



Antimalariques

Prophylaxie et traitement de secours – 1^{ère} partie

Mathilde Escaith, Véronique Kälin, Marie-José Barbalat, Delphine Carli, Jérôme Berger

La malaria, aussi connue sous le nom de paludisme, est une maladie tropicale endémique en Afrique, Amérique Centrale et du Sud, Asie et Océanie. C'est la maladie tropicale la plus fréquemment diagnostiquée en Suisse chez les patients ayant séjourné dans une région à risque (touristes, migrants, requérants d'asiles, etc.). Nous vous proposons de faire le point sur les différents traitements antimalariques possibles – prophylactique et de secours – au travers d'une vignette clinique.

La malaria est une maladie parasitaire transmise par des moustiques qui piquent le soir et la nuit. Elle peut être provoquée par cinq espèces de Plasmodium : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*. *P. falciparum* cause la forme la plus grave et la plus répandue de malaria,

ce qui justifie la mise en place de recommandations aux voyageurs incluant toujours une protection contre les piqûres d'insectes, voire la prise d'un traitement antimalarique de secours ou en prophylaxie [1,2,3,4]. Le traitement de secours, ou auto-traitement d'urgence, est prescrit lors de séjour dans les zones à risque d'infection faible à moyen, et devra être pris dès la suspicion de malaria. Il permet d'éliminer les parasites sensibles ou de freiner la multiplication des parasites partiellement résistants. Le traitement prophylactique est prescrit pour les zones à haut risque de transmission ou de complication, et la prise aura lieu avant le départ, pendant et après le séjour [4].

Plus précisément, l'infection à Plasmodium est transmise par la piqûre d'un moustique femelle anophèle contaminé, qui injecte les sporozoïtes dans la circulation sanguine. Le développement du parasite peut être divisé en deux grandes

étapes: la phase hépatique et la phase érythrocytaire. Alors que la phase hépatique est asymptomatique, la phase érythrocytaire est responsable de la lyse des érythrocytes entraînant des symptômes pseudo-grippaux, tels que fièvre, maux de tête, douleurs musculaires, et parfois vomissements et diarrhées. Ces symptômes peuvent sembler anodins, mais ils constituent en réalité une urgence médicale qui doit être traitée si possible dans les 24 heures (plus la prise en charge est tardive, plus le pronostic vital se péjore) car de graves complications peuvent survenir: en

Cet article passe en revue les traitements antimalariques actuellement recommandés dans diverses situations. Il vous est proposé sous la forme d'une vignette clinique qui sera publiée en deux parties: vous trouverez la suite de cet article dans le prochain numéro du pharmaJournal.



cas de neuropaludisme, la modification des érythrocytes provoque une obstruction partielle de la microcirculation cérébrale, pouvant causer des convulsions, un coma, voire le décès.

Toute fièvre persistant plus de 24 heures doit être considérée comme suspecte dans les trois mois qui suivent une exposition potentielle (c'est-à-dire un retour de voyage en zone à risque). Ce risque peut perdurer jusqu'à un an après l'infection pour les formes latentes, mais une latence aussi longue reste néanmoins très rare [1,2,3,4].

1. Traitements antimalariques et recommandations

Le risque de contracter la malaria varie beaucoup d'un pays à l'autre, voire d'une région à l'autre d'un même pays ou d'une saison à l'autre. Les mesures préventives doivent donc être adaptées à chaque situation, avec comme nous le disions en préambule la prise d'une chimioprophylaxie dans les zones à haut risque, et d'un traitement de secours dans les zones à faible risque, pour les voyageurs ne pouvant pas accéder à des infrastructures médicales

dans les 48 heures. Il est important d'informer le voyageur qu'une chimioprophylaxie bien suivie réduit nettement le risque de maladie mortelle, mais qu'aucune prophylaxie antimalarique n'assure une protection absolue (protection d'environ 90%), ni ne dispense d'appliquer des mesures de protection contre les piqûres d'insectes [2,4,5]. Le but des traitements prophylactiques est d'empêcher le développement clinique ou d'atténuer l'évolution de la malaria [4].

