



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 mars 2008

Motif de la demande :

A la demande du Ministre de la Santé et des solidarités, la Commission examine :

- 1) L'opportunité de la prise en charge de la chimioprophylaxie du paludisme pour les assurés sociaux de Guyane non résidents des zones impaludées, effectuant un séjour unique ou occasionnel de moins de 3 mois en zone d'endémie palustre.
- 2) L'opportunité d'étendre la prise en charge de la chimioprophylaxie du paludisme pour les assurés sociaux résidents de Mayotte.

## Note de synthèse

### I. Contexte épidémiologique et justification

En Guyane française, le paludisme est endémique avec une transmission le long des fleuves frontaliers avec le Brésil et le Surinam, mais aussi le long des autres fleuves et affluents de l'Oyapock et du Maroni. Il est responsable de 3500 à 4000 cas par an. *Plasmodium falciparum* est prédominant dans le bassin du Maroni, alors que *P. vivax* est fréquent sur l'Oyapock. En revanche la transmission est absente ou sporadique et rare dans toute la bande littorale comprenant les villes principales (Saint Laurent, Kourou, Cayenne, ...). La population du bassin du Maroni, qui représente la zone de transmission palustre la plus peuplée, est estimée à environ 30 000 personnes pour la rive surinamienne, en incluant le Tapanahoni, et à 15 000 personnes pour la rive française (Surveillance épidémiologique du paludisme en Guyane, INVS 2006). La population du bassin de l'Oyapock est beaucoup plus faible. Le nombre de personnes vivant habituellement dans la bande côtière (l'essentiel de la population du département) et devant se rendre temporairement pour des activités professionnelles ou de loisirs en zone de transmission est difficile à évaluer. Les séjours sont répétés pour certains professionnels.

Dans l'archipel des Comores, Mayotte est également endémique pour le paludisme avec 700 à 800 cas par an (2003-2005) dus à *P. falciparum* (90%) et *P. vivax*. Pour la collectivité territoriale de Mayotte, l'ensemble de l'île est concerné par une transmission permanente du paludisme et donc par une politique de prévention, soit 160 265 personnes selon le dernier recensement de juillet 2002.

En Guyane et à Mayotte, les souches de *P. falciparum* sont fréquemment résistantes à la chloroquine (Nivaquine®), souvent résistantes à la sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar®) et, en Guyane, parfois résistantes aux aryl-amino-alcools (méfloquine [Lariam®], halofantrine [Halfan®])<sup>1</sup>.

La prévention repose, au-delà des mesures de la protection physique et chimique contre les piqûres des moustiques, sur la chimioprophylaxie des sujets qui ne vivent pas habituellement en zone de transmission ( et sont donc non immuns) mais vont séjourner temporairement dans cette zone. Cette chimioprophylaxie est surtout mise en œuvre pour les risques d'infection à *P. falciparum* dont l'évolution peut être fatale. De plus, les résistances de cette espèce à certains antipaludiques sont fréquentes.

L'INVS publie chaque année dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire des recommandations sanitaires destinées aux voyageurs incluant les modalités de chimioprophylaxie antipaludique selon les zones visitées (classées par l'OMS en groupe 1, 2 et 3 selon la fréquence de la résistance à la chloroquine et au proguanil. cf annexe 1) :

Groupe 1 : Zones sans chloroquinorésistance

Groupe 2 : zone de chloroquinorésistance

Groupe 3 : Zone de prévalence élevée de chloroquinorésistance et de multirésistance

**La Guyane Française** (avec la collectivité d'outre-mer départementale de Mayotte), seul département et région d'outre-mer où le paludisme est présent à l'état endémique, est classée parmi les zones de prévalence élevée de chloroquino-résistance et de multirésistance (groupe 3). Selon la conférence de consensus de Guyane (2002), la chimioprophylaxie ne doit pas être indiquée chez les sujets (gravide ou non) résidant en zone d'endémie palustre guyanaise, ni chez le sujet y effectuant des séjours itératifs. Dans ces cas, la prophylaxie d'exposition est d'autant plus rigoureuse et la prise en charge de toute fièvre encore plus urgente. **La chimioprophylaxie ne se discute que chez le sujet non résident effectuant un séjour unique court (moins de 3 mois) en zone d'endémie guyanaise.**

En revanche à Mayotte, on ne doit pas a priori recommander une chimioprophylaxie car elle devrait être prescrite à toute la population, toute l'année et toute la vie. Les stratégies anciennes qui préconisaient une chimioprophylaxie pour les enfants de 0 à 5 ans ont été abandonnées au

<sup>1</sup> Legrand E, Volney B, Meynard JB et al. In vitro monitoring of *Plasmodium falciparum* drug resistance in French Guiana: a synopsis of continuous assessment from 1994 to 2005. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 288-98.

début des années 1980 partout dans le monde (risque de retard à l'acquisition d'une semi-immunité et sélection de souches chimiorésistantes). La chimioprévention du paludisme ne reste préconisée que pour les femmes enceintes. L'OMS recommande une approche en trois volets pour la prévention et la prise en charge du paludisme pendant la grossesse en zone d'endémie palustre<sup>2</sup> : moustiquaires imprégnées d'insecticide, traitement préventif intermittent [actuellement par la sulfadoxine-pyriméthamine (FANSIDAR)], prise en charge efficace des accès de paludisme.

