

Serveur Académique Lausannois SERVAL serval.unil.ch

Author Manuscript

Faculty of Biology and Medicine Publication

This paper has been peer-reviewed but does not include the final publisher proof-corrections or journal pagination.

Published in final edited form as:

Title: [New approaches of malaria prevention for travelers].

Authors: Voumard R, Berthod D, Rochat L, D'Acremont V, Genton B, De Vallière S

Journal: Revue medicale suisse

Year: 2016 May 4

Issue: 12

Volume: 517

Pages: 885-8

In the absence of a copyright statement, users should assume that standard copyright protection applies, unless the article contains an explicit statement to the contrary. In case of doubt, contact the journal publisher to verify the copyright status of an article.

Nouvelles approches pour la prévention de la malaria chez le voyageur

Rachel Voumard, Delphine Berthod, Laurence Rochat, Valérie d'Acremont, Blaise Genton, Serge de Vallière

Centre de Vaccination et Médecine des Voyages

Policlinique Médicale Universitaire

Université de Lausanne

Adresses des auteurs

Dre Rachel Voumard*

Département de médecine interne - CHUV

Rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne

Tél 079 556 81 48 – Fax 021 314 48 52

Rachel.Voumard@chuv.ch

* auteur correspondant

Dre Delphine Berthod

Service de maladie infectieuse - CHUV

Rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne

Tél 079 556 55 14– Fax 021 314 48 52

Delphine.Berthod@chuv.ch

Dre Laurence Rochat

Centre de Vaccination et Médecine des Voyages - PMU

Rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne

Tél 079 556 48 76 – Fax 021 314 48 52

Laurence.Rochat@hospvd.ch

Dre Valérie d'Acremont

Centre de Vaccination et Médecine des Voyages - PMU

Rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne

Institut Tropical et de Santé Publique Suisse - Swiss TPH

Tél 079 556 25 51 – 021 314 48 52

Valerie.dacremont@hospvd.ch

Pr Blaise Genton

Centre de Vaccination et Médecine des Voyages - PMU et

Service des maladies infectieuses - CHUV

Institut Tropical et de Santé Publique Suisse - Swiss TPH

Rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne

Tél 079 556 58 68 – Fax 021 314 48 52

Blaise.Genton@chuv.ch

Dr Serge de Vallière

Centre de Vaccination et Médecine des Voyages - PMU, et

Service des maladies infectieuses - CHUV

Rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne

Tél 079 556 43 12 – Fax 021 314 48 52

Serge.de-Valliere@hospvd.ch

Nombre de caractères espaces compris :

Titre : 69 caractères (max 100)

Résumé : 829 caractères (max 850)

Texte : max : 11838 caractères (max 10 000 à 12 000, résumé, figures, tableaux et réf non compris)

http://titan.medhyg.ch/mh/docs/rec_auteurs.pdf

Résumé

La malaria est en déclin dans beaucoup de régions tropicales, défiant nos stratégies de prévention.

Dans les zones à risque faible ou modéré de malaria, les recommandations suisses proposent un traitement de réserve. Mais les controverses entre experts sont nombreuses. Le Centre de Vaccination et Médecine des Voyages de la PMU s'intéresse au partage de la décision avec le voyageur au travers de trois études. La première a montré que les voyageurs à destination de zones à risque faible ou modéré de malaria préfèrent un traitement de réserve plutôt que la chimioprophylaxie. La 2^e étude investigate l'utilisation des tests diagnostiques rapides par les voyageurs. La 3^e s'intéresse aux perspectives de la *télémédecine tropicale*. Impliquer le voyageur au sein même du débat est une priorité, en attendant l'arrivée d'un vaccin.

New approaches of malaria prevention for travelers

Abstract

Malaria is declining in many tropical countries. This reduction challenges our usual preventive strategies. In moderate to low risk areas, the Swiss guidelines recommend a stand-by emergency treatment. Controversies between experts are numerous though. Professionals at the Travel Clinic in Lausanne has explored shared-decision making through three clinical studies. The first showed that travelers visiting moderate to low risk malaria areas prefer a stand-by emergency treatment rather than chemoprophylaxis. The second study investigates the use of rapid diagnostic tests by travelers. The third focuses on the prospects of *tropical telemedicine*. Involving the traveler into the debate is a priority, until a vaccine becomes available.