Actuellement en Suisse, quatre médicaments et leurs génériques sont commercialisés comme traitements antimalariques: méfloquine (Méphaquine®), atovaquone/proguanil (At/P) (Malarone®, atovaquone plus®, Malarone® junior), doxycycline (Vibramycine®, Doxyclyne®, Doxycyclin Mepha®, Doxylag®, Doxysol®, Supracycline®) et arthéméther/luméfántrine (Ar/L) (Riamet®) [2,6].

Méfloquine, atovaquone/proguanil et doxycycline constituent tous les trois des premiers choix de prophylaxie médicamenteuse, qui doivent être sélectionnés de façon individuelle selon la situation de chaque voyageur (pathologies, situation financière, etc.). En traitement de secours, atovaquone/proguanil et arthéméther/lu-

méfántrine sont les traitements de premier choix (voir tableau 1) [4]. La méfloquine est aussi un traitement de secours en cas de contre-indication aux deux autres traitements. Toutefois aux dosages utilisés en thérapie de secours, elle présente une balance bénéfique/risque défavorable en raison du risque d'effets indésirables (par exemple neurotoxicité). [3,4].

Vignette clinique

Une famille, composée de Mme et M.V., tous deux âgés de 35 ans, et de leur enfant W., 5 ans (18 kg), se présente à la pharmacie avec une ordonnance pour de la méfloquine. Ils partent un mois au Sénégal.

Mme V. et son fils n'ont pas d'autres traitements et ne souffrent pas d'autre pathologie, mais Mme V. est enceinte de quatre mois. Quant à M.V., selon l'historique de la pharmacie, il prend actuellement de la duloxétine pour des douleurs et du candésartan pour traiter une hypertension essentielle.

(La prophylaxie antimalarique et la prise en charge des femmes enceintes et des enfants seront traitées dans la seconde partie de l'article qui paraîtra dans le prochain numéro du pharmaJournal.)

Tableau 1. Antimalariques commercialisés en Suisse – Dosages adultes [3,4,6].

	Méfloquine	Atovaquone/Proguanil	Doxycycline	Arthemether/Luméfántrine
Indication	Prophylaxie Traitement (Ttt) de secours	Prophylaxie Ttt de secours	Prophylaxie	Ttt de secours
Posologie prophylaxie*	250 mg (1 cpr) 1x/semaine avec un repas (min. 1 semaine avant, pendant et 4 semaine après séjour). Toujours le même jour de la semaine, de préférence après un repas. >90 kg : 1 ½ cpr/semaine >120 kg : 2 cpr/semaine <u>Schéma rapide</u> (départ < 8j): 250 mg le jour de la consultation, 250 mg le jour du départ puis 1x/semaine (2 ^e dose comme jour de référence). L'efficacité n'est pas maximale pendant la 1 ^{ère} semaine !	250 mg/100 mg (1 cpr) 1x/j avec un repas (1–2 j avant, pendant et 7 jours après séjour). Prise toujours au même moment de la journée avec un repas ou un verre de lait.	100 mg 1x/j avec un repas (1 j avant, pendant et 4 semaines après séjour). En position assise ou debout et au moins 1 h avant le coucher avec suffisamment de liquide.	Non pertinent.
Posologie traitement de secours*	Rarement prescrite en pratique*! <u>Selon monographie :</u> En 2 à 3 doses, espacées de 6–8h >60 kg : 3cpr-2cpr-1cpr 45–60 kg : 2cpr – 2cpr – 1cpr ou 3cpr-2cpr	4 cpr 1x/j pendant 3 jours consécutifs avec un repas.	Non pertinent.	Prendre chaque dose avec un aliment ou une boisson contenant des lipides comme le lait. 6 doses réparties sur 3 j >35 kg ou >12 ans : 4cpr matin et soir pendant 3 jours avec un repas.

*Selon pratique à la Policlinique de médecine tropicale, voyages et vaccinations d'Unisanté



2. Antimalariques : une validation différente ?

La prescription d'une prophylaxie médicamenteuse et/ou d'un traitement de secours va dépendre de plusieurs facteurs dont la vulnérabilité de la personne, la zone de séjour, le risque associé au lieu et

la saison [5]. Dans le cas spécifique de la famille V., une prophylaxie médicamenteuse est indiquée, car tout le Sénégal est une zone à risque élevé, y compris dans les villes. Les prophylaxies médicamenteuses ont des schémas posologiques qui dépendent de la durée du séjour et de chaque molécule : elles doivent

toutes être prises avant, pendant et après le séjour.

