

# Paludisme: de maladie négligée à maladie négligeable?

Blaise Genton<sup>a, b, c</sup>, Valérie D'Acromont<sup>b, c, d</sup>

<sup>a</sup> Service des maladies infectieuses, CHUV

<sup>b</sup> Policlinique Médicale Universitaire, Lausanne

<sup>c</sup> Institut Suisse de Médecine Tropicale et Santé Publique, Bâle

<sup>d</sup> Global Malaria Programme, Organisation mondiale de la santé, Genève

## Quintessence

- Le paludisme a diminué de près de moitié dans plus de 50 pays durant les 10 dernières années grâce à l'utilisation de moyens préventifs (moustiquaires imprégnées d'insecticide, aspersion intra-domiciliaire) à large échelle et de traitements efficaces.
- La malaria à *Plasmodium vivax* peut occasionner, tout comme *Plasmodium falciparum*, des manifestations cliniques sévères et une mortalité significative en zone d'endémie.
- Les tests de diagnostic rapide ont grandement amélioré la prise en charge des cas de fièvre en zone d'endémie et permettent l'instauration d'un traitement immédiat chez les voyageurs.
- Les combinaisons à base d'artémisinine sont très efficaces pour traiter les accès palustres, qu'ils soient dus à *Plasmodium falciparum* ou *vi-vax*, avec l'adjonction de primaquine pour cette dernière.
- L'artesunate intraveineuse a montré sa supériorité claire sur la quinine en terme de mortalité pour le traitement de la malaria sévère. Sa place dans le traitement de la malaria sévère chez les voyageurs doit être définie précisément compte tenu des risques d'hémolyse observés dans une étude récente en Europe.

Si l'on en croit les media, la malaria est le «serial killer number one», les chiffres avancés avoisinant les 500 millions de cas cliniques et le million de décès par année. La situation sur le terrain est bien différente. Des progrès considérables ont en effet été accomplis dans la bataille engagée pour diminuer la malaria. Les avancées principales sont dues au déploiement de stratégies efficaces telles que moustiquaires imprégnées d'insecticide, aspersions intra-domiciliaires et traitements avec des combinaisons à base d'artémisinine. L'utilisation à large échelle des tests de diagnostic rapide et la promesse d'un vaccin disponible dans un proche avenir permettent d'envisager un nouveau paradigme, à savoir l'élimination de la malaria dans plusieurs pays dans les 10 prochaines années. Cet article décrit les données épidémiologiques récentes, ainsi que les innovations en termes de diagnostic et de traitement, sur lesquels se fonde l'espoir d'une éradication éventuelle de la malaria. Les implications de cette évolution sur les recommandations de prévention et de traitement pour les voyageurs sont abordées dans cet article.



Blaise Genton

BG has received research and travel grants from Novartis Pharma to assess the efficacy of artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated malaria in non-immune travelers and its impact on mortality in children under five years in Tanzania.

## Epidémiologie de la malaria: le grand déclin

### Charge de la malaria dans les pays d'endémie

En 2010, 1,8 milliard de dollars US ont été dépensés pour le contrôle de la malaria. Cet argent a permis

des progrès considérables dans l'accès des populations aux moustiquaires imprégnées d'insecticide durant les 3 dernières années. A fin 2010, environ 289 millions de moustiquaires avaient été distribuées en Afrique subsaharienne, c'est-à-dire à 76% des 765 millions de personnes à risque de malaria. Les aspersions intra-domiciliaires ont protégé plus de 75 millions de personnes en 2009, ce qui correspond à 10% de la population à risque. Sur le plan des traitements, le nombre de combinaisons à base d'artémisinine a dépassé les 160 millions de doses distribuées par les centres de santé publics.

Au total, une réduction de plus de 50% des cas confirmés de malaria et de décès durant les dernières années a été observée dans une quinzaine de pays en Afrique. Une réduction de près de 50% des cas confirmés de malaria a également été rapportée par 40 des 56 pays endémiques en dehors de l'Afrique [1].

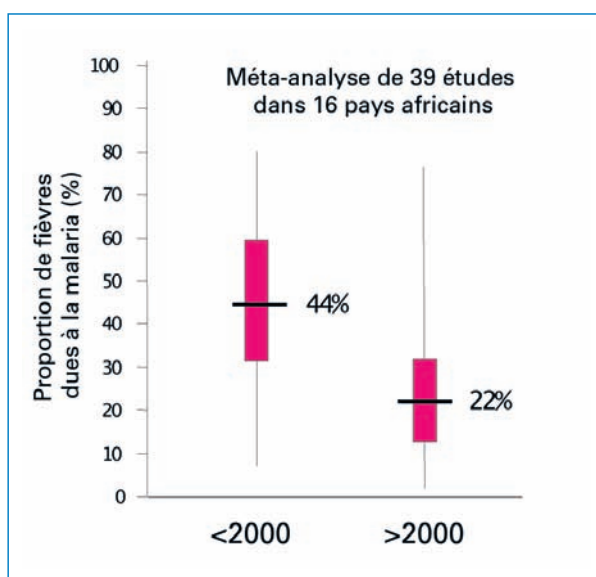
Globalement, le nombre de cas en 2009 a été estimé à 225 millions et de décès à 781 000. Une revue systématique récente a montré que la proportion des cas de fièvre associée à une parasitémie a diminué de 50% (44 à 22%) entre les études pratiquées avant l'an 2000 et celles conduites après 2000 [2] (fig. 1 ).