Implications pour la pratique :

- Le défi de la prévention contre la malaria est de transmettre le risque en déclin d'une maladie potentiellement mortelle à un nombre croissant de voyageurs.
- 85% des voyageurs à destination de pays à risque faible ou modéré de malaria préfèrent ne pas prendre la chimioprophylaxie, bien que la plupart des pays la recommande encore.
- Le défi des nouvelles recommandations est de prendre en compte la préférence des voyageurs et de considérer celui-ci comme acteur à part entière du processus décisionnel.
- Le test diagnostique rapide de la malaria effectué par le voyageur lui-même est un outil intéressant, qui est actuellement investigué dans le cadre d'une étude à Lausanne.
- La télémédecine tropicale est un service à développer étant donné que 60% des voyageurs seraient intéressés par un tel service.
- Les progrès dans le développement d'un vaccin pour les voyageurs se poursuivent avec des résultats prometteurs.

Introduction

Le nombre des voyageurs à destination internationale a franchi la barre du milliard en 2012, et pourrait doubler d'ici 2030.¹ Parallèlement, l'incidence mondiale de la malaria a diminué de 37% entre 2000 et 2015, et on dénombre une baisse de plus de 75% dans plus de la moitié des pays où la transmission est active (Figure 1).^{2,3} De nombreuses régions sont donc nouvellement considérées comme des zones à risque faible ou modéré de malaria, principalement en Amérique latine et Asie du Sud-Est. Ce déclin est la résultante d'un effort important au travers de campagnes de distribution de moustiquaires imprégnées, de promotion de tests diagnostiques rapides et de traitements plus rapidement efficaces à base de dérivés de l'artémisinine.

En terme d'impact pour le voyageur, ces chiffres remettent en question certaines stratégies de prévention.^{4,5} S'il reste indiqué de prescrire une chimioprophylaxie anti-malarique accompagnée des mesures de préventions des piqûres de moustiques dans les zones de haute endémie, les recommandations sont diverses en ce qui concerne les zones à risque faible ou modéré de transmission.^{6,7,8} Ou quand la prévention dépend du pays d'où l'on vient, plutôt que de celui où l'on va...

Défis de la prévention de la malaria en zone à risque faible ou modéré

Une jeune retraitée consulte pour un séjour de 2 mois au sein d'un projet d'écovolontariat de réhabilitation des gibbons dans la jungle thaïlandaise. Elle est « contre les médicaments ». Quelle prévention contre la malaria lui proposer ?

Opinions d'experts

Il n'existe pas à ce jour de recommandation acceptée par tous les experts des différents pays. Ce manque d'harmonisation fragilise la crédibilité des recommandations nationales, souvent différentes pour des voyageurs visitant les mêmes destinations. Actuellement, la Suisse et la plupart des pays nordiques recommandent un traitement de réserve (*stand-by emergency treatment*) parallèlement à une

prévention des piqûres de moustiques, alors que la majorité des autres pays, les Etats-Unis en tête, recommandent encore une chimioprophylaxie. Le traitement de réserve est à prendre en cas d'état fébrile, et d'absence de possibilité de consulter un centre médical dans les 24 heures. Il ne remplace aucunement une consultation médicale dans les plus brefs délais.

Le congrès international de médecine tropicale 2015 à Québec a permis de relancer le débat et opposer 3 courants politiques. Les conservateurs (représentés par le Center for Disease Control aux Etats-Unis) prônent la nécessité d'une prévention par chimioprophylaxie. Leurs arguments: une protection maximale pour une maladie potentiellement mortelle et une prévention très efficace si prise adéquatement.⁹ Les libéraux (représentés par la Hollande) proposent une protection contre les piqûres de moustiques uniquement. Leurs arguments: le risque d'effets secondaires non sévères de la chimioprophylaxie dans 80% des cas, sévères dans 6-11%,¹⁰ et une utilisation rare du traitement de réserve en pratique.¹¹ Et les Suisses, centristes par principe, proposent un traitement de réserve à prendre en cas d'état fébrile en attente d'une consultation médicale. Leurs arguments : une chimioprophylaxie dans ces régions met le voyageur plus à risque de souffrir d'effets secondaires de la prophylaxie que de la malaria elle-même,¹²⁻¹³ l'adhérence à la chimioprophylaxie est en pratique de 30-50% seulement,¹⁴ et une vision centrée sur le patient offrant « *the care they need and no less, the care they want and no more* ». ¹⁵