Méfloquine, atovaquone/proguanil et doxycycline ont tous les trois une efficacité comparable, mais des profils de sécurité (effets indésirables, contre-indications, interactions, etc.) différents (voir tableau 2) : ces derniers vont motiver le choix de la

Tableau 2. Profil de sécurité des antimalariques [3,6,7,8,9,10,11,12,13].

	Méfloquine	Atovaquone (At)/Proguanil (P)	Doxycycline	Arthemether (Ar)/Luméfántrine (L)
Pharmacocinétique/Élimination	Métabolisé par le foie. Élimination principalement par la bile et les fèces.	At : très lipophile, mauvaise biodisponibilité, dépendant du repas. Métabolisation négligeable, élimination dans les fèces sous forme inchangée (<1% dans l'urine). P : biodisponibilité non dépendante de l'alimentation. Métabolite actif = cycloguanil. Élimination principale par voie urinaire (40–60%).	Élimination sous forme inchangée dans les urines par filtration glomérulaire et largement inchangée dans les fèces par sécrétion biliaire et gastro-intestinale. Métabolisation hépatique partielle.	Ar : métabolite actif = dihydroartémisine (DHA) → substrat UGT (enzymes responsables de la glucuro-conjugaison). L : métabolisation hépatique.
CYP450/Pg-p	Substrat CYP 3A4 (majeur).	At : aucun. P : substrat CYP2C19 (majeur). Apparemment pas de différence de résultats cliniques entre les métaboliseurs lents ou rapides.	Inhibition CYP3A4 (mineur) → prudence uniquement si médicament à faible marge thérapeutique.	Ar : substrat 3A4 (majeur), 2C9, 2C19, 2B6. L : substrat CYP3A4 (majeur). Inhibition CYP2D6 (<i>in vitro</i>) → prudence uniquement si médicament à faible marge thérapeutique.
Demi-vie	14–28 jours (3 semaines en moyenne)	At : 2–3j (adultes)/1–2j (enfants) P : 12–15h	23h	Ar : 2h L : 2–3j (sains)/4–6j (si malaria).
Effets indésirables principaux	Anxiété, maux de têtes, vertiges, mauvais rêves, dépression, psychose et autres problèmes psychiques.	Troubles gastro-intestinaux (TGI), ulcères dans la bouche, maux de tête, anorexie, toux.	Mycoses vaginales, phototoxicité, TGI (sel monohydrate semble mieux supporté que hyclate). Ulcération de l'œsophage.	Nausées, vomissements, céphalées. En prophylaxie : troubles du sommeil et anorexie.
Contre-indications/précautions	Épilepsie, dépression, troubles anxieux, schizophrénie et autres maladies psychiatriques ou antécédents, troubles du rythme cardiaque.	Insuffisance rénale (IR) sévère (Clcréat <30 ml/min).	Enfant < 8 ans.	Aucune.
Risque QT	Oui	Non	Non	Allongement QT selon la monographie. Toutefois plusieurs études ne montrent pas de toxicité cardiaque aux concentrations thérapeutiques.
Insuffisance rénale/Insuffisance hépatique	Pas d'adaptation nécessaire si insuffisance rénale (IR) ou hémodialyse (HD). Insuffisance hépatique (IH) : élimination retardée pouvant augmenter les concentrations plasmatiques.	Contre-indication si IR sévère (Clcréat <30 ml/min). Pas d'ajustement si IH modérée (pas d'étude si IH sévère).	Pas d'adaptation nécessaire si IR ou HD. En cas d'IH sévère, un ajustement posologique est requis.	Pas de données. IR : excrétion rénale n'a pas de rôle significatif dans la clairance → peu de risque si IR modérée, prudence avec IR sévère. IH : études ne montrant pas de problème de sécurité pour des patients avec IH légère à modérée.
Bypass	Absorption peut être diminuée. Attention : patients avec bypass plus à risques de faire des dépressions.	1 ^{er} choix pour la prophylaxie et le traitement de secours. Pas de diminution d'absorption.	Absorption diminuée et risque accru d'œsophagite. Prise avec les repas et avec autant d'eau que possible. Surveiller les symptômes de malaria.	Pas d'études faites sur l'absorption. Patient sous Ar/L doit être surveillé pour les symptômes de malaria et effets indésirables.



thérapie. Les aspects pratiques et économiques entrent également en considération [3,4]. Dans le cas de la méfloquine, les troubles neuropsychiatriques (par exemple dépression, angoisse, épilepsie) sont une contre-indication. Lors d'un long séjour et en l'absence de contre-indication, la méfloquine pourrait être favorisée, car elle est moins onéreuse que l'atovaquone/proguanil et sa prise est moins contraignante que celle de la doxycycline.

