

Les effets indésirables de la chimioprophylaxie : mythe ou réalité ?

F. Peyron

Laboratoire de parasitologie et pathologie exotique, 8 avenue Rockefeller, 69373 Lyon Cedex 08, France.

Manuscrit n° 2156/Pharo 8. Journée "Situation et perspectives en prophylaxie antipaludique", vendredi 19 mai 2000 à l'IMTSSA, Le Pharo, Marseille, France.

Summary: Side effects of chemoprophylaxis: real or imagined?

Prescribing chemoprophylaxis against malaria is a medical act which is often controversial. The choice of appropriate molecule depends on destination, length of stay and tolerance to a given product. This latter aspect is difficult to evaluate. Among the three most commonly used drugs for malarial prevention - Savarine®, Lariam® and doxycycline - the first enjoys the reputation of being well tolerated, the second is perceived as being poorly tolerated and the third, little used until now, is suspected of serious complications. It is impossible to say, by reviewing the available literature, which of these three molecules is indeed the least well tolerated, but the studies have followed heterogeneous evaluation methods. We propose that the various scientific associations concerned by the issue draw together an information sheet on side effects so as to encourage practitioners to investigate all cases of intolerance of antimalarial drugs.

Résumé :

La prescription d'une chimioprophylaxie du paludisme est un acte médical souvent controversé. En effet, le choix du médicament dépend de la destination, de la durée du séjour et de la tolérance du produit. Ce dernier aspect est difficile à évaluer. Parmi les trois médicaments couramment utilisés pour la prévention du paludisme : la Savarine®, le Lariam® et la doxycycline, le premier bénéficie d'une réputation de bonne tolérance, le deuxième est perçu comme très mal supporté, le troisième, encore peu utilisé, fait craindre des complications graves. La revue de la littérature ne permet pas d'identifier, parmi ces trois molécules, laquelle est la moins bien tolérée. Les études sont toutefois hétérogènes quant à leur méthodologie. Nous proposons que les différentes sociétés savantes concernées par la prévention du paludisme s'accordent pour rédiger un formulaire de recueil des effets indésirables afin d'inciter les médecins à rechercher tous les cas d'intolérance aux antipaludéens.

malaria
chemoprophylaxie
prevention
proguanil
chloroquine
mefloquine
doxycycline
side effect

chimioprophylaxie
paludisme
prevention
proguanil
chloroquine
mefloquine
doxycycline
effet indésirable

Introduction

Un mythe est une représentation de faits réels déformée par l'imagination collective. La question posée par le titre de cet article comprend donc une double interrogation : les effets indésirables de la chimioprophylaxie antipaludéenne existent-ils et sont-ils rapportés de façon exagérée ?

La question est importante car, pour être efficace, une prophylaxie doit être bien tolérée, sinon elle court le risque d'être abandonnée malgré la persistance de l'exposition au risque infectieux. L'observance du traitement préventif sera d'autant moins bonne que ce dernier est chargé d'*a priori* négatifs, véhiculés et amplifiés par la tradition orale, si vivace dans le milieu des voyageurs.

Depuis une vingtaine d'années, la prévention du paludisme est entrée dans l'ère "post Nivaquine®". Auparavant, ce médicament, efficace et bien toléré, était la référence en matière de chimioprophylaxie. L'apparition de souches résistantes a coïncidé avec l'extension des voyages. Le profil du sujet exposé a considérablement changé, il ne s'agit plus du professionnel ou de l'homme d'église qui part pour un long séjour, mais d'un indi-

vidu représentatif de la société actuelle qui part à des fins de loisirs, pour un séjour court. Ce voyageur, qui souhaite rencontrer l'exotisme dans un contexte sécuritaire, exige une prévention efficace et bien supportée.