---

<sup>2</sup> Organisation mondiale de la santé (OMS) : Des vies en danger : le paludisme pendant la grossesse. *In* : <http://www.who.int/features/2003/04b/fr/>

## **II. Rappel de l'avis précédent de la commission**

INTÉRÊT DE L'ADMISSION AU REMBOURSEMENT DES SPÉCIALITÉS ANTIPALUDIQUES (à la demande du Directeur Général de la Santé)

Avis de la Commission (2002) : actualisation de l'avis de la Commission du 6 janvier 1999

Le paludisme reste une endémie mondiale majeure. Malgré les programmes de lutte préconisés par l'Organisation Mondiale de la Santé depuis plusieurs décennies, on assiste à une recrudescence du paludisme au niveau mondial compte tenu :

- de l'augmentation de la proportion de souches résistantes aux produits anciens
- de la multiplication des déplacements internationaux de populations de voyageurs touristiques, professionnels et des flux migratoires
- du manque de moyens disponibles de lutte contre le paludisme

Le risque de contracter un paludisme éventuellement grave et mortel persiste de nos jours. En conséquence, il est d'actualité de développer les moyens de traiter ou de se protéger de ces accès palustres (principalement à *Plasmodium falciparum*).

La France, indirectement en Métropole et directement en Guyane et à Mayotte, reste confrontée au problème du traitement et de la prophylaxie de cette affection. Les populations concernées sont essentiellement :

- les guyanais français et les français comoriens de Mayotte
- les touristes ou professionnels résidant en France, se rendant en zone d'endémie pour des courts, moyens ou longs séjours et pour lesquels les médecins peuvent être consultés avant, pendant (évacuation sanitaire) ou après le séjour.

**Dans le traitement prophylactique**, seul un principe actif (chloroquine) entre dans la composition de 2 spécialités remboursables sur 7 spécialités commercialisées en France.

La stratégie chimioprophylactique est variable selon les populations :

1- français vivant en zone d'endémie palustre des DOM TOM : les traitements prophylactiques sont prescrits temporairement dans une population limitée et ciblée (généralement recommandée par les DRASS), notamment les femmes enceintes, les enfants malades et les Guyanais habitant la zone côtière et se déplaçant le long des fleuves frontaliers.

Le traitement chimioprophylactique de cette population ciblée et sa prise en charge par les Caisses d'Assurance Maladie sont justifiés.

2- personnes résidant ou séjournant pendant une durée prolongée (supérieure à 3 mois, le plus souvent 6 à 18 mois) en zone d'endémie palustre : la Commission constate l'abandon en quelques mois ou la non observance des traitements chimioprophylactiques ce qui s'explique par les contraintes imposées et la survenue d'effets indésirables.

Cette population utilise des moyens de protection contre les moustiques plus adaptés à la situation que la chimioprophylaxie.

La prise en charge par les Caisses d'Assurance Maladie des traitements chimioprophylactiques dans cette population ne semble pas justifiée.

3- voyageurs séjournant pendant moins de 3 mois en zone d'endémie palustre : la Commission constate l'insuffisance de la couverture chimioprophylactique.

Elle estime qu'un traitement chimioprophylactique est nécessaire pour cette population.

Cependant la Commission souligne que pour ces voyageurs, les insuffisances de la couverture chimioprophylactique peuvent être liées à plusieurs facteurs :

- au non remboursement des spécialités pharmaceutiques
- aux contraintes dues au traitement
- à la survenue d'effets indésirables
- à la médiocre observance des traitements
- au manque d'information sur les méthodes prophylactiques efficaces

La Commission considère que la prise en charge par les Caisses d'Assurance Maladie des traitements chimioprophylactiques dans cette population de voyageurs est justifiée. Cependant, il faut noter que les experts consultés par la Commission considèrent que la prise en charge des traitements chimioprophylactiques ne modifiera que partiellement la mise en œuvre d'une chimioprophylaxie efficace.

