

# Le traitement de réserve du paludisme : le pour et le contre.

Table-ronde s'étant tenue lors de la 2ème Journée française de médecine des voyages, Institut Pasteur, Paris, 3 mai 1996.

Modérateurs : G. Charmot (Paris) & R. Steffen (Zurich) ; avec P. Ambroise-Thomas (Grenoble), D. Baudon (Marseille), A. Bourgade (Marseille), M. Danis (Paris), J. Le Bras (Paris), E. Monlun (Bordeaux), F. Peyron (Lyon).

Summary : Stand-by treatment for malaria: the pros and cons.

Key-words : Traveller's malaria -  
Malaria stand-by treatment

Any discussion of stand-by treatment will raise several questions:

- to whom should it be prescribed ?
- which drugs are advised for stand-by treatment, according to the expected sensitivity of the parasites, the chemoprophylaxis and the possible side effects of the drugs chosen ?
- what information should be given to a potential user ?
- under what circumstances should stand-by treatment be used ?
- how can the use of stand-by treatment and its efficacy be evaluated?
- are there any data for the stand-by treatment in literature ?
- what are the pros and cons for the use of stand-by treatment ?
- what is the place for stand-by treatment in today's array of antimalarial treatment ?

All of these questions were discussed at a round table stating that while stand-by treatment is an important element in malarial prevention for travellers, it must not become synonymous with self-treatment. An initial prescription of stand-by treatment is essential with the physician informing the user of the conditions for its use and its risks. The use of stand-by treatment does not exempt the traveller from rigorously carrying out the extensive recommended preventive measures. If, in spite of these precautions, a traveller does come down with a presumed malarial fever, the use of stand-by treatment should not prevent him from consulting a physician. A physician is in the best position to indicate an available stand-by treatment which should be considered as a back-up treatment. Self-treatment should only be considered as a last resort given its limitations. In all cases, it is indispensable to consult a physician.

Résumé :

Le traitement de réserve du paludisme (TRP), appelé "stand-by treatment" en terminologie anglaise, est né il y a quelques années du développement des chimiorésistances - susceptibles de rendre inopérante la chimioprophylaxie de cette maladie inopérante - et du fait que le pronostic du paludisme à *Plasmodium falciparum* est aggravé par tout retard au traitement.

Discuter du TRP amène à se poser un certain nombre de questions :

- à quels types de voyageurs doit-on le prescrire ?
- quel est le médicament à conseiller compte tenu de la sensibilité attendue des hématozoaires, de la chimioprophylaxie suivie, des effets indésirables possibles des médicaments éligibles ?
- quelles sont les explications à fournir à son utilisateur potentiel ?
- quelles seront exactement les circonstances d'utilisation du TRP ?
- quelle est la conduite à tenir pour le voyageur qui l'a utilisé ?
- comment évaluer l'usage qui est fait du TRP? son efficacité ?
- dispose-t-on déjà de données publiées à ce sujet ?
- quels sont in fine les arguments pour ou contre le TRP ?
- quelle est aujourd'hui sa place dans la panoplie anti-palustre ?

Tous ces aspects ont été discutés au cours de la table ronde, qui a rappelé que si le TRP est un élément important de la lutte antipalustre chez le voyageur, il ne doit pas devenir synonyme d'auto-médication. Pour le TRP, une prescription médicale initiale est indispensable au cours de laquelle le médecin précisera bien les conditions d'utilisation du traitement et ses risques potentiels. Le fait de disposer d'un TRP ne dispensera pas le voyageur d'exécuter de façon rigoureuse les conseils de prophylaxie prodigués. Si, malgré tout, une fièvre présumée palustre survient, être en possession d'un TRP ne le dispense pas non plus de rechercher une consultation médicale. Un médecin est le mieux placé pour poser l'indication du TRP disponible, qu'il vaudrait mieux pour cela nommer médicament de réserve. L'autotraitement n'est qu'une éventualité de dernière ligne, qui a ses limites. Dans tous les cas, l'urgence d'une consultation médicale demeure.