Pour le médecin prescripteur, la première difficulté consiste à faire un choix parmi les différentes options préventives que lui proposent des organisations nationales ou internationales ; la deuxième sera de convaincre le voyageur du bien fondé de son choix et surtout de la bonne tolérance du médicament. Ce dernier aspect de la prescription est certainement le plus difficile ; il consiste à opposer à des rumeurs les résultats d'études de tolérance menées avec rigueur. Comment expliquer à un voyageur les notions de pharmacovigilance et d'imputabilité, alors qu'il maintient avec véhémence que, lors de son dernier voyage, la seule personne du groupe à n'avoir pas été malade était celle qui n'avait pas pris la chimioprophylaxie qui lui est proposée ?

Actuellement, trois médicaments sont utilisés pour la prévention du paludisme : la Savarine®, le Lariam® et la doxycycline. Leur indication dépend de la destination et de la durée du séjour.

Ces médicaments sont-ils bien tolérés? Un consensus, non écrit mais largement diffusé, répond oui pour la Savarine®, non pour le Lariam®, peut-être pour la doxycycline, cette dernière molécule étant d'une utilisation plus récente et plus restreinte.

Au vu des données de la littérature, nous allons tenter d'évaluer la tolérance de ces trois médicaments.

La Savarine®

Ce médicament associe, en un seul comprimé, un biguanide, le proguanil, et la chloroquine. Il est difficile d'évaluer la responsabilité respective de ces deux molécules dans l'apparition d'effets indésirables.

Ceux-ci sont fréquents, 24 % dans certaines études (17) mais le plus souvent bénins (1). Il s'agit essentiellement de troubles digestifs à type de nausées et de douleurs abdominales observés dans 13 % (17) ou 10,3 % des cas (4).

Des ulcérations buccales, peu incommodantes, sont également observées (9) parfois dans 8 % des cas (16).

De nombreux autres effets indésirables ont été rapportés mais avec une fréquence faible. Ainsi, des alopecies régressives à l'arrêt du médicament ont été observées dans une cohorte scandinave.

Des effets hématologiques ont été signalés de façon anecdotique. Au plan biochimique, DUPUY (9) rapporte une élévation de la créatininémie chez 40 % des sujets, des CPK dans 28,5 % des cas et des transaminases dans 2,3 % des cas.

Le Lariam® (méfloquine)

Il est certainement le médicament le plus controversé en France, en particulier à cause d'effets indésirables neuropsychiatriques qui lui sont attribués. Le Lariam® a en effet mauvaise presse parmi les médecins et les voyageurs. Fort curieusement, les Américains, pourtant prudents concernant les prescriptions médicamenteuses, ne partagent pas cet avis. La littérature abondant sur la tolérance ou les effets indésirables imputés à ce médicament, nous ne rapporterons que les publications faisant la synthèse des faits observés.

SCHLAGENHAUF (15) a récemment publié une revue de la littérature de 1992 à 1998 portant, en partie, sur les effets indésirables du Lariam®. La fréquence des troubles imputés au Lariam® varie de 12 à 90 %. Quand un groupe témoin existait, le pourcentage d'effets indésirables était la plupart du temps équivalent. Ainsi, une étude randomisée contrôlée en double aveugle portant sur 624 soldats rapportait 90% d'effets indésirables dans le groupe recevant le Lariam® contre 89 % d'effets indésirables parmi les sujets traités par chloroquine-proguanil. Le profil des effets indésirables était étrangement similaire au cortège habituel des troubles digestifs, du prurit, des ulcérations buccales et de troubles neuropsychiatriques (5). Dans une étude comparative, le taux global d'effets indésirables était de 24 % dans le groupe Lariam® et 35 % pour le groupe Savarine® ; le pourcentage de troubles nécessitant une hospitalisation était de 10/100 000 dans les 2 groupes (16). BARRET (2), dans une étude rétrospective, observait un taux global d'effets indésirables comparable chez les sujets sous Lariam® ou sous association chloroquine-proguanil. Par contre, le taux d'hospitalisation pour troubles attribués à la chimioprophylaxie était de 1/607 dans le groupe Lariam® contre 1/1 181 dans le groupe témoin.

