personne en état de moindre défense, l'abandon d'une chimioprophylaxie n'est pas justifié.

Il est de la plus haute importance que les adultes ayant décidé l'arrêt de la prévention anti-paludique reçoivent des informations correctes et précises sur les symptômes et le traitement d'un accès palustre.

Tout accès de fièvre isolée ou accompagnée d'autres symptômes survenant en zone d'endémie palustre ou au retour, doit être considéré comme un accès palustre jusqu'à preuve du contraire. Il est vrai que de nombreuses maladies infectieuses débutant par des symptômes similaires, doivent être prises en considération. Aussi est-il toujours recommandé, pour autant que ce soit possible, de prendre l'avis d'un médecin et d'effectuer une recherche du parasite par un examen de sang (goutte épaisse, frottis) en cas de fièvre.

I. Si un paludisme est confirmé ou soupçonné, malgré l'application d'une chimioprophylaxie stricte à la chloroquine, il faut suspecter un paludisme chloroquino-résistant. Dans ce cas, le traitement est le suivant :

QUININE (disponible en comprimés de 500 mg ou prescription magistrale de sulfate de quinine) ou **QUINIMAX®** (comprimés de 100 mg) **10 mg par kg, (maximum 600 mg) toutes les 8 heures.**

Pour un adulte ceci signifie en moyenne **3 comprimés de 500 mg** de quinine ou **3 fois 5 comprimés de 100 mg** de Quinimax® par jour. La durée d'administration est de 4 jours.

Au troisième jour **3 compr.** de **Fansidar®** sont absorbés en une prise. Si la fièvre ne baisse que lentement, il est recommandé de poursuivre la prise de quinine pendant quelques jours supplémentaires.

Chez les enfants, la dose de **FANSIDAR®** doit être adaptée en fonction du poids corporel :

enfants < 10 kg : 1/2 comprimé
enfants entre 10 et 20 kg : 1 compr.
enfants entre 20 et 30 kg : 1,5 compr.
enfants entre 30 et 50 kg : 2 compr.
enfants > 50 kg : 3 compr.

Chez les nourrissons, âgés de 0-6 mois, l'administration de Fansidar n'est pas recommandée. Dans ces cas la quinine est administrée sous forme de gouttes à raison de 10 mg (= 1 goutte) par kg toutes les 8 heures pendant 7 jours. Cette cure sera suivie d'une prophylaxie à base de quinine (voir ci-dessus).

— Si le patient vomit le médicament ou présente des nausées, il est nécessaire d'administrer la quinine en perfusion intraveineuse pendant quelques jours. Il est alors fait appel au bichlorhydrate de quinine à administrer toutes les 8 heures en perfusion intraveineuse d'une durée de 4 heures. Dès que l'état du patient s'améliore et que la tolérance digestive est bonne, la quinine peut être prise par voie orale. Si des perfusions intraveineuses ne sont pas disponibles, la quinine peut

être administrée par voie intramusculaire dans le muscle quadriceps à des doses et à une fréquence similaires à celles des perfusions.

- Si on limite le traitement de l'accès palustre à la quinine, il faut tenir compte de la possibilité d'une rechute dans 10 à 15 % des cas.
- S'il s'agit d'un accès palustre non compliqué le Fansidar® seul peut suffire. Il faudra dans ce cas tenir compte que 1 ou 2 jours sont nécessaires pour que le Fansidar® puisse exercer totalement son effet. Ce délai dans l'activité du Fansidar explique qu'il est préférable de le combiner à la quinine lorsque les symptômes du paludisme sont très prononcés.
- La présence d'une fièvre persistante pendant plus de 3 jours, ou d'urines hypercolorées, ou encore d'un ictère, impose une hospitalisation urgente.
- Le Fansidar® est contre-indiqué chez les sujets allergiques aux sulfamides.
- Il existe des zones limitées où une Fansidarorésistance a été décrite. Dans ce cas se référer au schéma III.