La validation d'une ordonnance d'antipaludéen n'est donc pas différente de celle d'une autre ordonnance. Elle est cependant conditionnée par le contexte de voyage des patients, et par l'appartenance ou non du patient à un groupe à risque.

2.1. Validation d'ordonnance: contre-indications?

Par son profil d'effets indésirables, la méfloquine est contre-indiquée chez les patients souffrant de crises d'épilepsie, de dépression et/ou de maladies psychiatriques (actuelles ou anciennes). Chez Monsieur V., la duloxétine est utilisée dans son indication d'antalgique, ce qui n'exclut pas le recours à la méfloquine. Dans le cadre d'une association avec un antimalarique, il est important de clarifier l'indication des traitements afin de déterminer la présence ou non d'une contre-indication (et de ne pas se limiter aux messages d'alerte d'un logiciel de gestion des interactions) [4,6].

Les troubles du rythme cardiaque sont une autre contre-indication à l'utilisation de la méfloquine. Ici, M. V. est traité pour une hypertension et ne présente donc pas de contre-indication à la prise de méfloquine [4,6].

2.2. Mesures de protection contre les piqûres d'insectes

Toute prescription d'antipaludéen doit toujours être combinée avec une protection optimale contre les piqûres d'insectes, notamment le soir et la nuit [2,3,5]. La prophylaxie médicamenteuse n'offrant pas une protection absolue, la prévention des piqûres a donc toute son importance: recommander le port d'habits longs de couleur claire, l'utilisation de lotions anti-moustiques sur les parties exposées (chevilles, nuque, mains, visage) et d'insecticide sur les vêtements. Des moustiquaires imprégnées ou des grilles anti-moustiques aux portes et fenêtres sont aussi utiles dans les chambres à coucher [3,4,5].

Vous trouverez la suite de cet article dans le prochain numéro du pharmaJournal. Dans la deuxième partie de l'article vous trouverez les informations sur la prophylaxie et le traitement des personnes qui sont plus à risque d'être infectées et/ou plus exposées à des complications si elles déclarent la maladie.

Adresse de correspondance

D^r Jérôme Berger
Pharmacien chef adjoint et responsable ad intérim
de la Pharmacie
Unisanté, Département des Policliniques
Rue du Bugnon 44
1011 Lausanne
Courriel: Jerome.Berger@unisante.ch

Références

- [1] <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/malaria.html>, (24.04.21).
- [2] <http://www.safetravel.ch/safetravel2/servlet/ch.ofac.wv204j.pages.Wv204ConseilsSanteListeCtrl?action=afficheDetail&elementCourant=0>, (24.04.21).
- [3] <http://www.tropimed.ch/fr/#&panel1-3>, (24.04.21).
- [4] « Paludisme: Prophylaxie antipaludique pour les séjours à l'étranger de courte durée (séjours jusqu'à 3 mois) » Directives et recommandations – Etat: Janvier 2016.
- [5] « Actualisation des recommandations du Comité suisse d'experts en médecine des voyages concernant la prévention du paludisme chez les voyageurs en 2019: adaptations relatives à l'autotraitement d'urgence et à la prophylaxie médicamenteuse », Bull. OFSP 2019; no 30: 8–12.
- [6] [swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch), (sep. 20).
- [7] MICROMEDEX® 1.0 (Healthcare Series), (mars 20).
- [8] <https://www.uptodate.com>, (mars 20).
- [9] Informations fabricants: Novartis, Roche, Sanofi Aventis, GlaxoSmithKline, Mepha, Streuli Pharma, Grünenthal.
- [10] Revue médicale suisse n°202, « Médecine des voyages », mai 2009.
- [11] Travelers' Malaria, P. Schlagenhauf-Lawlor, second edition 2008, BC Decker.
- [12] Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Information for International Travel 2016.
- [13] Understanding the pharmacokinetics of Coartem®, Malaria journal 2009, 8 (suppl I): S4.