

La fréquence des accidents cardiovasculaires est probablement à mettre sur le compte de la fraction croissante de la population âgée qui voyage. On peut éventuellement discuter le rôle du stress et de la fatigue du voyage dans le déclenchement de certains d'entre eux, mais il vaut mieux insister, pour les voyageurs souffrant d'une pathologie chronique, sur l'importance de stabiliser leur maladie avant de partir.

CONCLUSION

Les maladies sont donc fréquentes en voyage mais rarement graves. La part occupée par les grandes maladies tropicales (exception faite du paludisme, surtout observé chez les migrants revenant de visiter amis et familles dans leur pays d'origine), est faible par rapport à celle occupée par des maladies plus cosmopolites (infections respiratoires, dermatoses, mal des transports, mal d'altitude,...), la diarrhée restant la plus fréquente des pathologies du voyageur. Les risques graves les plus fréquemment encourus sont plus la conséquence de l'âge des voyageurs (accidents cardio vasculaires), des loisirs (noyades,...) et des modes de transport (accidents de la voie publique) que des maladies infectieuses. A défaut de pouvoir prévenir tous ces risques, le voyageur devra en avoir été au moins averti.

Mais l'effort doit porter sur la délivrance de l'information aux voyageurs car trop de personnes échappent encore aux conseils médicaux avant le départ. Ainsi, les résultats d'une étude multicentrique effectuée dans des aéroports européens, ont montré que seulement 52 % des voyageurs avaient demandé un avis médical avant le départ. Parmi ceux qui n'avaient pas pris de conseils, 41 % ont déclaré qu'ils savaient quoi faire vis-à-vis de leur santé, 20 % qu'ils ne savaient pas qu'il fallait demander des conseils, 18 % qu'il n'y avait pas de risque pour leur santé, et 6,3 % qu'ils n'avaient pas eu le temps [15].

Maintenant que les pathologies du voyageur et leurs facteurs de risque sont mieux connus, l'information des voyageurs doit être améliorée et leur prise en charge mieux adaptée afin de réduire significativement la morbidité et la mortalité en voyage.

RÉFÉRENCES.

- [1] Kendrick MA. From the Center for disease control : study of illness among Americans returning from international travel, July 11-August 24, 1971 (preliminary data). *J Infect Dis* 1972; 126:684-5.
- [2] Reid D, Dewar RD, Fallon RJ, Cossar JH, Grist NR. Infection and travel the experience of package tourists and other travellers. *J Infect* 1980; 2:365-70.
- [3] Peltola H, Kironseppä H, Holsa P. Trips to the south; a health hazard. Morbidity of Finnish travelers. *Scand J Infect Dis* 1983; 15:375-81.
- [4] Steffen R, Rickenbach M, Wilhelm U, Helminger A, Schar M. Health problems after travel to developing countries. *J Infect Dis* 198; 156:84-91.
- [5] Alhm C, Lundberg S, Fesse K, Wistrom J. Health problems and self-medication among Swedish travellers. *Scand J Infect Dis* 1994; 26:711-17.
- [6] Hill DR. Health Problems in a large cohort of Americans traveling to developing countries. *J Travel Med* 2000; 7:259-66.
- [7] Winer L, Alkan M. Incidence and precipitating factors of morbidity among Israeli travellers abroad. *J Travel Med* 2002; 9:227-32.
- [8] Hochedez P, Vinsentini P, Ansart S, Caumes E. Changes in the pattern of health disorders diagnosed among two cohorts of French travellers to Nepal, 17 years apart. *J Travel Med* 2004; 11:1-6.
- [9] Shlim DR. Learning from experience: travel medicine in Kathmandu. In: Lobel HO, Steffen R, Kozarsky PE, eds. *Travel medicine 2, proceedings of the Second Conference on International Travel Medicine*, Atlanta: International Society of Travel Medicine 1992; 40-2.
- [10] Raju R, Smal N, Sorokin M. Incidence of minor and major disorders among visitors to Fiji. In: Lobel HO, Steffen R, Kozarsky PE, eds. *Travel medicine 2, proceedings of the Second Conference on International Travel Medicine*, Atlanta: International Society of Travel Medicine 1992:62.
- [11] Plentz K. Nontropical and noninfectious diseases among travelers in a tropical area during five year period (1986-1990). In: Lobel HO, Steffen R, Kozarsky PE, eds. *Travel medicine 2, proceeding of the Second Conference on International Travel Medicine*, Atlanta: International Society of Travel Medicine 1992:77.
- [12] Ansart S, Perez L, Vergely O, Danis M, Bricaire F, Caumes E. Illnesses in travellers returning from the tropics: a prospective study of 622 patients. *J Travel Med*, sous presse.
- [13] Hargarten SW, Baker T, Guptil K. Overseas fatalities in United States citizen travellers: an analysis of deaths related to international