Opinions de voyageurs

Afin d'inviter les voyageurs au sein du débat, le Centre de Vaccination et Médecine des Voyages (CVMV) de la PMU a investigué leur préférence en matière de prévention contre la malaria pour une destination à risque faible ou modéré de malaria.¹⁶ Sur les 391 voyageurs inclus, 15% ont choisi la chimioprophylaxie, 59% un traitement de réserve avec ou sans test diagnostique rapide, 26% une prévention des piqûres de moustiques uniquement, et 1% plusieurs alternatives. Les raisons principales de choisir une chimioprophylaxie étaient la sécurité (42%), l'action préventive (29%), l'efficacité (15%) et la facilité d'utilisation (15%). Les raisons de choisir un traitement de réserve (avec ou sans test) étaient moins de prise de médicament (29%), moins d'effets secondaires de ceux-ci (23%) et le

prix (9%). Une plus grande proportion de voyageurs choisissant la chimioprophylaxie l'avaient déjà utilisée par le passé [OR=3.0 (CI 1.7-5.44)], sans différence en termes de profil démographique, type de voyage ou comportement à risque. Cette étude illustre l'importance de prendre en compte la préférence des voyageurs dans les nouvelles recommandations et d'y inclure un processus de décision partagé.

Utilité des tests diagnostiques rapides

La stratégie actuelle recommandée chez les voyageurs d'un traitement empirique est en contradiction avec les recommandations de l'OMS qui préconisent depuis 2010 une confirmation parasitologique par microscopie ou test diagnostique rapide (TDR) avant traitement de toute malaria suspecte dans tous les contextes épidémiologiques.¹⁷ La qualité des TDRs s'est beaucoup améliorée depuis leur première évaluation au début des années 1990, et ceux-ci commencent à être disponibles librement en pharmacie et sur internet dans certains pays. Environ 30% des voyageurs de l'étude effectuée au CVMV citée plus haut étaient intéressés par les TDRs. Roukens et al. et d'autres ont montré que leur utilisation par des agents de santé communautaires sans compétence médicale était parfaitement appropriée.¹⁸ Dès lors, ils peuvent offrir une excellente opportunité d'autodiagnostic pour certains voyageurs (ou par un personnel soignant sur place). Cette nouvelle stratégie ne modifierait pas les recommandations actuelles de prévention de la malaria mais viendrait s'y ajouter, en particulier pour les voyageurs se rendant dans des zones à risque faible ou modéré de malaria.

Une étude menée actuellement au CVMV s'intéresse à l'utilisation des TDRs en zones endémiques par certaines catégories de voyageurs (personnel médical, personnel humanitaire, voyageurs fréquents ou de longue durée, voyageurs en zone reculée, voyageurs refusant la prophylaxie bien que recommandée ou demande explicite du voyageur). Le prérequis est qu'ils soient capables d'effectuer le TDR sur eux-mêmes pour de vrai après instruction lors d'une consultation pré-voyage. En cas de résultat positif, le voyageur doit prendre le traitement de réserve immédiatement et consulter dès que possible pour exclure une malaria sévère. En cas de résultat négatif, il doit consulter pour trouver la cause de la fièvre et répéter le test à 24h si elle persiste. L'hypothèse est que les voyageurs ayant

réalisé correctement le test en consultation après instruction l'utilisent en voyage selon les recommandations. Nous avons noté que les raisons principales de ne pas être intéressés par ces tests sont la peur de se piquer le doigt et l'évaluation qu'ils devraient pouvoir consulter immédiatement une structure médicale sur place. D'anciennes études avaient montré des difficultés dans l'interprétation des résultats des TDRs d'ancienne génération par des voyageurs,^{19, 20} ce qui n'est pas ce que nous avons observé jusqu'à présent dans notre étude. La raison semble être la réalisation du test en blanc préalable sur la base d'une instruction écrite claire sur la marche à suivre. La discussion de cet outil diagnostique « de poche » doit donc se faire dans le cadre d'une consultation spécialisée.