### Incidence de malaria chez les voyageurs

La réduction considérable de la transmission de malaria dans les 5 continents se reflète sur l'incidence de malaria importée par les voyageurs. L'incidence de malaria importée en Angleterre par les voyageurs rendant visite à des amis ou parents a diminué de 10% par année (de 196 cas pour 1000 personnes/année en 1993 à 52 en 2006) [3]. Le risque pour les voyageurs se rendant pour d'autres raisons dans la même région a diminué de 2,7 fois avec une réduction annuelle de 7% (fig. 2 ). Une diminution des cas importés aux Etats-Unis et en Europe a également été observée [4]. En Suisse, le nombre de cas de malaria importés à partir du Sud-Est asiatique est très faible, notamment en provenance de la Thaïlande, l'une des destinations les plus fréquentées par les voyageurs suisses (tab. 1 ).

### *Plasmodium vivax*, malaria bénigne?

Le dogme est que le *Plasmodium vivax* est en général bénin. Quelques séries de cas avaient déjà montré qu'il était possible de développer une malaria sévère, notamment cérébrale, sur une infection à *Plasmodium vivax* [5]. Deux études prospectives récentes en



**Figure 1**  
Proportion de fièvres associée à une parasitémie de *Plasmodium falciparum* dans les études publiées avant l'an 2000 et celles publiées en 2000 et plus (adapté de D'Acromont V et al. Reduction in the proportion of fevers associated with *Plasmodium falciparum* parasitaemia in Africa: a systematic review. *Malar J.* 2010;9:240).

Papouasie Nouvelle-Guinée (PNG) [6] et en Indonésie [7] ont démontré clairement que des manifestations sévères similaires à celles observées dans la malaria à *Plasmodium falciparum* pouvaient être présentes lors d'infection à *Plasmodium vivax* seul. La proportion des cas sévères de malaria parmi tous les patients infectés avec *Plasmodium vivax* était de 3 à 23% et le taux de létalité de 0,8 à 1,6%. Le risque de développer une malaria sévère en fonction de l'espèce infectante et de l'âge est représenté sur la figure 3. Ces observations sont d'autant plus inquiétantes que le *Plasmodium vivax* est de plus en plus résistant à la chloroquine, les taux d'échec avoisinant les 50% en Indonésie et PNG.

En plus de *P. vivax*, un nouveau parasite, morphologiquement très similaire à *P. malariae*, a été identifié en Malaisie et Indonésie principalement. Il s'agit de *P. knowlesi*, un parasite simien transmis parfois à l'homme. Comme la durée de son cycle est de 24 heures, il peut aussi être à l'origine de malaria sévère et de décès [8, 9].

### Diagnostic de la malaria: 20 ans pour convaincre...

La méthode de référence pour le diagnostic de la malaria a été pour plus d'un siècle la microscopie. Compte tenu de cette longue durée de vie, il n'est pas étonnant qu'un changement de mentalité et d'attitude ne s'opère pas en une année. L'examen microscopique permet de documenter la présence de *Plasmodium* dans le sang et d'en évaluer la densité. Ces deux éléments sont cruciaux pour déterminer la prise en charge de cas de fièvre. Malheureusement, la qualité de la microscopie n'est souvent pas optimale, que ce soit en Afrique ou dans les pays in-

dustrialisés. Les tests de diagnostic rapide sont en train de révolutionner le diagnostic de la malaria dans les zones d'endémie. Pour la première fois, l'évaluation des fièvres peut être précise quant à la présence ou non de *Plasmodium*. L'évaluation de la performance de ces tests a permis de démontrer que la sensibilité des tests de diagnostic rapide était aussi bonne que celle de la microscopie de référence dans toutes les conditions d'utilisation, que ce soit dans les pays industrialisés ou dans les zones d'endémie [10–13].

L'avènement des tests de diagnostic rapide ainsi que la diminution des fièvres associées à un *Plasmodium* ont poussé l'OMS à modifier la recommandation de prise en charge pour les patients chez qui la malaria est suspectée: du traitement présomptif, on est passé au traitement antipaludéen basé sur un test parasitologique positif. Cette nouvelle stratégie a démontré sa sécurité [14, 15] et a conduit dans une étude pilote à une réduction de la consommation des antipaludéens de plus de 75% [16].

Chez les voyageurs, une stratégie diagnostique qui utilise le test rapide a été introduite depuis 1999 à la Policlinique Médicale Universitaire et au CHUV à Lausanne. Deux tests (RDT et microscopie) sont utilisés en parallèle durant les heures ouvrables. La nuit et les week-ends, seul un test de diagnostic rapide est effectué s'il n'existe pas de signe de danger et que le compte plaquettaire est >100 G/L. L'examen microscopique est alors retardé jusqu'à l'ouverture du laboratoire. Cette stratégie est fiable car aucune complication due à un diagnostic manqué de malaria n'a été observée chez plus de 2000 voyageurs avec une fièvre au retour de voyage. Elle permet un raccourcissement substantiel du temps entre l'arrivée du patient et le diagnostic de malaria (Rossi et al., en préparation).

La PCR est un outil plus sensible que toutes les autres méthodes. Ce bas seuil de détection n'a pas démontré d'avantage dans la pratique clinique [17], hormis pour la détection de malaria cryptique (très rare) [18]. Plus encore qu'une sensibilité élevée d'un test, c'est la répétition des tests de routine qui est l'élément déterminant pour une prise en charge adéquate de ces cas. Quelle que soit la méthode utilisée, le point crucial se situe autour de la qualité avec laquelle le test va être effectué et interprété. Il est également essentiel que le clinicien connaisse les performances des tests pour inclure et surtout exclure une malaria [19]. Le coefficient de vraisemblance du test rapide négatif est de 0,05 seulement, une valeur qui permet d'exclure une malaria et donc de considérer cet outil comme extrêmement fiable pour la prise en charge des patients fébriles.