Les effets neuropsychiatriques sont difficiles à répertorier. BARRETT (2) trouve significativement plus de troubles neu-

ropsychiatriques dans le groupe recevant du Lariam®. Dix cas étaient rapportés associant des attaques de panique avec hallucinations, des troubles du sommeil, des difficultés de concentration et une attaque "grand mal". Dans ce dernier cas, ainsi que pour un cas de délire hallucinatoire, il existait des antécédents pouvant jouer le rôle de facteur favorisants.

STEFFEN (16), sur 139 164 voyageurs, observait un taux de troubles neuropsychiatriques graves de 1/10 600 pour le groupe méfloquine contre 1/13 600 pour le groupe Nivaquine®. D'une façon générale, l'auteur concluait à l'absence de différence de taux d'effets indésirables entre les différents types de chimioprévention. CROFT & WORLD (7), étudiant la tolérance du Lariam® en prophylaxie chez des soldats anglais sur une période de 3 mois, observaient un taux d'effets neuropsychiatriques sévères de 1/6000. De toutes ces études, on peut conclure que les effets neuropsychiatriques du Lariam® existent mais sont peu fréquents, surtout si on compare le pourcentage d'effets indésirables avec ceux qui sont observés au cours d'autres chimioprophylaxies. Les femmes, pour des raisons inconnues, semblent plus sensibles aux effets indésirables du Lariam®. Bien que pour les adultes la posologie ne soit pas adaptée au poids corporel, les troubles neuropsychiatriques ne semblent pas dus à un surdosage (7).

Ces effets indésirables entraînent-ils l'abandon de la chimioprophylaxie au cours du séjour? CROFT & GARNER (6), à l'issue d'une méta-analyse portant sur 10 études, observaient un taux d'abandon du Lariam® supérieur à celui observé dans les groupes témoins. Ces résultats sont sujets à caution car certaines études s'étaient déroulées en zone non endémique, ce qui pouvait diminuer la motivation des participants par rapport à celle des voyageurs en zone à risque et informés de la gravité du paludisme.

La durée maximum de la prophylaxie, qui est de 3 mois, pour les Français, n'a jamais été validée. LOBEL observait une bonne tolérance chez des Peace corps américains soumis à une prévention au Lariam® pendant une période de un an (11). Chez des soldats hollandais stationnés au Cambodge, une chimioprévention par Lariam®, pour une période de 6 mois, était bien tolérée (10).

La doxycycline

L'utilisation de la doxycycline en chimioprévention du paludisme s'est d'emblée heurtée à des réticences. On craignait que ce médicament ne provoque des lésions, ou autres problèmes cutanés, des troubles digestifs ou des candidoses vaginales.

Les résultats rapportés dans la littérature sont plus rassurants. Des études conduites chez des militaires de différentes nationalités montrent dans l'ensemble une bonne tolérance. Certains travaux font état de plus de troubles intestinaux et cutanés dans le groupe recevant de la doxycycline comparé au groupe traité par Lariam® (14). OHRT (12), étudiant 204 soldats indonésiens traités pendant 13 semaines par doxycycline, Lariam® ou placebo, trouvait un taux d'effets indésirables moindre avec la doxycycline. Toutefois, avec ce médicament, un cas de crise d'hystérie imposait l'arrêt de la prophylaxie. BAUDON (3) sur 255 sujets ayant séjourné 4 mois en zone impaludée observait une meilleure tolérance de la doxycycline que l'association chloroquine-proguanil.

Chez des civils non immuns, PHILIPS (13) n'observait pas de différence entre Lariam® et doxycycline. Par contre, les femmes rapportaient, pour une raison inconnue, plus d'effets indésirables que les hommes.

Récemment, une évaluation des données de pharmacovigilance a démontré la fréquence d'atteinte œsophagienne liée à la prise de doxycycline prescrite pour différentes raisons médicales. Ces troubles étaient plus liés à la forme gélule qui a été retirée du marché.