Place de la télémédecine

Un jeune couple part pour son voyage de noces en Namibie. Tous deux sont très inquiets de ne pas savoir comment réagir en cas de fièvre en voyage. Quelle stratégie pourrait rendre leur lune de miel plus sereine ?

Le voyageur est par définition en déplacement, et bien souvent « sans centre médical fixe ». La *télémédecine tropicale* permettrait de répondre aux contraintes géographiques et aux besoins médicaux non urgents lors d'un voyage. En Suisse, le centre Medgate par exemple propose déjà des consultations de télémédecine par l'intermédiaire du téléphone. Avec l'extension de l'internet, la télémédecine « online » devient désormais accessible sous toutes les latitudes, même dans les endroits les plus reculés. Une enquête d'opinion dans la salle d'attente du CVMV a montré que 60% des voyageurs sont intéressés par un tel service. Le courriel est leur moyen de communication préféré (et d'ailleurs également le nôtre), suivi de l'appel téléphonique et de la vidéoconférence. Un projet pilote visant à évaluer la faisabilité clinique d'une telle prise en charge va débuter prochainement au CVMV. Cet « accompagnement médical à distance » sera proposé aux personnes ayant bénéficié d'une consultation pré-voyage au CVMV au cours de laquelle un dossier médical aura été complété. Sur la base d'un questionnaire pré-formaté qui est rempli et envoyé par le voyageur au médecin de

permanence. Ce dernier évaluera la situation et proposera des mesures préventives ou curatives qui paraissent indiquées. Si nécessaire, le spécialiste référera le voyageur à un centre médical de référence sur place. Ce service pourrait ainsi se révéler particulièrement utile pour guider les voyageurs partant dans des zones à risques de malaria et être un paramètre à prendre en compte dans le processus de décision partagé.

Avancée vaccinale

La communauté médicale espère l'avènement d'un vaccin contre la malaria suffisamment efficace pour être commercialisé. Hoffman et al. font un état des lieux dans un article paru fin 2015.²¹ Parmi les nombreux candidats, nous vous présentons ici les 2 plus prometteurs. Le RTS,S/AS01 (*Mosquirix*), est un vaccin contre *Plasmodium falciparum*, dont les résultats de la phase III publiés récemment ont montré une efficacité de 40-70% après 3 doses chez des enfants de 5-17 mois vivant en zone endémique pendant une période de suivi d'une année.²² L'efficacité évaluée sur une période plus longue et chez les enfants vaccinés à un âge plus précoce sont nettement moins encourageants. Ce vaccin vient de recevoir un avis positif de l'*European Medicines Agency*, et est en attente d'une pré-qualification de l'Organisation Mondiale de la Santé pour une utilisation dans certaines zones à haute endémicité d'Afrique. Bien qu'intéressant pour les personnes vivant en zone d'endémie, il n'est pas un candidat pour les voyageurs à la vue de son efficacité insuffisante, nettement inférieure à celle de la chimioprophylaxie.

L'espoir du voyageur repose sur un autre vaccin, le PfSPZ de Sanaria, composé de sporozoïtes atténués de *Plasmodium falciparum*. Les sporozoïtes sont les formes parasitaires qui sont injectées lors d'une piqûre par la femelle anophèle. Une injection intraveineuse de sporozoïtes induit une très forte réponse immunitaire avec une protection clinique de plus de 90% chez les personnes n'ayant aucune immunité préalable.²³ Le facteur limitant a longtemps été de savoir comment produire des sporozoïtes en grande quantité, ce qui est chose faite. Il serait un candidat vaccin idéal pour les voyageurs, puisqu'il a près de 100% de protection. Son efficacité limitée à 12 mois n'est pas un problème majeur pour les voyageurs.