Évolution de la chimiosensibilité du paludisme d'importation en France en 2003-2004

Eric D'Ortenzio, Rémy Durand, Bruno Pradines, Daniel Parzy, Jacques Le Bras

Centre national de référence de chimiosensibilité du paludisme, Paris, Marseille

INTRODUCTION

Le paludisme d'importation observé en France est essentiellement dû à *Plasmodium falciparum* (Pf). C'est la seule espèce, potentiellement mortelle, qui pose des problèmes de résistance aux antipaludiques. La prévention du paludisme requiert entre autres mesures, la prise régulière d'une chimioprophylaxie adaptée au pays visité en fonction de la sensibilité des souches de *Plasmodium*. Le Centre national de référence de chimiosensibilité du paludisme (CNCRP) assure la surveillance de la chimiosensibilité de Pf aux antipaludiques afin d'optimiser les recommandations prophylactiques et thérapeutiques.

MÉTHODE

Le CNCRP confirme l'espèce et la parasitémie des isolats de *Plasmodium* envoyés par des hôpitaux français métropolitains et étudie leur chimiosensibilité. Des informations épidémiologiques, chimioprophylactiques et thérapeutiques sont recueillies à l'aide d'une fiche. L'intégralité des isolats de *P. sp.* de quatre hôpitaux sentinelles (Bichat Claude Bernard, Saint-Denis, Colombes et Mantes) a été étudié dans un but d'épidémiologie descriptive ; les isolats de cas d'échec prophylactique ou thérapeutique ont été analysés en vue de déterminer la chimio-

sensibilité de l'isolat de Pf et la concentration plasmatique des antipaludiques ; les isolats provenant de malades n'ayant pas pris d'antipaludiques pendant leur voyage ni avant prélèvement ont été analysés en vue de déterminer la fréquence des résistances de Pf non soumis à sélection. Un échec prophylactique vrai est défini par la survenue d'un accès palustre malgré des concentrations plasmatiques d'antipaludiques efficaces. Nous considérons comme échec thérapeutique précoce la persistance d'une parasitémie $\geq 25\%$ de la valeur initiale ou de parasites associés à la fièvre à J3 et comme échec thérapeutique tardif la réapparition d'une fièvre et de formes asexuées de *Plasmodium* entre J4 et J28 (critères OMS 2000). Les critères d'efficacité thérapeutique et prophylactique ainsi que les tests de laboratoire utilisés pour déterminer la chimiosensibilité, les mutations et la concentration d'antipaludiques sont disponibles sur http://www.imea.fr/imea-fichiers/joints/cnrcp_2004.pdf