### Enfin, des traitements efficaces

Pendant longtemps, la chloroquine et la quinine ont été les médicaments standard pour le traitement des accès palustres. En raison de parasites résistants à ces molécules, de nouveaux traitements ont dû être déployés, d'abord à base de pyriméthamine/sulfaméthoxazole (Fansidar®), puis ensuite à base de méfloquine (Lariam®, Méphaquine®). Dans les vingt der-

nières années, l'arsenal thérapeutique s'est élargi aux dérivés de l'artémisinine, une plante cultivée en Chine qui était utilisée dans ce pays depuis plusieurs siècles pour traiter la fièvre. Depuis les années 2000, l'OMS prône l'utilisation systématique de combinaisons à base d'artémisinine pour le traitement de la malaria non compliquée. Plusieurs combinaisons sont disponibles, pré-qualifiées par l'OMS ou en développement final (tab. 2 [↩](#)). Elles ont toutes une efficacité supérieure à 90% pour traiter les accès palustres non compliqués [20].

### Traitement de la malaria non compliquée à *Plasmodium falciparum*

#### Pays d'endémie

Dans les pays d'endémie, les dérivés de l'artémisinine sont recommandés pour le traitement de la malaria falciparum non compliquée. L'artémether/luméfantine (AL) représente plus des deux tiers des combinaisons utilisées. Ces médicaments ont l'avantage

d'entraîner peu d'effets secondaires et, si présents, d'intensité modérée. Leur efficacité dépasse les 90%. Malheureusement, une diminution de la susceptibilité des parasites à l'artémisinine est déjà apparue dans certains pays du Sud-Est asiatique (fig. 4 [📷](#)).

#### Voyageurs

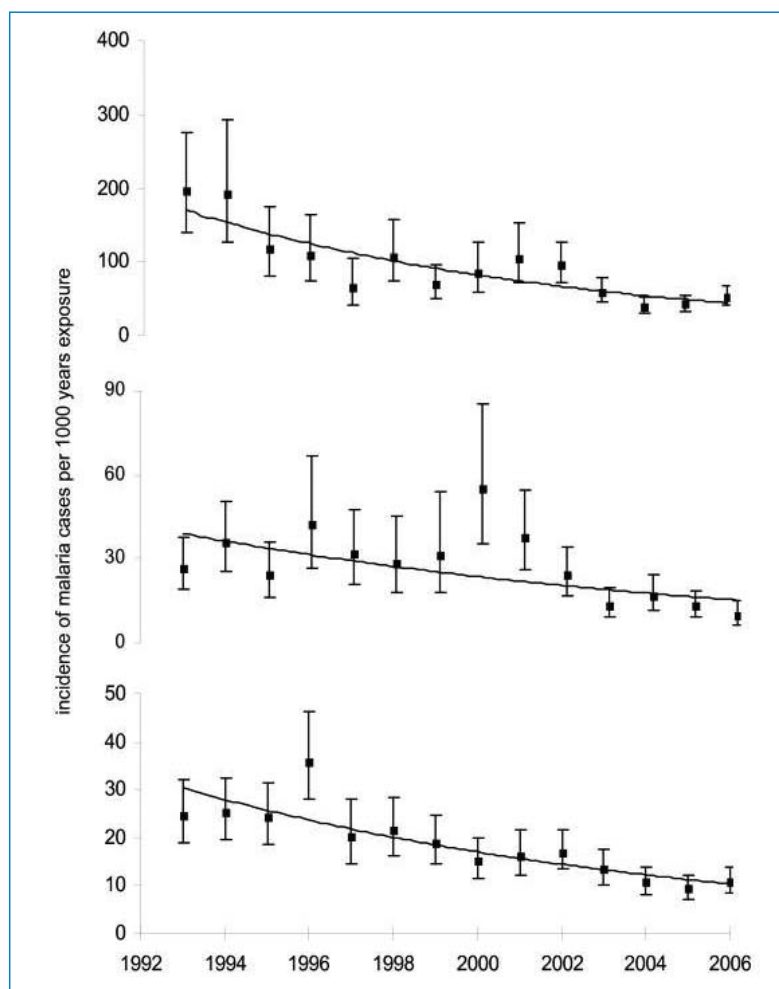
En ce qui concerne les voyageurs, la meilleure option pour traiter la malaria non compliquée est la combinaison d'AL (Riamet®). Un essai clinique incluant 165 patients résidant dans des régions non endémiques a montré une efficacité de 96% et une excellente tolérance [21]. Cette combinaison devrait être préférée aux autres traitements, notamment atovaquone/proguanil (AP), quinine ou méfloquine. En effet, l'AP ou la méfloquine sont souvent utilisées en prophylaxie et il est généralement déconseillé de soigner une malaria avec la même classe de médicaments que celle utilisée en prévention. En plus, les dérivés de l'artémisinine permettent une réduction très rapide de la charge parasitaire.

### Traitement de la malaria à *Plasmodium non falciparum*

La chloroquine a toujours été le traitement de choix pour le traitement des *Plasmodium* autre que *falciparum*. En présence d'une malaria à *Plasmodium vivax* ou *ovale*, il est nécessaire d'ajouter la primaquine pour éliminer les formes dormantes du foie. La dose de chloroquine pour un adulte est de 600 mg, puis 300 mg à 6, 24 et 48 heures. La primaquine doit être donnée à raison de 30 mg/j et ceci sur une période de 14 jours après s'être assuré que le patient n'a pas une déficience en G6PD.