Conclusion

Suivant le mouvement actuel de partage des décisions,²⁴ les nouvelles approches de prévention de la malaria considèrent le voyageur informé comme acteur de la stratégie préventive. Dans ce but, les recommandations doivent prendre en compte le processus décisionnel. Pour ce faire, le traitement anti-malarique d'urgence associé ou non à un test diagnostique rapide et la télémédecine semblent être des outils additionnels pertinents, conjuguant autonomie et sécurité.

La meilleure prévention est en fait de considérer le voyageur et pas uniquement le voyage, comme on traite le malade et non sa maladie.

Références

1. Organisation mondiale du tourisme. <http://www.unwto.org>. Accès le 29.01.2016.
2. WHO, World Malaria Report 2015, W.H. Organization, Editor 2011.
3. Behrens RH, et al. Malaria prophylaxis policy for travellers from Europe to the Indian Subcontinent. *Malar J* 2006; 5: 7.
4. Schlagenhauf P et Hommel M. Travellers' malaria--'one shoe does not fit all'. *Malar J* 2011; 10: 129.
5. Genton B et D'Acromont V. Malaria prevention in travelers. *Infect Dis Clin North Am* 2012; 26: 637-54.
6. Chen LH, Wilson ME, et Schlagenhauf P. Controversies and misconceptions in malaria chemoprophylaxis for travelers. *JAMA* 2007; 297: 2251-63. *
7. Steinhardt LC, Magill AJ, et Arguin PM. Review: Malaria chemoprophylaxis for travelers to Latin America. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 85: 1015-24.
8. Calleri G, et al. Variability in malaria prophylaxis prescribing across Europe: a Delphi method analysis. *J Travel Med* 2008; 15: 294-301.
9. Overbosch D, Schilthuis H, Bienzle U. Atovaquone-Proguanil versus Mefloquine for Malaria Prophylaxis in Nonimmune Travelers: Results from a Randomized, Double-Blind Study. *CID* 2003; 33: 1015.
10. Schlagenhauf P, et al. Tolerability of malaria chemoprophylaxis in non-immune travellers to sub-Saharan Africa: multicentre, randomised, double blind, four arm study. *BMJ* 2003; 327: 1078.
11. Loscher T et Nothdurft HD. Malaria-rapid diagnostic tests and emergency self-medication. *Ther Umsch* 2001; 58: 352-61.
12. Landry P, et al. Do travelers really take their mefloquine malaria chemoprophylaxis? Estimation of adherence by an electronic pillbox. *J Travel Med* 2006; 13: 8-14.
13. Huzly D, et al. Malaria Chemoprophylaxis in German Tourists: A Prospective Study on Compliance and Adverse Reactions. *J Travel Med* 1996; 3: 148-155.

14. Behrens RH, 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. *
15. Mulley AG, Trimble C, et Elwyn G. Stop the silent misdiagnosis: patients' preferences matter. *BMJ* 2012; 345: e6572. **
16. Voumard R, et al. Recommendations for malaria prevention in moderate to low risk areas: travellers' choice and risk perception. *Malar J* 2015; 14: 139.
17. WHO. Universal access to malaria diagnostic testing: an operational manual. W.H. Organization, Editor 2011.
18. Roukens AH, et al. Performance of self-diagnosis and standby treatment of malaria in international oilfield service employees in the field. *Malar J* 2008; 7: 128.
19. Jelinek T, et al. Self-use of rapid tests for malaria diagnosis by tourists. *The Lancet* 1999 ; 354: 1609.
20. Trachsler M, et al. Feasibility of a rapid dipstick antigen-capture assay for self-testing of travellers' malaria. *Trop Med Int Health* 1999 ; 4: 442-447.
21. Hoffmann SL, et al. The march towards malaria vaccine. *Vaccine* 2015; 33: 13.
22. Tinto H, et al. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet* 2015. 386:31-45.
23. Seder RA, et al. Protection against malaria by intravenous immunization with a nonreplicating sporozoite vaccine. *Science* 2013; 342: 1359-65.
24. Cornuz J, Kuenzi B, et Kronen T. Shared decision making development in Switzerland: room for improvement! *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2011; 105: 296-9.

* à lire ** à lire absolument

Annexe

Figure 1. Pourcentage de changement de la mortalité de la malaria entre 2000-2013.

Source : WHO, Malaria Report 2014