### III. Situation actuelle de la chimioprophylaxie du paludisme en France

#### 3.1- Les médicaments pour la prévention du paludisme

<b>SPECIALITES</b>	<b>LABO</b>	<b>INDICATIONS THERAPEUTIQUES</b>	<b>Insc. SECU.</b>	<b>Insc. COLL.</b>
<b>PROPHYLAXIE</b>				
<b>PALUDRINE</b> ( <i>proguanil</i> )  comprimé à 100 mg	<b>ASTRA ZENECA</b>	Traitement prophylactique du paludisme le plus souvent en association à la chloroquine notamment en zone de chimiorésistance : - pays du groupe II - pays du groupe III en cas de contre indication ou de mauvaise tolérance aux autres antipaludiques recommandés (méfloquine, doxycycline)	-	06/05/90
<b>SAVARINE</b> ( <i>proguanil + chloroquine</i> )  comprimé	<b>ASTRA ZENECA</b>	Chimioprophylaxie du paludisme chez les voyageurs se rendant dans les zones d'endémie où l'association de la chloroquine et du proguanil est recommandée.	-	09/04/97
<b>DOXPALU</b> ( <i>monohydrate de doxycycline</i> ) comprimé à 50 et 100 mg	<b>BAILLEUL BIORGA</b>	Traitement prophylactique du paludisme du voyageur dans les zones d'endémie en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance à la méfloquine	-	JO du 18/06/02
<b>PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT CURATIF</b>				
<b>NIVAQUINE</b> ( <i>chloroquine</i> ) comprimé à 100 mg sirop à 5 mg/ml  comprimé 300 mg	<b>SPECIA</b>	Traitement curatif et préventif du paludisme	01/01/62	01/01/62
		Traitement curatif et préventif du paludisme	-	-
<b>LARIAM</b> ( <i>méfloquine</i> )  comprimé à 250 mg	<b>ROCHE</b>	Prophylaxie du paludisme en zone d'incidence élevée de paludisme chimiorésistant (pays de groupe 3). Traitement des accès palustres simples de paludisme contracté en particulier en zone de résistance aux amino-4 quinoléines (chloroquine).	JO du 14/02/07 Guyane* uniquement	09/08/96 ttt curatif uniquement
<b>MALARONE</b> ( <i>proguanil + atovaquone</i> )  comprimé	<b>GLAXO SMITHKLINE</b>	Traitement de l'accès palustre simple (non compliqué) à Plasmodium falciparum.  Prophylaxie du paludisme à Plasmodium falciparum en particulier chez les voyageurs se rendant dans les zones d'endémie où sévissent des souches résistantes aux amino-4-quinoléines (chloroquine, amodiaquine...).	JO du 14/02/07 Guyane* uniquement	06/02/98 ttt curatif uniquement

\* Cette prise en charge s'applique uniquement aux assurés sociaux de Guyane. La seule indication thérapeutique ouvrant droit à la prise en charge et au remboursement par l'assurance maladie est : Texte du JO 14 février 2007 « traitement prophylactique du paludisme des sujets assurés sociaux de Guyane non résidents des zones impaludées et effectuant un séjour unique ou occasionnel inférieur à 3 mois en zone d'endémie palustre guyanaise ».

#### Note :

- La spécialité DOXPALU (doxycycline) a fait l'objet d'un avis favorable au remboursement pour l'ensemble des assurés sociaux (avis de la CT du 6 mars 2002), mais n'est pas inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.
- Les spécialités LARIAM et MALARONE ont été inscrites en urgence par le ministre de la santé et des solidarités pour les assurés sociaux de GUYANE.
- La NIVAQUINE (chloroquine) est la seule spécialité inscrite pour l'ensemble des assurés sociaux.

### 3.2 . Intérêt thérapeutique des différents médicaments

Pour la chimioprophylaxie du paludisme, la chloroquine est efficace dans les régions où le paludisme est sensible à la chloroquine. Elle reste le médicament de choix pour la chimioprophylaxie antipaludique chez les voyageurs qui se rendent dans des régions où le paludisme est chloroquino-sensible. Le proguanil, prescrit obligatoirement en association à la chloroquine, est efficace en zone à chloroquinorésistance rare ou modérée.

L'association atovaquone-proguanil, la doxycycline et la méfloquine ont une efficacité équivalente pour la prévention du paludisme à *P. falciparum* chloroquino-résistant et sont généralement bien tolérées lorsqu'elles sont administrées à titre prophylactique. L'association atovaquone-proguanil et la doxycycline sont également efficaces contre le paludisme à *P. falciparum* résistant à la méfloquine.

Selon la conférence de consensus de GUYANE (2002), les données de chloroquinorésistance des souches plasmodiales isolées en Guyane ne permettent plus de prescrire l'association chloroquine + proguanil. **Les moyens en matière de chimioprophylaxie en Guyane sont limités à la doxycycline, l'association atovaquone + proguanil, la méfloquine.**

### 3.3 - Les recommandations

#### Recommandations Françaises

- *Recommandations sanitaires publiées dans le bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) de l'Institut de Veille Sanitaire ([www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)), sous l'égide du Conseil supérieur d'Hygiène Publique de France, devenu le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) – Recommandations sanitaires pour les voyageurs – séance du 12 juin 2007. BEH 24/ 12 juin 2007)*
- *Recommandations pour la pratique clinique « prise en charge et prévention du paludisme d'importation à plasmodium falciparum. Révision 2007 de la conférence de consensus 1999. Par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française*
- *Conférence de consensus de GUYANE des 5 et 6 octobre 2002*

#### Recommandations internationales

- *Recommandations de l'OMS pour les voyageurs internationaux : International travel and health. This report provides information on the main health risks for travellers. Niew edition 2007. Chapitre 7 : Malaria . In <http://www.who.int/ith/en/index.html>*
- *Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (malaria) chez les voyageurs internationaux – 2004*

Ces recommandations sont cohérentes avec les recommandations françaises.

#### 3.3.1 - Les principes

Aucun moyen préventif n'assure à lui seul une protection totale.

Il convient donc d'insister sur la nécessité de l'observance simultanée d'une protection contre les piqûres de moustiques et de la chimioprophylaxie.