Mots-clés : Paludisme du voyageur -  
Traitement de réserve du  
paludisme

Cette table ronde est ouverte par G. CHARMOT, qui rappelle qu'en cas de paludisme à *Plasmodium falciparum*, hématozoaire à multiplication rapide et donc à fort pouvoir pathogène, tout retard thérapeutique est dangereux. Cette constatation semble justifier le fait que tout voyageur puisse disposer - en cas de nécessité -, d'un traitement de réserve du paludisme (TRP), appelé en anglais « stand-by treatment ». Le "traitement de réserve" est recommandé - sous cette dénomination - dans la version française de la brochure de l'OMS "Voyages internationaux et santé", ainsi que dans le BEH français qui formule des recommandations sanitaires pour la prévention des maladies des voyageurs.

R. STEFFEN analyse les données du problème tel qu'il se pose aujourd'hui.

*Primum non nocere*. Nous ne pouvons pas prescrire une médication antipaludéenne prophylactique qui aurait plus d'inconvénients que d'avantages. Ainsi, nous sommes forcés de comparer, par exemple, le taux d'effets secondaires conduisant à une hospitalisation avec l'incidence du paludisme pour un voyage donné. Pour de courts séjours en zone de faible endémicité, il a été établi que le bénéfice de prévention du paludisme est moins grand que le risque d'effets secondaires. Théoriquement, le traitement de réserve aurait ainsi un net avantage par rapport à une chimioprophylaxie (plus précisément une chimiosuppression).

En pratique, cependant, bien des problèmes se posent :

- comment expliquer les symptômes du paludisme aux voyageurs ? Selon plusieurs études, une partie des voyageurs n'utilisent pas leur traitement de réserve malgré un accès fébrile sans diagnostic (pouvant être un accès palustre), alors que d'autres l'utilisent rapidement tout en ayant eu la possibilité d'établir un diagnostic dans un grand centre médical ;
- existe-t-il vraiment des situations où les voyageurs n'ont pas accès à un médecin ?

- serait-il préférable, dans certaines régions, que les voyageurs ne consultent pas un médecin local par crainte d'un risque d'infection nosocomiale, telle qu'une infection par le VIH, Ebola ?

- nous ne possédons pas (encore) un médicament idéal : la méfloquine (1500 mg dans les 24 heures) cause des effets secondaires importants chez 30-50% des utilisateurs (sans risque de mort) ; selon l'OMS, l'halofantrine « n'est plus recommandée pour le traitement de réserve depuis que l'on sait qu'elle peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et une dysrythmie ventriculaire chez les sujets sensibles », et que cela a causé plusieurs décès.

- il existe, surtout dans le sud-est asiatique, des résistances contre tous les médicaments prescrits pour l'autotraitement. En conclusion, le traitement de réserve du paludisme, - tel qu'il est conseillé par l'OMS -, en auto administration, à une minorité de personnes exposées aux risques d'infection qui n'auront peut-être pas accès à des soins dans les 24 heures qui suivent l'apparition des symptômes, en particulier si elles se trouvent dans un endroit éloigné de services médicaux "compétents". Mais, pour être applicable tel quel, ce traitement soulève de nombreux problèmes difficiles à résoudre.

M. DANIS rappelle les molécules qui peuvent être prescrites pour le TRP : l'halofantrine, la méfloquine en zone 2 et 3 de la classification française des chimiorésistances de *P. falciparum*, la sulfadoxine-pyriméthamine en zone 2 d'Afrique seulement, qu'il y ait eu ou non - dans toutes ces éventualités - une chimioprophylaxie antérieure par chloroquine ou chloroquine + proguanil. La quinine est aussi une alternative en cas de chimio-

prophylaxie par méfloquine ou en cas de contre-indication des autres produits.