#### Pays d'endémie

Dans les vingt dernières années, des souches résistantes de *Plasmodium vivax* ont été identifiées d'abord en PNG, puis en Asie du Sud-Est (Indonésie et récemment en Thaïlande). Ce problème, associé à la probabilité de manifestations sévères, a remis en question l'utilisation de la chloroquine pour les accès palustres autre que *falciparum*. En zone d'endémie, un traitement «unifié», c'est-à-dire l'utilisation du même traitement pour toutes les espèces de *Plasmodium*, notamment *vivax*, a été évalué [22]. Les études contrôlées d'efficacité

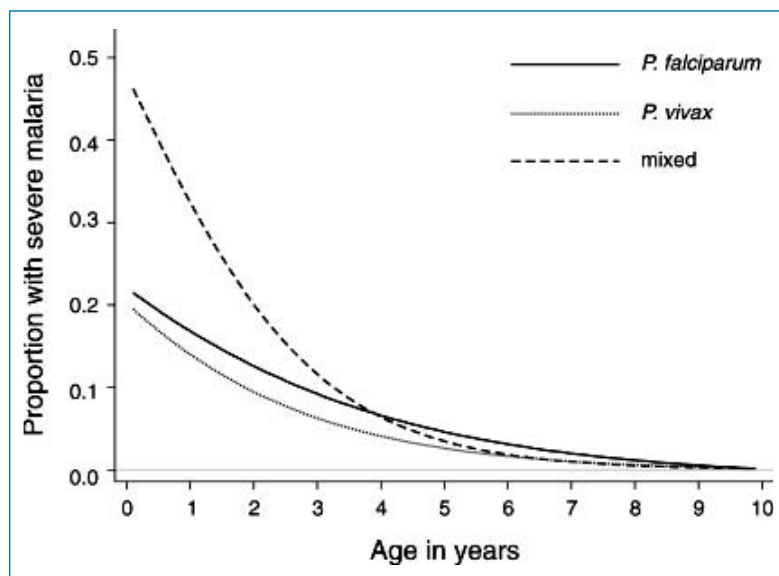


**Figure 2**

Changement de l'incidence annuelle de malaria importée dans trois groupes de voyageurs. Le graphique du haut correspond aux résidents en Grande-Bretagne visitant des amis ou parents en Afrique de l'Ouest (VFR, Visiting Friends and Relatives), le graphique du milieu aux résidents en Grande-Bretagne voyageant en Afrique de l'Ouest pour d'autres raisons, le graphique du bas aux résidents en Afrique de l'Ouest visitant la Grande-Bretagne (copié de Behrens et al. Declining incidence of malaria imported into the UK from West Africa. Malar J. 2008;7:235).

**Tableau 1. Nombre de cas de malaria importés du Sud-Est asiatique dans les pays européens et aux Etats-Unis et incidence/100 000 visites entre 2003–2008 (Behrens et al. The incidence of malaria in travellers to South-East Asia: is local malaria transmission a useful risk indicator? Malar J. 2010;9:266).**

Pays	Cas de malaria	N° total de voyageurs	Incidence/100 000 voyage
Birmanie	31	303 703	11.80
Indonésie	283	4 944 814	3.69
Cambodge	45	2 287 245	1.16
Laos	9	970 239	1.04
Thaïlande	118	19 618 970	0.6
Vietnam	15	4 301 753	0.47
Malaisie	14	4 248 074	0.37
Korée	46	4 969 424	0.25



**Figure 3**  
Risque de malaria sévère en fonction de l'âge et de l'espèce (*P. falciparum*, *P. vivax* et infection mixte) (copié de Genton et al. *Plasmodium vivax* and mixed infections are associated with severe malaria in children: a prospective cohort study from Papua New Guinea. PLoS Med. 2008;5(6):e127).

[23, 24] et plus récemment une étude d'efficacité en PNG (Senn et al., en préparation) ont montré que les combinaisons d'artémisinine sont aussi efficaces que la chloroquine sur le *Plasmodium vivax*.

#### Voyageurs

Chez les voyageurs, la chloroquine et la primaquine sont toujours recommandées dans les manuels de référence. Compte tenu d'une microscopie souvent sous-optimale et du retard à la réception d'un diagnostic d'espèce, il paraît cependant raisonnable de choisir une combinaison telle que l'AL pour tous les accès palustres importés non compliqués. Cette attitude a l'avantage d'éviter une potentielle erreur de diagnostic d'espèce (*Plasmodium falciparum* non reconnu) et de pouvoir pallier à des *Plasmodia vivax* résistant à la chloroquine.

#### Traitement de la malaria sévère

La mesure la plus efficace pour améliorer le pronostic d'un patient atteint de malaria sévère est de donner

un traitement antipaludéen le plus rapidement possible par voie intraveineuse. L'identification précoce des signes de danger est donc cruciale pour une prise en charge adéquate.

#### Pays d'endémie

Durant ces cinq dernières années, les études comparatives sur le traitement de la malaria sévère ont démontré la supériorité claire de l'artésunate sur la quinine en terme de mortalité. Une étude multicentrique menée dans le Sud-Est asiatique a montré une réduction de mortalité de 35% dans le groupe artésunate par rapport au groupe quinine [25]. Une étude semblable conduite dans plusieurs sites en Afrique chez des enfants de moins de 15 ans hospitalisés pour un paludisme grave a vu une diminution de mortalité de 23% dans le groupe artésunate par rapport au groupe quinine [26]. Suite à ces deux études, l'OMS s'est prononcée pour l'usage de l'artésunate intraveineux dans le traitement du paludisme grave de l'adulte et de l'enfant au lieu de la quinine [27]. Actuellement, un seul producteur (Guilin Pharmaceutical, Chine) a reçu une pré-qualification de l'OMS [Artesun®] [28]. Les suppositoires d'artésunate pour les enfants représentent également un traitement prometteur [29].