Le choix d'une chimioprophylaxie doit tenir compte des zones visitées (classées par l'OMS en groupe 1, 2 et 3 selon la fréquence de la résistance à la chloroquine et au proguanil), de l'intensité de la transmission, des conditions et de la durée du séjour, de l'âge et du poids du voyageur, de ses antécédents pathologiques, d'une possible interaction avec d'autres médicaments, d'une précédente intolérance aux antipaludiques, d'une grossesse en cours ou future.

Quel que soit l'antipaludique choisi, la prophylaxie doit être poursuivie lors de la sortie de la zone d'endémie pour une durée variable selon la molécule prescrite.

### 3.3.2 Chimio prophylaxie antipaludique selon les groupes de chimiorésistances (BEH 12 juin 2007)

GROUPE DE CHIMIORESISTANCE	ADULTE	FEMME ENCEINTE	ENFANT
<b>Groupe 1</b> zones sans chloroquinorésistance	CHLOROQUINE <b>(Nivaquine®)</b> 100 mg/j  Séjour + 4 sem. après		CHLOROQUINE <b>(Nivaquine®)</b> 1,5 mg/j  Séjour + 4 sem. après
<b>Groupe 2</b> zones de chloroquinorésistance	CHLOROQUINE + PROGUANIL 100 mg/j 200 mg/j  <b>(Nivaquine® + Paludrine®) ou (Savarine®)</b>  Séjour + 4 sem. après		CHLOROQUINE + PROGUANIL 1,5 mg/kg/j 3 mg/kg/j  <b>(Nivaquine®) (Paludrine®)</b>  Séjour + 4 sem. après
	ATOVAQUONE 250 mg + PROGUANIL 100 mg  <b>(Malarone®)</b> 1 cp/j  Séjour + 1 sem. Après	ATOVAQUONE 250 mg + PROGUANIL 100 mg  Peut être envisagée si nécessaire	• Si < 11 kg : idem ci-dessus • Si > 11 kg et < 40 kg : ATOVAQUONE 62,5 mg + PROGUANIL 25 mg  <b>(Malarone enfant ®)</b> 1 cp/10 kg/j  Séjour + 1 sem. après
<b>Groupe 3</b> zones de prévalence élevée de chloroquinorésistance et de multirésistance	MEFLOQUINE 250 mg <b>(Lariam®)</b> 1 cp/semaine  10 j avant + séjour + 3 sem. après		Si > 15 kg : MEFLOQUINE <b>(Lariam®)</b> 5 mg/kg/semaine  10 j avant + séjour + 3 sem. après
	DOXYCYCLINE (monohydrate de doxycycline) 100 mg/j  Séjour + 4 sem. après	<u>Contre-indiquée</u>	Si > 8 ans DOXYCYCLINE (monohydrate de doxycycline) 50 mg/j si < 40 kg  séjour + 4 sem. après

### 3.3.3 Chimio prophylaxie antipaludique en GUYANE (**Groupe 3**) selon la conférence de consensus de GUYANE des 5 et 6 octobre 2002 :

Sujets résidants	Grossesse	• Prévention anti-moustiques	
	Pas de grossesse		• Diagnostic précoce et traitement rapide de la maladie en cas de fièvre
Sujets résidants	Séjours itératifs		
	<b>Séjour unique ou occasionnel &lt; 3 mois en zone d'endémie palustre Guyanaise</b>	<b>Adultes et enfants &gt; 40 Kg*</b>	• Prévention anti-moustiques  • <b>MALARONE</b> : 1 cpc/j au repas, pendant le séjour et 7 jours après  • <b>DOXYPALU</b> : 100 mg/ (adulte) ou 1,5 mg/kg/j (enfants ≥ 8 ans)
		Grossesse	• Prévention anti-moustiques  • <b>MALARONE</b> : 1 cpc/j au repas, pendant le séjour et 7 jours après
		Enfants < 40 kg*	• Prévention anti-moustiques  • Si ≥ 8 ans : <b>DOXYPALU</b> , 1,5 mg/kg/j  • Si < 8 ans : <b>NIVAQUINE</b> 1,5 mg/kg/j + <b>PALUDRINE</b> 3 mg/kg/j

\*Note d'évaluation : MALARONE est actuellement disponible pour les enfants à partir de 11 kg

3.3.4 Chimio prophylaxie antipaludique selon les recommandations de l'OMS pour les voyageurs internationaux. Extrait du rapport de l'OMS 2007 : *International travel and health. Nieu 2007 edition. Chapter 7 : Malaria . In <http://www.who.int/ith/en/index.html>*

	<b>Malaria risk</b>	<b>Type of prevention</b>
<b>Type I</b>	Very limited risk of malaria transmission	Mosquito bite prevention only
<b>Type II</b>	Risk of <i>P. vivax</i> malaria only; or fully chloroquine-sensitive <i>P. falciparum</i>	Mosquito bite prevention plus chloroquine chemoprophylaxis
<b>Type III</b>	Risk of <i>P. vivax</i> and <i>P. falciparum</i> malaria transmission, combined with emerging chloroquine resistance	Mosquito bite prevention plus chloroquine+proguanil chemoprophylaxis
<b>Type IV</b>	(1) High risk of <i>P. falciparum</i> malaria, in combination with reported antimalarial drug resistance; or (2) Moderate/low risk of <i>P. falciparum</i> malaria, in combination with reported high levels of drug resistance	Mosquito bite prevention plus mefloquine, doxycycline or atovaquone-proguanil chemoprophylaxis (select according to reported resistance pattern)