RÉSULTATS

Sur 1 547 isolats reçus au CNCRP pendant ces deux années, 712 proviennent de patients consultants dans les quatre hôpitaux sentinelles. Parmi ceux-ci, Pf reste l'espèce majoritaire dans 652 cas (91,6 %), dont 10 associés à une autre espèce. L'âge

moyen des patients est de 34 ans [7 mois - 74 ans] et 14 % sont des enfants de moins de 15 ans. Les patients sont originaires d'une zone d'endémie dans 81,5 % des cas dont 91,5 % résident en France. Les pays les plus visités sont la Côte-d'Ivoire (19,8 %), le Cameroun (15,7 %), le Mali (13,7 %) et le Sénégal (12,1 %), ce dernier étant en nette diminution entre 2003 et 2004, les autres en diminution depuis 2002. Le délai médian entre le retour et le diagnostic, connu dans 624 cas de *Pf* est de 9 jours (14 cas > 4 mois). Sur les 700 dossiers renseignés, 416 (59 %) personnes n'ont pas pris de chimioprophylaxie et 284 signalent une prise plus ou moins régulière.

Sur l'ensemble des cas de *Pf*, l'absence de chimioprophylaxie est déclarée par 813 des 1 430 patients impaludés nous renseignant sur la prise d'antipaludique. Dix-sept échecs prophylactiques à l'association chloroquine-proguanil et quatre à la méfloquine ont été confirmés par le dosage.

Un test isotopique a été effectué sur 492 isolats n'ayant pas été en contact avec un antipaludique. La culture a été mise en échec dans 27,5 % des cas, lié à une altération non perçue ou à la présence d'un antipaludique dans le plasma. Les résultats des tests sont les suivants :

Atovaquone :

la sensibilité à l'atovaquone a été déterminée sur 213 isolats. Le seuil de résistance révisé en 2004 [non publié] indique que tous présentaient une grande sensibilité. Deux isolats ont montré une mutation sur le gène du cytochrome *b*, dont un de génotype sauvage avant traitement présentant une Cl_{50} à 8 200 nM (valeur seuil de résistance = 1 900 nM) et une mutation Y268S au niveau du cytochrome *b*.

Quinine :

un isolat a présenté une résistance in vitro à la quinine sur 90 testés.

Méfloquine :

une diminution de sensibilité in vitro à la méfloquine a été retrouvée sur 14 des 80 isolats testés.

Halofantrine :

une diminution de sensibilité in vitro à l'halofantrine a été retrouvée sur 5 des 83 isolats testés.

Chloroquine :

la sensibilité à la chloroquine de 279 isolats a été déterminée, montrant une résistance pour 53,5 % d'entre eux. En 2004, 70 % des isolats sans sélection par la chloroquine présentent l'allèle mutant (*PfCRT* 76T) marqueur de chloroquino-résistance (66 % en 2003). La variation du taux de mutants est parallèle à celle du taux de phénotypes résistants. L'augmentation est significative pour les isolats en provenance du Mali et du Sénégal mais ne diffère pas pour ceux de la Côte d'Ivoire et du Cameroun. Cette résistance est en augmentation en zone 2 en 2003-2004, rejoignant les valeurs observées en zone 3.

Cycloguanil :

la sensibilité au cycloguanil a été mesurée sur 1 117 isolats. Le pourcentage d'isolats présentant la mutation ponctuelle S108N dans le gène *PfDHFR* est de 61,5 %, toutes régions confondues. La résistance au cycloguanil augmente en 2003-2004, notamment en zone 2, et significativement au Mali et au Sénégal ($p < 10^{-4}$).

Chloroquine + proguanil :

la sensibilité à la fois à la chloroquine et au cycloguanil a été mesurée sur 270 isolats. La fréquence observée de bi-résistance est de 30 % en 2003 et de 40 % en 2004. Celle-ci augmente en 2003-2004 par rapport aux sept années précédentes (figure 1). L'augmentation concerne les pays des groupes 2 et 3 mais la proportion en 2004 reste moindre dans le groupe 2 (33 %) que dans le groupe 3 (60 %).