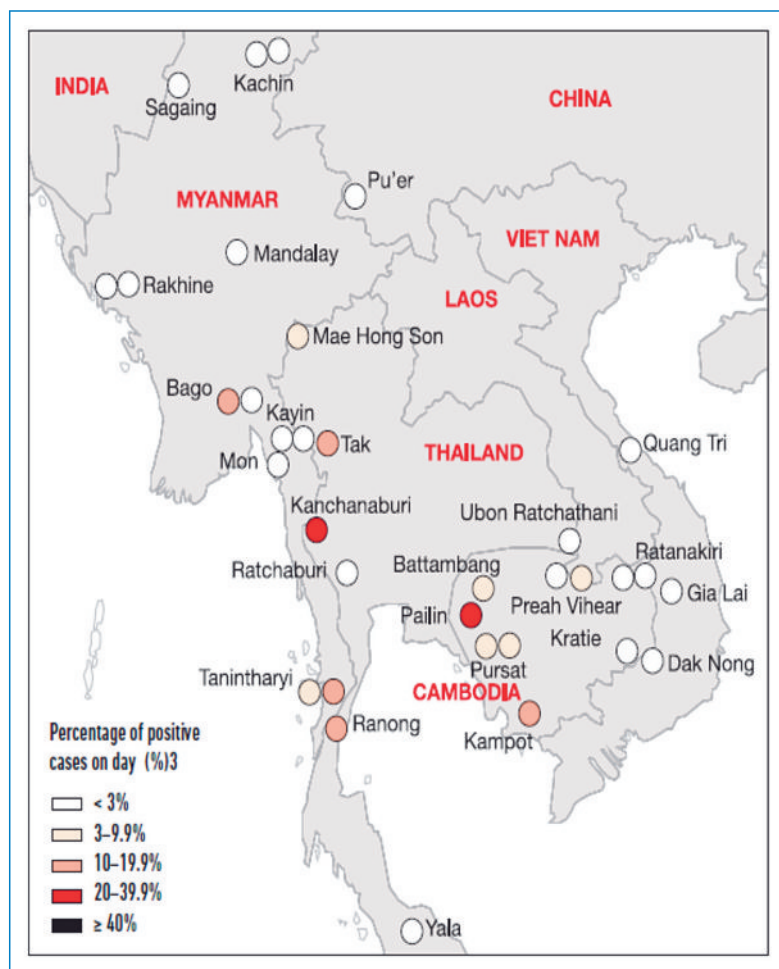
#### Voyageurs

En ce qui concerne les voyageurs, deux études observationnelles ont été publiées. 9 patients ont été traités par l'artésunate i.v. et l'évolution a été rapidement favorable [30]. Une étude plus récente retrace le devenir de 25 malades traités en Europe dans 7 centres différents pour un paludisme grave. 20 malades présentaient une parasitémie élevée (5–51% de GR infectés) dont 8 avec un tableau de malaria cérébrale. 18 de ces 25 malades ont été traités en première intention par l'artésunate. La disparition de la parasitémie a été plus lente que ce qui avait été observé en Asie. Chez 6 patients, une anémie hémolytique d'importance inhabituelle a été observée au décours du traitement et 5/6 malades ont dû être transfusés [31]. Jusqu'à présent, des recommandations claires n'ont pas été émises par une instance européenne. L'objectif actuel est de récolter davantage de cas et peut-être de réserver l'artésunate aux patients avec une parasi-

**Tableau 2. Combinaisons de médicaments antipaludéens à base d'artémisinine recommandées par l'OMS.**

Médicament	Dose thérapeutique
Artemether + lumefantrine* (Coartem®, Riamet®)	Dose thérapeutique de 1,4 à 4 mg/kg d'artemether et de 10 à 16 mg/kg de lumefantrine 1 tablette (t) contient 20 mg d'artemether et 120 mg de lumefantrine 5–14 kg: 1 t; 15–24 kg: 2 t; 25–34 kg: 3 t; >34 kg: 4 t 2×/j pour 3 j (total 6 doses)
Dihydroartémisinine + piperaquine*	4 mg/kg/j dihydroartémisinine et 18 mg/kg/j piperaquine 1×/j pour 3 j (total 3 doses)
Artesunate + amodiaquine	4 mg/kg/j artesunate et 10 mg/kg/j amodiaquine 1×/j pour 3 j (total 3 doses)
Artesunate + méfloquine	4 mg/kg/j artesunate et 8,3 mg/kg/j méfloquine 1×/j pour 3 j (total 3 doses)
Artesunate + sulfadoxine-pyriméthamine	4 mg/kg/j artesunate 1×/j pour 3 j (total 3 doses) et 25/1,25 mg/kg sulfadoxine-pyriméthamine au j 1 (total 1 dose)

\* Également utilisables pour les voyageurs.



**Figure 4**

Pourcentage de patients avec une parasitémie résiduelle au 3<sup>e</sup> jour d'un traitement avec une combinaison à base d'artémisinine (2006–2010) (Source: Global report on antimalarial drug efficacy and drug resistance, WHO 2011). Reproduction avec permission.

témie élevée (>5 ou 10%). Les laboratoires ACE Pharmaceuticals BV et Artecef BV (Pays-Bas) peuvent fournir les traitements pour motif compassionnel sous l'appellation Malacef<sup>®</sup>. Le produit est utilisé dans plusieurs centres en Europe mais il n'a pas été approuvé par une autorité de surveillance européenne.

Dans les pays industrialisés, la doxycycline ou la clindamycine sont associées pour pallier aux parasites ayant une susceptibilité diminuée à la quinine. Dès que le patient peut prendre une thérapie orale, une combinaison d'artémisinine doit être donnée, en général à dose complète. L'adjonction d'un traitement antibiotique est recommandée en cas de suspicion d'infection bactérienne associée ou de péjoration de l'état général sous traitement antipaludéen adéquat.

## Prévention de la malaria chez les voyageurs: pas d'innovation, mais plusieurs revues

### Prophylaxie d'exposition (prévention des piqûres de moustiques)

L'élément cardinal de la prévention de la malaria chez les voyages est l'utilisation de mesures visant à empêcher l'exposition aux vecteurs. Les lotions anti-mous-

tiques ainsi que l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides sont les meilleurs moyens pour éviter les piqûres d'anophèles.

### Chimioprophylaxie et traitement de réserve

La stratégie utilisée en Suisse et dans certains pays germaniques repose sur une chimioprophylaxie continue pour les zones d'endémie haute ou modérée, et d'un traitement de réserve pour les régions où la transmission est faible.