#### **IV. CONCLUSION**

Compte tenu du classement de la Guyane française et de Mayotte parmi les pays du groupe 3 [Zone de prévalence élevée de *P. falciparum* chloroquinorésistant et multirésistant (résistances au proguanil-cycloguanil et à la pyriméthamine)], les seuls antipaludiques utilisables en prophylaxie sont la méfloquine, l'atovaquone-proguanil ou la doxycycline. Cependant, ces traitements ne conviennent pas aux jeunes enfants. L'atovaquone-proguanil est indiquée en chimio prophylaxie chez l'enfant à partir de 11 kg ; la méfloquine chez l'enfant à partir de 15 kg ; tandis que la doxycycline est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans, la femme enceinte et la femme qui allaite.

La chloroquine + le proguanil pourraient représenter dans de très rares cas une alternative aux antipaludiques recommandés en première intention (mefloquine, doxycycline, atovaquone-proguanil), en cas de contre-indication, de mauvaise tolérance ou de dosage inadapté (notamment chez l'enfant de moins de 2-3 ans).

Proposer une chimio prophylaxie dans un territoire d'endémie palustre ne se conçoit que pour les sujets qui ne vivent pas habituellement en zone de transmission (et sont donc non immuns) mais vont séjourner temporairement dans cette zone. Cette recommandation de chimio prophylaxie est donc justifiée en Guyane pour les habitants de la bande littorale qui doivent se rendre dans l'intérieur du département, particulièrement le long des fleuves frontaliers.

Pour les habitants de Mayotte (endémique sur la totalité du territoire), la chimio prophylaxie n'est justifiée que pour les femmes enceintes en utilisant un traitement curatif intermittent préventif<sup>3,4,5</sup>, de préférence par la sulfadoxine-pyriméthamine (FANSIDAR) qui est le traitement actuellement recommandé par l'OMS (au moins 2 doses espacées d'au moins 1 mois à partir de la perception des mouvements fœtaux. cf annexe 2), ou alors en utilisant une chimio prophylaxie par la méfloquine<sup>6,7</sup> ou par l'association atovaquone-proguanil en cas d'impossibilité de prescrire la

<sup>3</sup> World Health Organisation. Technical Expert Group meeting on intermittent preventive treatment in pregnancy (IPTp). WHO HEADQUARTERS GENEVA 11-13 JULY 2007

<sup>4</sup> World Health Organisation. A strategic Framework for Malaria Prevention and Control During Pregnancy In the African Region. Brazzaville:WHO Regional Office for Africa, 2004. AFR/MAL/04/01

<sup>5</sup> Organisation mondiale de la santé : Des vies en danger : le paludisme pendant la grossesse. In : <http://www.who.int/features/2003/04b/fr/>

<sup>6</sup> Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L et al. Malaria parasite infection during pregnancy and at delivery in mother, placenta and new born: efficacy of chloroquine and mefloquine in rural Malawi. Am J Trop Med Hyg 1996; 55: 24-32.

<sup>7</sup> Menendes C et al. Reducing the burden of malaria in pregnancy by preventive strategies. The Lancet Infect Dis 2007; 126-135

méfloquine<sup>8</sup>. Il est en revanche indispensable d'améliorer la mise à disposition de moustiquaires imprégnées d'insecticide pour toute la population, de lutter plus efficacement contre les gîtes à moustiques.

---

<sup>8</sup> Toutefois, le suivi de grossesses exposés à l'association atovaquone-proguanil est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, l'utilisation de MALARONE pourra être envisagée chez la femme enceinte si nécessaire (cf. RCP).