DISCUSSION

L'efficacité de l'association chloroquine-proguanil en zone 2 a été démontrée chez des voyageurs au retour d'Afrique à la condition indispensable d'une parfaite observance [1]. Malheu-

reusement la proportion de souches bi-résistantes est en augmentation, passant de 17 % en 1996-2002 à 30 % ces deux dernières années dans sept pays côtiers d'Afrique de l'Ouest sans augmentation des échecs prophylactiques. Ces observations ont eu pour conséquence le classement du Sénégal, de la Gambie, de la Guinée Bissau, de la Guinée, de la Sierra Leone, du Libéria et de la Côte-d'Ivoire en zone 3.

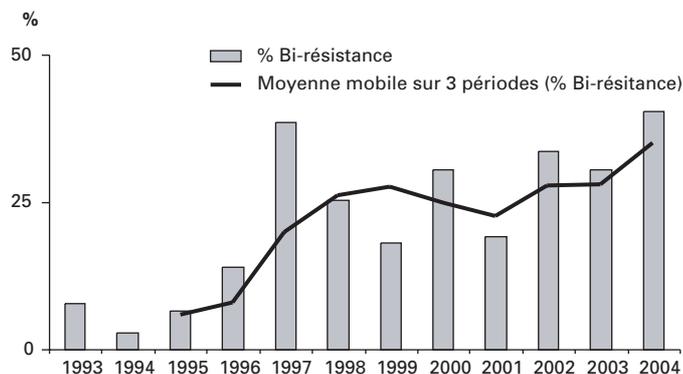
L'efficacité prophylactique de la méfloquine en zone 3 est de 90-100 % suivant l'observance [1], avec une résistance peu décrite et sporadique [2].

L'utilisation croissante de l'association atovaquone-proguanil depuis 2001 nécessite une surveillance particulière de son efficacité et de sa chimiosensibilité. Une mutation sur le codon 268 du cytochrome *b* semble suffisante mais non nécessaire au cours d'échecs thérapeutiques [3]. Les rares échecs observés au CNRCP sont plus fréquemment des malabsorptions (7 cas) de l'atovaquone que des résistances (2 cas). Aucun échec prophylactique n'est à signaler mais son utilisation, du fait de son coût élevé, se limitait à des sujets à risque d'exposition bref.

La bonne tolérance de la doxycycline pour les courts séjours et son faible coût va certainement entraîner une hausse de sa prescription chez les voyageurs, notamment les migrants en zone 3. Une surveillance de son efficacité, difficile à évaluer en raison d'une faible demi-vie et de l'absence de métabolite, s'impose.

Figure 1

Fréquence de résistance à l'association chloroquine-proguanil des isolats de *P. falciparum* importés de 16 pays africains en 1993-2004



CONCLUSION

Depuis 2003, la bi-résistance (chloroquine plus cycloguanil) des souches de *Pf* importées des pays côtiers d'Afrique de l'Ouest est en hausse. La majorité des zones africaines est maintenant en zone 3. L'efficacité prophylactique et thérapeutique de l'atovaquone-proguanil requiert une surveillance toute particulière. L'augmentation de la chimiorésistance reste donc un problème préoccupant nécessitant le maintien d'un haut degré de vigilance ; il faut cependant souligner que le paludisme d'importation en France reste dans 98 % des cas la conséquence d'une négligence des prophylaxies.

RÉFÉRENCES

- Fontanet A, Houze S, Keundjian A, Schiemann R, Ralaimazava P, Durand R, Cha O, Coulaud J.P, Le Bras J, Bouchaud O. Efficacy of antimalarial chemoprophylaxis among french residents travelling to Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2005; 99:91-100.
- Le Bras J, Durand R, Di Piazza J.P, Pradines B, Longuet C, Parzy D. Prise en compte des disparités de résistance de *P. falciparum* en Afrique dans la décision chimioprophylactique. *Presse Med*, 1998; 27:1419-23.
- Wichmann O, Muehlberger N, Jelinek T, et al, European Network on surveillance of imported infectious diseases. Screening for mutations related to atovaquone/proguanil resistance in treatment failures and other imported isolates of *Plasmodium falciparum* in Europe. *J Infect Dis*, 2004; 190:1541-6.