Concernant la chimioprophylaxie, une revue Cochrane a comparé l'efficacité, la sécurité et la tolérabilité respective de l'atovaquone/proguanil (AP), doxycycline et méfloquine [32]. La revue a sélectionné 8 études randomisées ou quasi randomisées de médicaments antipaludéens couramment utilisés par les voyageurs non immuns. Le taux d'effets secondaires avec l'AP et la doxycycline était similaire. L'AP avait moins d'effets secondaires en général que la méfloquine (risque relatif [RR] 0,72, 95% IC 0,6 à 0,85), moins d'effets secondaires gastro-intestinaux (RR 0,54) et moins d'événements neuropsychiatriques (RR 0,86). De même, la doxycycline avait moins d'événements neuropsychiatriques que la méfloquine (RR 0,84). En dehors de ces 8 études, les auteurs ont relevé 22 rapports de décès incluant 5 suicides en association avec l'usage de méfloquine. Ces derniers cas n'ont pas été placés dans leur contexte (dénominateur de 35 à 40 millions, analyse complémentaire des suicides) [33].

Une autre revue de la position de la méfloquine comme chimioprophylaxie contre la malaria confirme la sûreté de l'usage de la méfloquine pendant toute la grossesse et l'allaitement. L'ensemble des études montre que la méfloquine est une bonne option pour les groupes à haut risque comme les voyageurs au long cours, voyageurs visitant la famille et les familles avec des petites enfants. En ce qui concerne la tolérance, les femmes semblent plus à risque de développer des effets neuropsychiatriques, de même que les personnes de petit poids [34].


Un rapport complet sur la doxycycline comme chimioprophylaxie et traitement de la malaria conclut à une excellente efficacité de la doxycycline pour la prévention de la malaria, spécialement dans les zones de multi-résistance [35]. Malgré certains rapports mentionnant un problème de photosensibilité dans 7–21% des personnes utilisant la doxycycline en prophylaxie (100 mg/jour), une étude a montré que la doxycycline n'entraînait pas plus d'effets secondaires cutanés comparé aux autres antipaludéens [36]. Il semble que le phénomène de photosensibilité soit dose dépendant avec 20% des gens prenant 150 mg par jour rapportant un léger rash contre 42% de ceux prenant 200 mg. En ce qui concerne le risque de vaginite à *Candida*, il y a peu d'évidence publiée pour une augmentation du taux. Une interaction est possible avec les contraceptifs oraux et fréquemment citée dans la littérature [37]. L'évidence actuelle ne confirme pas cette information et aucune mesure particulière n'est nécessaire.

En résumé, toutes ces études concluent à une incidence d'effets secondaires légèrement supérieure

**Tableau 3. Résumé de l'efficacité, tolérance, posologie et prix des médicaments utilisés en chimioprophylaxie pour la prévention de la malaria (tableau présenté aux voyageurs du Centre de vaccination et médecine des voyages, PMU/Lausanne, comme base de discussion).**

Médicaments	Efficacité		Effets secondaires		Comprimés	Prix				
	Nom du médicament antimalarique	Taux de protection	% total de voyageurs ayant des effets secondaires	% de voyageurs consultant un médecin en raison des effets secondaires		Effets secondaires graves principaux	Durée nombre de comprimés à prendre	Pour 7 jours de voyage	Pour 14 jours de voyage	Pour 21 jours de voyage
<b>Lariam® ou Méphaquine® (générique)</b>	90%	88%	11%		Anxiété, mauvais rêves, dépression, vertiges, maux de tête	<b>Longue</b> 1 comprimé par semaine (1 sem. avant, pendant et <b>4 semaines</b> après)	42 frs 34 frs	42 frs 34 frs	84 frs 68 frs	84 frs 68 frs
<b>Malarone®</b>	90%	81%	7%		Nausées, diarrhées, ulcères dans la bouche	<b>Courte</b> 1 comprimé par jour (1 jour avant, pendant et <b>7 jours</b> après)	125 frs	125 frs	187 frs	187 frs
<b>Supracycline®</b>	90%	83%	6%		Mycoses vaginales, allergie au soleil	<b>Longue</b> 1 comprimé par jour (3 jours avant, pendant et <b>4 semaines</b> après)	36 frs	46 frs	54 frs	54 frs

pour la méfloquine. Cependant, de nombreux facteurs doivent être pris en compte par les médecins prescrivant une chimioprophylaxie. En dehors de la tolérance, il est important de connaître les caractéristiques individuelles de la personne (contre-indications), le risque de malaria, la durée du voyage, la facilité d'utilisation, les possibles interactions médicamenteuses, le coût, etc.

Dans le Centre de vaccination et médecine des voyages de la PMU, nous présentons aux clients le tableau 3  qui inclut le nom générique du médicament, l'efficacité observée dans les différentes études, les effets secondaires rapportés dans la plus grande étude randomisée comparative en double aveugle [36], la posologie et le prix pour des voyages de différentes durées. Ce tableau a tout d'abord été montré aux patients dans la salle d'attente sans aucune autre information pour savoir quel était le médicament sélectionné le plus fréquemment et les déterminants de ce choix. Cette étude a montré que 44% des personnes choisissaient la méfloquine (Méphaquine® 24%, Lariam® 20%), 21% la Malarone®, 19% la doxycycline [38].

En ce qui concerne le traitement de réserve, la plus grande étude de traitement de la malaria importée a montré que la combinaison AL (Riamet®) était sûre et efficace [21]. L'AP est une bonne alternative et a l'avantage d'avoir un délai d'expiration prolongé. Par contre, la méfloquine n'est plus recommandée dans cette indication, sauf pour des situations particulières. En effet, le taux d'effets secondaires en dose curative est trop important par rapport à celui observé avec les deux autres combinaisons. Le message quant aux traitements de réserve est de la prendre lors de tout accès fébrile s'il est impossible de consulter un médecin dans les 24 heures et que le début de l'exposition à la malaria date de plus de 6 jours. Les études qui ont évalué si l'attitude du voyageur était

appropriée en cas de fièvre montrent qu'en fait les personnes fébriles tendent à consulter plutôt que de prendre le médicament, ce qui est approprié. Les recommandations détaillées du Groupe Suisse de travail pour les conseils médicaux aux voyageurs ont été publiées dans le bulletin de l'Office fédéral de la santé public en mars 2006 avec des mises à jour annuelles, la dernière datant de mars 2011 [39].