## Annexe 1

### Risque de paludisme et la chimioprophylaxie recommandée pour chaque pays (Extrait du BEH 24/12 juin 2007).

Tableau 1. Liste des pays pour lesquels il est nécessaire de prendre une chimioprophylaxie antipaludique, 2007 <i>Table 1. List of countries requiring antimalarial prophylaxis, 2007</i>					
Pays <sup>(1)</sup>	Situation du paludisme 2007/ chimioprophylaxie <sup>(2)</sup>	Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative <sup>(3)</sup>	Pays <sup>(1)</sup>	Situation du paludisme 2007/ chimioprophylaxie <sup>(2)</sup>	Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative <sup>(3)</sup>
Afghanistan	groupe 3	pour l'ensemble du pays	Malawi	groupe 3	
Afrique du Sud	Nord-Est : groupe 3 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie		Mali	groupe 2	
Angola	groupe 3		Mauritanie	groupe 2	
Arabie Saoudite	Sud, Ouest : groupe 3 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie	pour l'ensemble du pays	Mayotte (collectivité départementale)	groupe 3	pour l'ensemble du pays
Argentine (*)	Nord : groupe 1 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie	pour l'ensemble du pays	Mexique (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays
Bangladesh	Dacca : pas de chimioprophylaxie ; reste du pays : groupe 3		Mozambique	groupe 3	
Belize (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays	Myanmar (ex-Birmanie)	groupe 3	
Bénin	groupe 3		Namibie	groupe 3	
Bhoutan	groupe 3	pour l'ensemble du pays	Népal	Terai : groupe 2 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie	
Bolivie	Amazonie : groupe 3 ; ailleurs (*) : groupe 1	pour l'ensemble du pays sauf Amazonie	Nicaragua (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays
Botswana	groupe 3		Niger	groupe 2	
Bésil	Amazonie : groupe 3 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie		Nigéria	groupe 3	
Burkina Faso	groupe 2		Ouganda	groupe 3	
Burundi	groupe 3		Pakistan	groupe 3	
Cambodge	groupe 3		Panama (*)	Ouest : groupe 1 ; Est : groupe 3	pour Panama Ouest
Cameroun	groupe 3		Papouasie- Nouvelle Guinée	groupe 3	
Chine	Yunnan et Hainan : groupe 3 ; Nord-Est (*) : groupe 1	ensemble du pays sauf Yunnan et Hainan	Paraguay	Est (*) : groupe 1 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie	pour l'ensemble du pays
Colombie	Amazonie : groupe 3 ; ailleurs : groupe 2		Pérou	Amazonie : groupe 3 ; ailleurs (*) : groupe 1	pour l'ensemble du pays sauf l'Amazonie
Comores	groupe 3		Philippines	groupe 3	
Congo	groupe 3		République dominicaine	groupe 1	
Costa Rica (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays	République centrafricaine	groupe 3	
Côte-d'Ivoire	groupe 3		République démocratique du Congo (ex-Zaïre)	groupe 3	
Djibouti	groupe 3		Rwanda	groupe 3	
Équateur	Amazonie : groupe 3 ; ailleurs : groupe 1		El Salvador (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays
Érythrée	groupe 3		Sao Tomé et Príncipe	groupe 3	
Éthiopie	groupe 3		Salomon (Iles)	groupe 3	
Gabon	groupe 3		Sénégal	groupe 3	
Gambie	groupe 3		Sierra Leone	groupe 3	
Ghana	groupe 3		Somalie	groupe 3	
Guatemala (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays	Soudan	groupe 3	
Guinée	groupe 3		Sri Lanka (*)	groupe 2	pour l'ensemble du pays
Guinée-Bissau	groupe 3		Surinam	groupe 3	
Guinée Équatoriale	groupe 3		Swaziland	groupe 3	
Guyana	groupe 3		Tadjikistan (*)	groupe 2	pour l'ensemble du pays
Guyane française	fleuves : groupe 3 ; zone côtière : pas de chimioprophylaxie		Tanzanie	groupe 3	
Haïti	groupe 1		Tchad	groupe 2	
Honduras (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays	Thaïlande	Régions frontalières avec le Cambodge, le Laos, le Myanmar et la Malaisie : groupe 3 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie	pour l'ensemble du pays sauf les frontières avec le Cambodge, le Laos, le Myanmar et la Malaisie
Inde	État d'Assam : groupe 3 ; ailleurs : groupe 2		Timor Oriental	groupe 3	
Indonésie	Bali : pas de chimioprophylaxie ailleurs : groupe 3		Togo	groupe 3	
Iran	Sud-Est : groupe 3 ; ailleurs (*) : groupe 1	pour l'ensemble du pays	Vanuatu	groupe 2	
Iraq (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays	Venezuela (Amazonie)	Amazonie : groupe 3 ; ailleurs (*) : groupe 1	
Jamaïque	groupe 1 : Kingston uniquement		Vietnam	bande côtière et deltas : pas de chimioprophylaxie ailleurs : groupe 3	pour la bande côtière et les deltas
Kenya	groupe 3		Yemen	groupe 3	
Laos	groupe 3		Zambie	groupe 3	
Libéria	groupe 3		Zimbabwe	groupe 3	
Madagascar	groupe 2				
Malaisie	zones urbaines ou côtières : pas de chimioprophylaxie ; ailleurs : groupe 3				

(\*) Essentiellement *Plasmodium vivax*

(1) Pour l'Afrique, une bonne connaissance des zones de résistances visitées par les voyageurs français permet de distinguer une zone 2 et une zone 3. Cette distinction n'apparaît pas dans les recommandations de l'OMS et du CDC. Il faut noter une modification de la classification OMS depuis 2005 qui définit 4 types de prévention du risque Paludisme (I, II, III, IV) en combinant le risque de paludisme et le niveau de chimiorésistance. Une correspondance schématique entre la classification OMS et la classification française peut être établie ainsi : I = groupe 1\*, II = groupe 1, III = groupe 2, IV = groupe 3.

(2) Groupe 1 : chloroquine ; groupe 2 : chloroquine + proguanil ou atovaquone + proguanil ; groupe 3 : méfloquine ou atovaquone + proguanil ou doxycycline ; cf chapitre 2.2.3.

(3) Dans ces régions, il est licite de ne pas prendre de chimioprophylaxie pour un séjour inférieur à 7 jours à condition d'être en mesure, dans les mois qui suivent le retour, de consulter en urgence en cas de fièvre.