J. LE BRAS rappelle que le traitement de réserve doit faire l'objet d'une prescription médicale. Les conditions de sa mise en œuvre seront bien expliquées, les contre-indications de tel produit seront recherchées, il sera indiqué que le TRP ne doit être utilisé en auto-traitement présomptif par le voyageur se trouvant en zone d'endémie que si une consultation médicale est impossible dans les 12 heures (dans les 24 heures selon l'OMS), que cette consultation médicale doit être recherchée au plus tôt, que les effets indésirables possibles du médicament choisi ont été bien indiqués à l'avance. Il sera également précisé que le TRP, qui est un traitement oral, n'aura pas d'efficacité suffisante en cas de paludisme grave ou de paludisme avec vomissement : une prise en charge médicalisée urgente est alors indispensable. L'idéal serait qu'avant de procéder à la prise médicamenteuse, le voyageur qui s'estime suspect de paludisme puisse procéder soit à un prélèvement sanguin, soit à un examen parasitologique. Malgré l'intérêt de la technique du Para Sight<sup>®</sup>, cette perspective paraît encore peu réalisable.

E. MONLUN rappelle les qualités que devrait posséder un traitement de réserve : être toujours efficace, être le mieux toléré possible, être facile à prendre. Aucune des molécules ne répond à la totalité de ces exigences. L'halofantrine, qui a été dans un passé récent l'un des médicaments les plus prescrits en TR, possède une certaine toxicité cardiaque : elle ne doit être utilisée que s'il n'existe pas un allongement congénital de QT ou un allongement de QT iatrogène ou pathologique. Sa prescription nécessite donc une consultation médicale préalable avec ECG et estimation de la valeur du QTc [espace QT corrigé tenant compte de la fréquence cardiaque :  $QTc = QT (1/ RR)$ ] en sachant que la normalité de l'ECG lors de cet examen n'exclut pas tout risque thérapeutique. Le calcul du QTc n'est pas évident pour un non spécialiste. A une question posée, E. MONLUN répond que l'halofantrine n'est pas susceptible de déprimer la conduction auriculo-ventriculaire, mais seulement la conduction intra-ventriculaire. R. STEFFEN signale que l'OMS ne recommande plus la prescription de l'halofantrine en TRP.

Dans l'armée française, le TRP de réserve est parfois utilisé en milieu endémique par des troupes opérationnelles, mais sous contrôle médical (D. BAUDON). Les tropicalistes du Service de Santé des Armées ont proposé un arbre de décision pour la prescription d'halofantrine. Des antécédents de perte de connaissance imposent la pratique d'un ECG avant prescription d'halofantrine (en cas d'anomalie du QTc : quinine) ; la notion d'une chimioprophylaxie par la méfloquine impose aussi la quinine ; en cas de prise d'un médicament hypokaliémant ou d'un antiarythmique de classe I ou III, l'halofantrine sera aussi écartée si l'ECG fait apparaître un QTc allongé ou des signes électriques d'hypokaliémie.

D'autres antimalariques que les produits cités sont actuellement à l'étude, notamment des dérivés de l'artémisinine, l'atovaquone, à utiliser en mono ou en bithérapie, mais il ne peut encore être envisagé de les utiliser en TR (P. AMBROISE-THOMAS).

Les aspects éthiques et médico-légaux sont abordés par A. BOURGEADE.

Si la prescription d'un TRP, quel qu'il soit, semble légitime du point de vue de l'éthique, son utilisation en auto-traitement présomptif par un patient éloigné du médecin prescripteur n'est pas sans poser des problèmes juridiques de responsabilité. Qui est vraiment responsable de l'indication : est-ce le

médecin prescripteur qui ne peut réellement décider de l'opportunité de sa mise en œuvre? est-ce le patient qui ne fait pourtant qu'exécuter une prescription médicale? En cas d'utilisation intempestive, inadéquate ou d'accident thérapeutique, un problème de responsabilité pourrait théoriquement se poser. Bien que les études jusqu'ici réalisées à propos de l'utilisation du TRP aient montré qu'il était plutôt peu utilisé (1 à 3% des voyageurs à qui on l'avait prescrit), ces mêmes études ont aussi montré qu'il était parfois sur-utilisé, parfois sous-utilisé (par rapport à la réalité d'un paludisme). Il est indispensable de bien rappeler au voyageur que la prise du TRP ne doit pas être une "facilité" mais seulement une mesure de recours au cas où une consultation médicale serait impossible dans les délais utiles. Une telle consultation est en effet bien souvent possible car les pays d'endémie palustre ne sont pas tous des déserts médicaux (remarque d'E. PICHARD). Il faudrait donc se garder d'assimiler TRP et autotraitement (ou automédication). Médicament de réserve serait une expression peut-être plus judicieuse que TRP : il s'agit d'une ressource médicamenteuse utile pour une indication posée sur place par un médecin (remarque de B. LAGARDÈRE). L'auto-traitement devrait rester l'exception.