## Conclusion

L'aube du XXI<sup>e</sup> siècle est plutôt réjouissante avec une diminution significative de la charge de morbidité et mortalité due à la malaria dans le monde. Cette évolution reflète le déploiement de stratégies efficaces à large échelle dans la majorité des pays. L'utilisation de combinaisons thérapeutiques efficaces a permis des taux de succès de près de 100%. L'avènement des tests de diagnostic rapide a changé la face de la prise en charge. Cette tendance épidémiologique et les nouveautés dans le diagnostic et traitement bénéficient également aux voyageurs durant leur séjour (moins de risque de contracter la maladie et moins de médicaments à ingurgiter) et au retour (prise en charge simplifiée et médicaments efficaces en cas de malaria importée).

Tout n'est pas rose cependant. De nombreux challenges doivent être considérés urgemment. La diminution de la susceptibilité des parasites aux combinaisons d'artémisinine dans le Sud-Est asiatique est préoccupante et doit être contenue à tout prix par des mesures rapides et drastiques. L'extension de la résistance des moustiques aux insecticides est également inquiétante. Il est nécessaire de faire une rotation entre les différents produits dans les zones endémiques. La demande phénoménale en tests rapides

menace également ce nouveau moyen diagnostique et un contrôle de qualité systématique est absolument nécessaire pour éviter une baisse de la qualité lors de la production. En zone d'endémie, un accent fort doit être mis sur l'enseignement de la prise en charge des épisodes fébriles qui ne sont pas dus à la malaria, pour éviter le recours systémique aux antibiotiques. Enfin, il sera nécessaire de maintenir un engagement fort des autorités sanitaires et des donateurs lorsque la malaria se transformera de maladie négligée qu'elle était il y a quelques décades à maladie négligeable dans quelques décades.

---

#### Remerciements

Nous remercions le Prof. C Hatz pour sa relecture critique du manuscrit et ses commentaires.

---

#### Correspondance:

Prof. Blaise Genton  
Division des maladies infectieuses  
Policlinique Médicale Universitaire  
CHUV  
CH-1007 Lausanne  
[blaise.genton@unibas.ch](mailto:blaise.genton@unibas.ch)

---

#### Références

Vous trouverez la liste des références en ligne sous [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch) en annexe à l'article.

### CME [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

1. Un voyageur de retour d'Inde il y a 3 semaines se plaint de fièvre et céphalées. Quelle affirmation est la plus correcte?
- A Il s'agit probablement d'une encéphalite japonaise (EJ).
  - B Il faut lui faire une sérologie pour la malaria.
  - C Il s'agit probablement d'une malaria à *Plasmodium vivax*.
  - D Il s'agit d'une infection banale.
  - E Il faut lui faire une ponction lombaire.

2. Laquelle de ces affirmations est *la moins correcte*?
- A L'atovaquone/proguanil est indiqué comme traitement de secours pour les voyages courts.
  - B Sous prophylaxie de doxycycline, il est indiqué d'utiliser des préservatifs en plus de la pilule contraceptive.
  - C La méfloquine peut être utilisée durant la grossesse, y compris au premier trimestre, ainsi que durant l'allaitement.
  - D La doxycycline peut être utilisée comme prophylaxie au long cours (>3 mois).
  - E L'artémether/luméfantrine peut être utilisé comme traitement de secours chez les enfants à partir de 5 kg.