## 2.2.3 - Chimioprophylaxie selon les zones

### PAYS DU GROUPE 0 : zones sans paludisme - pas de chimioprophylaxie

**Afrique :** Égypte, Lesotho, Libye, Ile de la Réunion, Ile Sainte Héleine, Seychelles, Tunisie.

**Amérique :** toutes les villes (sauf Amazonie) et Antigua et Barbuda, Antilles néerlandaises, Bahamas, Barbade, Bermudes, Canada, Chili, Cuba, Dominique, Etats-Unis, Guadeloupe, Grenade, Iles Caïmans, Iles Malouines, Iles Vierges, Martinique, Porto Rico, Sainte Lucie, Trinidad et Tobago, Uruguay.

**Asie :** toutes les villes (sauf Inde) et Brunei, Guam, Hong Kong, Japon, Kazakhstan, Macao, Maldives, Mongolie, Singapour, Taïwan.

**Europe :** tous les pays (y compris Açores, Canaries, Chypre, Fédération de Russie, Etats Baltes, Ukraine, Belarus et Turquie d'Europe).

**Proche et Moyen Orient :** toutes les villes et Bahreïn, Emirats arabes unis, Israël, Jordanie, Koweït, Liban, Qatar.

**Océanie :** toutes les villes et Australie, Fidji, Hawaï, Mariannes, Marshall, Micronésie, Nouvelle-Calédonie, Nouvelle-Zélande, Ile de Pâques, Polynésie française, Samoa, Tonga, Tuvalu, Wallis et Futuna, Kiribati, Cook, Samoa occidentales, Niue, Nauru, Palau.

### PAYS DES GROUPE 1, 2, 3 (voir tableaux 1 et 2)

**GROUPE 1 : zones sans chloroquinorésistance**  
- Chloroquine (Nivaquine® 100).

**GROUPE 2 : zones de chloroquinorésistance**  
- Chloroquine (Nivaquine® 100) et proguanil (Paludrine® 100),  
- Association chloroquine-proguanil (Savarine®),  
- Association atovaquone-proguanil (Malarone®).

**GROUPE 3 : zones de prévalence élevée de chloroquinorésistance et de multirésistance**  
- Méfloquine (Lariam® 250),  
- Association atovaquone-proguanil (Malarone®),  
- Monohydrate de doxycycline.

Il est déconseillé aux femmes enceintes de se rendre dans les pays de ce groupe. A noter qu'il existe des zones de méfloquino-résistance : Timor Oriental, zones forestières de la Thaïlande, frontalières du Cambodge, du Myanmar (ex Birmanie) et du Laos.

### CAS PARTICULIERS

**Courts séjours en zone de faible risque :** pour un court séjour (inférieur à 7 jours : durée minimum d'incubation du paludisme à *P. falciparum*) en zone de faible risque de transmission, la chimioprophylaxie n'est pas indispensable à condition de respecter scrupuleusement les règles de protection anti-moustiques et d'être en mesure, durant les mois qui suivent le retour, de consulter en urgence en cas de fièvre, en signalant la notion de voyage en zone d'endémie palustre. Ces régions sont indiquées dans la 3<sup>e</sup> colonne du tableau 1.

**Zones de transmission sporadique :** il est admissible de ne pas prendre de chimioprophylaxie dans les pays ci-dessous, quelle que soit la durée du séjour. Il est cependant indispensable d'être en mesure, pendant le séjour et dans les mois qui suivent le retour, de consulter en urgence en cas de fièvre.

**Afrique :** Algérie, Cap-Vert, Maroc, Ile Maurice.

**Asie :** Arménie, Azerbaïdjan, Corée du Sud, Corée du Nord, Georgie du Sud Est, Kirghizistan, Ouzbékistan, Turkménistan.

**Proche et Moyen-Orient :** Oman, Syrie, Turquie du Sud Est.

### Variabilité des niveaux de transmission selon les régions des pays

La répartition des zones de résistance de *Plasmodium falciparum* telle qu'indiquée dans le tableau 1 doit être nuancée en fonction des niveaux de transmission. L'identification du pays de destination est insuffisante et il faut aussi tenir compte de la région visitée, des conditions de séjour, et de la saison. Par exemple, un séjour en Thaïlande ou au Vietnam mais sans nuitée en zones forestières ne nécessite,

a priori, pas de prévention anti-paludique. A l'inverse, certaines villes d'Inde et d'Amazonie sont de nouveau endémiques pour le paludisme.

Le paludisme ne se transmet habituellement pas au-dessus de 1 500 mètres d'altitude en Afrique et de 2 500 mètres en Amérique ou en Asie.

## 2.2.4 - Séjours de longue durée (plus de trois mois)

La prévention du paludisme doit faire l'objet d'une information approfondie. Il est utile de remettre un document rédigé en fonction de la zone de destination. Il convient également de s'assurer de la bonne compréhension des informations données. Il est nécessaire en outre, d'insister sur la protection contre les piqûres de moustiques (moustiquaire, etc.). Lors du premier séjour, la chimioprophylaxie adaptée au niveau de résistance devrait être impérativement poursuivie pendant les six premiers mois au moins, sauf avec l'association atovaquone-proguanil, pour laquelle on ne dispose pas à ce jour d'un recul suffisant en prise prolongée. Au-delà de cette durée et sachant que la poursuite d'une prise continue pendant plusieurs années paraît irréaliste, la chimioprophylaxie peut être modulée avec l'aide des médecins référents locaux. Une prise intermittente durant la saison des pluies ou lors de certains déplacements pourrait par exemple être envisagée. Dans tous les cas, il est indispensable que la prise en charge rapide d'une fièvre par le médecin référent puisse être assurée.