F. PEYRON propose qu'une enquête multicentrique sur le TRP soit réalisée en France par les services spécialisés. Est-il justifié? nécessaire? utilisé? dans quelles circonstances? avec quelle efficacité? avec quels effets indésirables? Cette enquête ne donnera pas forcément les mêmes résultats que celles qui ont été jusqu'ici faites dans des pays voisins (Allemagne, Suisse). N. PICOT signale qu'une enquête sur le TRP a déjà été exécutée, il y a quelques années, dans le cadre de l'APMAVOY (Association pour la prévention des maladies chez les voyageurs). Sur 300 voyageurs étudiés, 7 avaient utilisé le TRP en auto-traitement après un prélèvement sanguin destiné à juger plus tard de son opportunité; chez 3 d'entre eux, le prélèvement se révéla ultérieurement positif.

La plupart des données disponibles indiquent donc que le TRP est rarement utilisé par les voyageurs à qui on l'avait prescrit. Que deviennent les médicaments ainsi mis en circulation? Le spécialiste de la médecine des voyages devrait-il être plus strict dans ces prescriptions? En fonction de quels critères?

En conclusion, la table ronde a rappelé que si le TRP est un élément essentiel de la lutte antipalustre chez le voyageur, il ne doit pas devenir synonyme d'automédication. Une prescription médicale initiale est indispensable : le médecin choisira le produit en tenant compte de la destination, de la durée du séjour, des conditions du voyage, des mesures de prévention prescrites, des contre-indications respectives des différents antimalariques; les conditions d'utilisation et les risques potentiels du TRP seront bien précisés. Par la suite, être en possession d'un TRP ne dispense pas le voyageur d'exécuter de façon rigoureuse les conseils de prophylaxie prodigués. Si, malgré tout, une fièvre présumée palustre survenait, être en possession d'un TRP ne dispense pas le voyageur de rechercher une consultation médicale. Un médecin est le mieux placé pour poser l'indication du TRP disponible (qu'il vaudrait mieux pour cela nommer médicament de réserve). L'autotraitement présomptif n'est qu'une éventualité de dernière ligne, en sachant que ce type de recours a ses limites (en terme d'exactitude de l'indication, d'efficacité) et ses inconvénients (tenant aux effets indésirables possibles des médicaments). Dans tous les cas, l'urgence de la consultation médicale demeure.

Propos recueillis par A. BOURGEADE.

## Références bibliographiques

1. AA - Actualisation des recommandations sanitaires pour les voyageurs. *Bull Epidém Hebdom*, 1996, **23**, 101-105.
2. NOTHDURF HD, JELINEK T, PECHEL S, HESS F, MAIWALD H *et al.* - Stand-by treatment of suspected malaria in travellers. *Trop Med Parasitol*, 1995, **46**, 161-163.
3. SCHLAGNEHAUF P & STEFFEN R - Stand-by treatment of malaria in travellers: a review. *J Trop Med Hyg*, 1994, **97**, 151-160.
4. SCHLAGNEHAUF P, STEFFEN R, TSCHOOP A, VAN DAMME P *et al.* - Behavioral aspects of travellers in their use of malaria presumptive treatment. *Bull OMS*, 1995, **73**, 215-221.
5. WEINKE T, BERGS A, WEBER G, NOTHDURF HD & RIECKEN EO - Malaria stand-by therapy: experiences and problems with its use. IVth international conference on Travel Medicine, Acapulco, April 23-27, 1995. Abstract in *J Travel Med*, 1995, **2**, 131.