Conclusion

Les effets indésirables de la chimioprophylaxie antipaludique existent et ce, quel que soit le médicament utilisé. Un antipaludéen peut provoquer des effets indésirables, mais quel médicament en est-il totalement dénué? D'après les données de la littérature, on ne peut distinguer une molécule moins bien supportée qu'une autre, ou entraînant, en cours de séjour, un taux d'abandon supérieur.

Des études comparatives montrent des profils d'effets indésirables modérés comparables entre le Lariam® et la Savarine®, ou le Lariam® et la doxycycline. Des effets neuropsychiatriques sévères sont parfois plus fréquemment rapportés avec le Lariam®, mais il est important de noter qu'on les avait également observés avec la Nivaquine® et la Savarine® (5, 6). Des recommandations officielles conseillent d'évaluer le rapport risque/bénéfice d'une chimioprophylaxie, mais comment le faire au cas par cas? L'aspect potentiellement léthal du paludisme à *P. falciparum* impose la prescription d'une prévention, pour tout voyageur devant se rendre en zone à risque. Pour les expatriés, le problème est plus compliqué car il n'y a pas de consensus, et on leur recommande de prendre un avis médical autorisé sur place (8). La première question à se poser est celle du risque d'impaludation lié au voyage. Si, pour l'Afrique, la réponse est univoque, elle est moins évidente pour les voyages en Asie ou en Amérique latine où la transmission de la maladie est cantonnée à certaines zones rurales.

Concernant la prévention du risque d'effets indésirables, quelques règles sont à rappeler.

La prescription d'une chimioprophylaxie est un acte médical qui doit être réalisé à l'issue d'une consultation. La recherche de contre-indications doit être systématique, elle doit commencer par la notion d'intolérance antérieure au médicament proposé et rechercher les antécédents favorisant la survenue d'effets indésirables. L'existence de troubles neuropsychiatriques devra contre-indiquer la prescription de Lariam®. La prise d'autres médicaments devra également être recherchée. Les troubles induits par ce médicament apparaissent souvent en début de traitement. Cette notion doit être communiquée au sujet et faire commencer la prévention 15 jours avant le départ. L'importance des effets indésirables, ramenée à sa juste réalité en se basant sur les études de cohorte et non sur des cas isolés, doit être expliquée au voyageur, sans être trop alarmiste, et en rappelant que souvent ces effets sont transitoires ou régressent après modification des modalités de prise. La consommation inconsidérée d'alcool chez un patient prenant du Lariam® doit être déconseillée car elle peut entraîner des troubles du comportement. Les femmes semblent présenter plus fréquemment des effets indésirables: la raison en est inconnue, mais cela doit inciter le prescripteur à la prudence. De plus, il faudra insister sur l'importance d'éviter une grossesse sous Lariam® ou sous doxycycline.

La deuxième règle est de rechercher tous les effets indésirables et de ne pas se contenter d'une description orale par un tiers ou d'une vague rumeur. Une telle attitude nous a permis de vérifier que bon nombre d'effets neuropsychiatriques attribués au Lariam® n'en étaient pas, ou survenaient sur un terrain prédisposé chez lequel ce médicament n'aurait pas dû être prescrit. De plus, des dossiers d'effets indésirables cir-

constanciés auraient l'avantage d'alimenter les données de pharmacovigilance. Au terme de cette revue de la littérature, on peut constater que les effets indésirables de la chimioprévention antipaludique sont bien réels. Il semble qu'en France, surtout pour le Lariam®, leur importance ait été exagérée. En respectant les règles de prescription, on peut diminuer leur fréquence. Pour répondre à la question du titre, les effets indésirables de la chimioprévention sont une réalité mais sont rapportés de façon exagérée et souvent sans vérification élémentaire. Le véritable mythe, n'était-il pas de rêver d'un médicament efficace sans effets indésirables?