Il convient de prévenir les intéressés de la persistance du risque d'accès grave pendant deux mois lors des retours de zone d'endémie.

## 2.3 - Traitement présomptif

Un traitement antipaludique sans avis médical pendant le séjour doit rester l'exception et ne s'impose qu'en l'absence de possibilité de prise en charge médicale dans les 12 heures. Il doit toujours être l'application de la prescription d'un médecin consulté avant l'exposition.

Tableau 2 Chimioprophylaxie antipaludique selon les groupes de chimiorésistances, 2007  
Table 2 Antimalarial prophylaxis by resistance patterns, 2007

Groupe de chimiorésistance	Adulte	Femme enceinte	Enfant
Groupe 1	CHLOROQUINE (Nivaquine®) 100 mg/j Séjour + 4 sem. après		CHLOROQUINE (Nivaquine®) 1,5 mg/kg/j Séjour + 4 sem. après
Groupe 2	CHLOROQUINE + PROGUANIL 100 mg/j + 200 mg/j (Nivaquine® + Paludrine®) ou (Savarine®) Séjour + 4 sem. après		CHLOROQUINE + PROGUANIL 1,5 mg/kg/j + 3 mg/kg/j (Nivaquine®) (Paludrine®) Séjour + 4 sem. après
	ATOVAQUONE 250 mg + PROGUANIL 100 mg (Malarone®) 1 cp/j Séjour + 1 sem. après	ATOVAQUONE 250 mg + PROGUANIL 100 mg Peut être envisagée si nécessaire	- Si < 11kg : idem ci-dessus - Si ≥ 11 kg et < 40 kg : ATOVAQUONE 62,5 mg + PROGUANIL 25 mg (Malarone enfant®) 1 cp/10 kg/j Séjour + 1 sem. après
Groupe 3	MEFLOQUINE 250 mg (Lariam®) 1 cp/semaine 10 j avant + séjour + 3 sem. après		Si >15 kg : MEFLOQUINE (Lariam®) 5 mg/kg/sem. 10 j avant + séjour + 3 sem. après
	DOXYCYCLINE (monohydrate de doxycycline) 100 mg/j Séjour + 4 sem. après	X	
			Si > 8 ans DOXYCYCLINE (monohydrate de doxycycline) 50 mg/j si < 40 kg séjour + 4 sem. après

**Box 2**

***Recommended interventions for malaria prevention and control during pregnancy (in areas of stable transmission)***

The policy for malaria prevention and control during pregnancy in areas of stable transmission should emphasize a package of intermittent preventive treatment (IPT) and insecticide-treated nets (ITNs) and ensure effective case management of malaria illness and anaemia.

***Intermittent Preventive Treatment***

All pregnant women in areas of stable malaria transmission should receive at least two doses of IPT after quickening. The World Health Organization recommends a schedule of four antenatal clinic visits, with three visits after quickening. The delivery of IPT with each scheduled visit after quickening will assure that a high proportion of women receive at least two doses. IPT-SP doses should not be given more frequently than monthly.

Currently, the most effective drug for IPT is sulfadoxine-pyrimethamine (SP) because of its safety for use during pregnancy, efficacy in reproductive-age women and feasibility for use in programmes as it can be delivered as a single-dose treatment under observation by the health worker.\*

***Insecticide-Treated Nets***

ITNs should be provided to pregnant women as early in pregnancy as possible. Their use should be encouraged for women throughout pregnancy and during the postpartum period. ITNs can be provided either through the antenatal clinic or other sources in the private and public sectors.

***Effective Case Management of Malaria Illness and Anaemia***

Effective case management of malaria illness for all pregnant women in malarious areas must be assured. Iron supplementation for anaemia should be given to pregnant women as part of routine antenatal care. Pregnant women should also be screened for anaemia, and those with moderate to severe anaemia should be managed according to national reproductive health guidelines.

---

\*Current scientific evidence suggests the following:

- 1) At least two IPT doses are required to achieve optimal benefit in most women;
- 2) One study of IPT in HIV-infected pregnant women has demonstrated that monthly dosing of IPT (with most women getting three to four doses) was necessary to achieve optimal benefit;
- 3) In settings with HIV prevalence in pregnant women greater than 10%, it is more cost effective to treat all women with a three-dose regimen than to screen for HIV and provide this regimen only to HIV-infected women;
- 4) There is no evidence that a third dose of IPT causes any additional risk, that more than three IPT doses during pregnancy offers additional benefit or that receiving three or more doses of IPT with sulfadoxine-pyrimethamine will result in an increased risk of adverse drug reactions. Research to assess the safety, efficacy and programme feasibility of other antimalarial drugs for use in IPT is ongoing.

Extrait de : World Health Organisation. A strategic Framework for Malaria Prevention and Control During Pregnancy In the African Region. Brazzaville : WHO Regional Office for Africa, 2004. AFR/MAL/04/01