## Paludisme: de maladie négligée à maladie négligeable? /

## Malaria: einst vergessen, dereinst zu vergessen?

### Literatur / Références

- 1 [www.who.int/malaria/world\\_malaria\\_report\\_2010/en/index.html](http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2010/en/index.html).
- 2 D'Acromont V, Lengeler C, Genton B. Reduction in the proportion of fevers associated with *Plasmodium falciparum* parasitaemia in Africa: a systematic review. *Malar J.* 2010;9:240.
- 3 Behrens RH, Carroll B, Smith V, Alexander N. Declining incidence of malaria imported into the UK from West Africa. *Malar J.* 2008;7:235.
- 4 Behrens RH, Carroll B, Beran J, Bouchaud O, Hellgren U, Hatz C, et al. The low and declining risk of malaria in travellers to Latin America: is there still an indication for chemoprophylaxis? *Malar J.* 2007;6:114.
- 5 Kochar DK, Saxena V, Singh N, Kochar SK, Kumar SV, Das A. *Plasmodium vivax* malaria. *Emerging Infect Dis.* 2005;11(1):132–4.
- 6 Genton B, D'Acromont V, Rare L, Baea K, Reeder JC, Alpers MP, et al. *Plasmodium vivax* and mixed infections are associated with severe malaria in children: a prospective cohort study from Papua New Guinea. *PLoS Med.* 2008;5(6):e127.
- 7 Tjitra E, Anstey NM, Sugiarto P, Warikar N, Kenangalem E, Karyana M, et al. Multidrug-resistant *Plasmodium vivax* associated with severe and fatal malaria: a prospective study in Papua, Indonesia. *PLoS Med.* 2008;5(6):e128.
- 8 Cox-Singh J, Davis TME, Lee K-S, Shamsul SSG, Matusop A, Ratnam S, et al. *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. *Clin Infect Dis.* 2008;46(2):165–71.
- 9 Daneshvar C, Davis TME, Cox-Singh J, Rafa'ee MZ, Zakaria SK, Divis PCS, et al. Clinical and laboratory features of human *Plasmodium knowlesi* infection. *Clin Infect Dis.* 2009;49(6):852–60.
- 10 Stauffer WM, Cartwright CP, Olson DA, Juni BA, Taylor CM, Bowers SH, et al. Diagnostic performance of rapid diagnostic tests versus blood smears for malaria in US clinical practice. *Clin Infect Dis.* 2009;49(6):908–13.
- 11 Genton B, Paget S, Beck HP, Gibson N, Alpers MP, Hii J. Diagnosis of *Plasmodium falciparum* infection using ParaSight(R)-F test in blood and urine of Papua New Guinean children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1998;29(1):35–40.
- 12 Marx A, Pewsner D, Egger M, Nüesch R, Bucher HC, Genton B, et al. Meta-analysis: accuracy of rapid tests for malaria in travelers returning from endemic areas. *Ann Intern Med.* 2005;142(10):836–46.
- 13 Ochola LB, Vounatsou P, Smith T, Mabaso MLH, Newton CRJC. The reliability of diagnostic techniques in the diagnosis and management of malaria in the absence of a gold standard. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(9):582–8.
- 14 Njama-Meya D, Clark TD, Nzarubara B, Staedke S, Kanya MR, Dorsey G. Treatment of malaria restricted to laboratory-confirmed cases: a prospective cohort study in Ugandan children. *Malar J.* 2007;6:7.
- 15 d'Acromont V, Malila A, Swai N, Tillya R, Kahama-Maró J, Lengeler C, et al. Withholding antimalarials in febrile children who have a negative result for a rapid diagnostic test. *Clin Infect Dis.* 2010;51(5):506–11.
- 16 D'Acromont V, Kahama-Maró J, Swai N, Mtasiwa D, Genton B, Lengeler C. Reduction of anti-malarial consumption after rapid diagnostic tests implementation in Dar es Salaam: a before-after and cluster randomized controlled study. *Malar J.* 2011;10:107.
- 17 Hänscheid T, Grobusch MP. How useful is PCR in the diagnosis of malaria? *Trends Parasitol.* 2002;18(9):395–8.
- 18 Chappuis Francois. Place de la PCR en médecine des voyages. *Rev Med Suisse.* 2011;7:991–4.
- 19 D'Acromont Valérie, Greub Gilbert, Genton Blaise. Tests diagnostiques rapides (TDR): la panacée pour le praticien? *Rev Med Suisse.* 7:984–90.



- 20 Sinclair D, Zani B, Donegan S, Olliaro P, Garner P. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD007483.
- 21 Hatz C, Soto J, Nothdurft HD, Zoller T, Weitzel T, Loutan L, et al. Treatment of acute uncomplicated falciparum malaria with artemether-lumefantrine in nonimmune populations: a safety, efficacy, and pharmacokinetic study. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(2):241–7.
- 22 Douglas NM, Anstey NM, Angus BJ, Nosten F, Price RN. Artemisinin combination therapy for vivax malaria. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(6):405–16.
- 23 Karunajeewa HA, Mueller I, Senn M, Lin E, Law I, Gomorra PS, et al. A trial of combination antimalarial therapies in children from Papua New Guinea. *N Engl J Med.* 2008;359(24):2545–57.
- 24 Ratchiff A, Siswantoro H, Kenangalem E, Maristela R, Wuwung RM, Laihad F, et al. Two fixed-dose artemisinin combinations for drug-resistant falciparum and vivax malaria in Papua, Indonesia: an open-label randomised comparison. *Lancet.* 2007;369(9563):757–65.
- 25 Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet.* 2005;366(9487):717–25.
- 26 Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen ICE, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9753):1647–57.
- 27 [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf).
- 28 <http://darrenlu.en.ecplaza.net/4.asp>.
- 29 Gomes MF, Faiz MA, Gyapong JO, Warsame M, Agbenyega T, Babiker A, et al. Pre-referral rectal artesunate to prevent death and disability in severe malaria: a placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9663):557–66.
- 30 Mørch K, Strand Ø, Dunlop O, Berg A, Langeland N, Leiva RAM, et al. Severe malaria and artesunate treatment, Norway. *Emerging Infect Dis.* 2008;14(11):1816–8.
- 31 Zoller T, Junghans T, Kapaun A, Gjorup I, Richter J, Hugo-Persson M, et al. Intravenous artesunate for severe malaria in travelers, Europe. *Emerging Infect Dis.* 2011;17(5):771–7.
- 32 Jacqueroz FA, Croft AM. Drugs for preventing malaria in travellers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD006491.
- 33 Schlagenhauf P. Cochrane Review highlights the need for more targeted research on the tolerability of malaria chemoprophylaxis in travellers. *Evid Based Med.* 2010;15(1):25–6.
- 34 The position of mefloquine as a 21st century malar... [Malar J. 2010] – PubMed result [Internet]. [cited 2011 Jun 8]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21143906>
- 35 Tan KR, Magill AJ, Parise ME, Arguin PM. Doxycycline for malaria chemoprophylaxis and treatment: report from the CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;84(4):517–31.
- 36 Schlagenhauf P, Tschopp A, Johnson R, Nothdurft HD, Beck B, Schwartz E, et al. Tolerability of malaria chemoprophylaxis in non-immune travellers to sub-Saharan Africa: multicentre, randomised, double blind, four arm study. *BMJ.* 2003;327(7423):1078.
- 37 Griffith KS, Lewis LS, Mali S, Parise ME. Treatment of malaria in the United States: a systematic review. *JAMA.* 2007;297(20):2264–77.
- 38 Senn N, D’Acremont V, Landry P, Genton B. Malaria chemoprophylaxis: what do the travelers choose, and how does pretravel consultation influence their final decision. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(6):1010–4.
- 39 Office fédéral de la santé publique – Santé-voyages [Internet]. [cited 2011 Jun 9]; Available from: [www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00685/03062/index.html?lang=fr](http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00685/03062/index.html?lang=fr)