Références bibliographiques

1. ANONYME - Proguanil + Chloroquine. *La Revue Prescrire*, 1998, **18**, 11-13.
2. BARRETT PJ, EMMINS PD, CLARKE PD & BRADLEY DJ - Comparison of adverse events associated with use of mefloquine and combination of chloroquine and proguanil as antimalarial prophylaxis: postal and telephone survey of travellers. *Br Med J*, 1996, **313**, 525-528.
3. BAUDON D - Evaluation de la tolérance et de l'efficacité clinique de la Toxine® en chimioprophylaxie du paludisme comparée à l'association chloroquine-proguanil (résultats de l'étude menée en 1998 et en 1999 dans les compagnies tournantes séjournant au Tchad et au Gabon). Rapport n° 593, IMTSSA, MEDCO, 1999.
4. CARME B, PEGUET C & NEVEZ G - Chimioprophylaxie du paludisme: tolérance et observance de la méfloquine et de l'association proguanil/chloroquine chez des touristes français. *Bull Soc Pathol Exot*, 1997, **90**, 273-276.
5. CROFT A - Toxicity of mefloquine is similar to that of other chemoprophylaxis. *Br Med J*, 1995, **311**, 191.
6. CROFT J & GARNER P - Mefloquine to prevent malaria: a systematic review of trials. *Br Med J*, 1997, **315**, 1412-1416.
7. CROFT J & WORLD MJ - Neuropsychiatric reactions with mefloquine chemoprophylaxis. *Lancet*, 1996, **347**, 326.
8. DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ - Recommandations sanitaires pour les voyageurs. *BEH*, 1999, n° **23**, 93-99.
9. DUPUY O - Etude de la tolérance de l'association chloroquine-proguanil dans la prophylaxie antipalustre de 131 militaires ayant séjourné en République Centrafricaine. *Méd Mal Infect*, 1992, n° spécial, 621-623.
10. HOPPERUS BUMA APCC, VAN THIEL PPAM, LOBEL HO, OHRT C, VAN AMEIJDEN EJC *et al.* - Long-Term Malaria Chemoprophylaxis with Mefloquine in Dutch Marines in Cambodia. *J Infect Dis*, 1996, **173**, 1506-1509.
11. LOBEL HO, MIANI M, ENG T, BERNARD KW, HIGHTOWER AW & CAMPBELL CC - Long-term malaria prophylaxis with weekly mefloquine. *Lancet*, 1993, **341**, 848-851.
12. OHRT C, RICHIE TL, WIDJAJA H, SHANKS D, FITRIADI J *et al.* - Mefloquine compared with doxycycline for the prophylaxis of malaria in Indonesian soldiers. *Ann Intern Med*, 1997, **126**, 963-972.
13. PHILLIPS MA & KASS RB - User acceptability patterns for mefloquine and doxycycline malaria chemoprophylaxis. *J Travel Med*, 1996, **3**, 40-45.
14. SANCHEZ JL, DeFRAITES RF, SHARP TW & HANSON RK - Mefloquine or doxycycline prophylaxis in US troops in Somalia. *Lancet*, 1993, **341**, 1021-1022.
15. SCHLAGENHAUF P - Mefloquine for malaria chemoprophylaxis 1992-1998: a Review. *J Travel Med*, 1999, **6**, 122-133.
16. STEFFEN R, FUCHS E, SCHILDKNECHT J, NAEF U, FUNK M *et al.* - Mefloquine compared with other malaria chemoprophylactic regimens in tourists visiting East Africa. *Lancet*, 1993, **341**, 1299-1303.
17. STEFFEN R, HEUSSER R, MÄCHLER R, BRUPPACHER R, NAEF U *et al.* - Malaria chemoprophylaxis among European tourists in tropical Africa: use, adverse reactions, and efficacy. *Bull Org Mond Santé*, 1990, **68**, 313-322.

Intervention de J. F. MAGNAVAL :

Il est nécessaire de mieux utiliser les compétences des services de pharmacovigilance. L'exploration des bases de données montre que le taux de déclaration est très faible.