II. Si on décide de traiter un éventuel accès palustre avec de la chloroquine (p.ex. symptômes suggérant une malaria en l'absence de chimioprophylaxie à la chloroquine, ou si l'on se trouve dans une région où la chloroquino-résistance ne pose pas encore de problème majeur), le schéma suivant doit être appliqué :

NIVAQUINE®

Pour un adulte.	Pour un enfant :
jour 1 : 6 comprimés de 100 mg en une prise suivis de 3 comprimés à 100 mg 8 heures plus tard.	jour 1 : 10 mg/kg
jour 2 : 3 comprimés de 100 mg	jour 2 : 10 mg/kg
jour 3 : 3 comprimés de 100 mg	jour 3 : 5 mg/kg

Si, après 3 jours d'administration aucun effet n'est observé ou si des symptômes se développent au cours des 3 à 4 semaines ou plus qui suivent le traitement, il y a lieu de suspecter une résistance du parasite à la chloroquine. Notons que les symptômes du paludisme peuvent être très discrets (légère fièvre, fatigabilité, céphalée, troubles digestifs) lorsque la chloroquine est partiellement active. Dans de tels cas, il est important de ne pas poursuivre le traitement à la chloroquine mais de passer au schéma I.

La résistance à la chloroquine n'a aucun rapport avec l'individu mais uniquement avec le parasite responsable de l'accès. Ceci signifie que lorsqu'on a été infecté dans le passé par un parasite résistant à la chloroquine, une infection ultérieure n'est pas nécessairement causée par un autre parasite résistant.

III. Il existe diverses alternatives à la combinaison quinine-Fansidar®. Celles-ci sont applicables en cas d'accès palustres causés par des souches multi-résistantes ou d'allergie au Fansidar® ou encore si celui-ci n'est pas disponible.

a. Mefloquine (LARIAM®) (compr. à 50 mg et 250 mg) dose totale de **25 mg/kg** à répartir de la façon suivante chez un adulte: **3 comprimés de 250 mg** en 1 prise, suivie 8 heures plus tard de **2 comprimés de 250 mg** en 1 prise, suivie 8 heures plus tard de **1 comprimé de 250 mg**. Chez les enfants, les doses administrées sont de **12.5 mg par kg** suivies de **7.5 mg par kg** suivies de **5 mg par kg** à 8 heures d'intervalle.

En cas de nausées ou de vomissements, il est conseillé de débiter le traitement par de la quinine en perfusion intraveineuse. Il est contre-indiqué d'administrer simultanément de la mefloquine et de la quinine. Il est à noter que la mefloquine produit des effets secondaires tels que des malaises gastro-intestinaux et des sensations de vertiges et de l'insomnie. Sous traitement à la méfloquine, la fièvre peut encore persister pendant 2 à 3 jours. Il est probable que la méfloquine deviendra le médicament de 1er choix dans les régions à multi-résistance.

b. QUININE ou QUINIMAX® 10 mg par kg de poids (maximum 600 mg) toutes les 8 heures.

Pour un adulte ceci signifie en moyenne 3 comprimés de 500 mg de sulfate de quinine, ou 3 fois 5 comprimés de 100 mg QUINIMAX® par jour et ceci pendant 4 jours.

A partir du 3e jour:

— Ou bien une des **tetracyclines** 20 mg par kg/jour (maximum 1,5 g par jour) pendant 7 jours.
— Ou bien doxycycline (VIBRAMYCINE, VIBRA-TAB®, gélules à 100 mg). 200 mg (3,5 mg/kg) le 1er jour, suivis de 100 mg (2 mg/kg) par jour pendant les 6 jours suivants.

Les tetracyclines et la doxycycline sont contre-indiquées chez les enfants < 8 ans et chez les femmes enceintes.

Chez les enfants < 8 ans: en cas d'allergie aux sulfamides et de non disponibilité de mefloquine, l'administration de quinine (chez les nourrissons < 6 mois sous forme de gouttes) sera poursuivie pendant 7 jours et suivie de chimioprophylaxie. Chez les enfants > 8 ans: schéma identique à celui des adultes aux doses en fonction du poids.

Conclusions

1. Des avis contradictoires sur la prévention et le traitement du paludisme circulent un peu partout de façon permanente. Cet état de choses s'explique par la situation sans cesse mouvante du paludisme dans le monde. Il en résulte que les recommandations en matière de paludisme ont changé au cours du temps et changeront peut-être encore dans l'avenir. Cette brochure d'information a pour but de donner un aperçu pratique et actualisé du problème et d'en présenter une approche logique.

2. Discutez le contenu de cette brochure avec votre médecin traitant.

Nederlandse tekst is verkrijgbaar op schriftelijk of telefonisch verzoek aan het I.T.G., Kronenburgstraat 43, 2000 Antwerpen, tél. 03/238.58.80.

Dr. F. Van Gompel, Dr. J. Van den Ende, Dr. J. Clerinx, Prof. Dr. H. Taelman, Belges, docteurs en médecine.