ISSN 1188-4169

Relevé des maladies transmissibles au Canada

Date de publication : mars 2000

Volume 26S2

Supplément

— 2000 —

Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (malaria) chez les voyageurs internationaux

Santé Canada Health Canada

Canada

Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.

Santé Canada

Cette publication a été produite par la Division de la diffusion des documents au Laboratoire de lutte contre la maladie, Santé Canada.

Pour obtenir des exemplaires supplémentaires ou pour vous abonner au Relevé des maladies transmissibles au Canada, veuillez communiquer avec le Centre des services aux membres, Association médicale canadienne, 1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6.
Tél. : (613) 731-8610, poste 2307; 888-855-2555 (sans frais au Canada et aux É.-U.) ou par télécopieur : (613) 236-8864.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc

2000

Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (malaria) chez les voyageurs internationaux

préparé par le

COMITÉ CONSULTATIF DE LA MÉDECINE TROPICALE ET DE LA MÉDECINE DES VOYAGES (CCMTMV)

Toute demande de renseignements peut être adressée au :

Programme de médecine des voyages
Laboratoire de lutte contre la maladie
Pré Tunney
Ottawa (Ontario) K1A 0L2
Téléphone : (613) 957-8739 Télécopieur : (613) 952-8286

Table des matières

Préface v

1. Introduction 1

2. Prévention 3
   a. Risque de contracter le paludisme 3
   b. Précautions individuelles contre les piqûres de moustiques 3
   c. Agents prophylactiques (au besoin) 4
   d. Diagnostic et traitement précoces 5

3. Schémas chimioprophylactiques 6
   a. Introduction 6
   b. Régions où les souches sont sensibles à la chloroquine 6
   c. Régions où les souches sont résistantes à la chloroquine 7
   d. Régions où les souches sont résistantes à la chloroquine et à la méfloquine 9
   e. Prophylaxie finale à la primaquine pour la prévention des rechutes des infections à *P. vivax* et à *P. ovale* 9
   f. Effets secondaires des antipaludéens et précautions à prendre 9

4. Prévention du paludisme chez certains hôtes 15
   a. Prévention chez les enfants 15
   b. Prévention chez la femme enceinte 16
   c. Prévention chez la personne immunodéprimée 17

5. Prévention du paludisme chez les personnes qui voyagent ou qui travaillent longtemps à l'étranger 18

6. Auto-traitement dans les cas de présomption de paludisme 20

7. Diagnostic du paludisme 22

8. Traitement du paludisme 23
   a. Principes généraux du traitement 23
   b. Traitement du paludisme à *P. falciparum* 23
   c. Traitement d'appoint du paludisme grave 25
   d. Paludisme dû à des espèces autres que *P. falciparum* 25

e. Prévention des rechutes de paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale* 26
f. Résistance de *P. vivax* à la primaquine. 27

9. Nouveaux médicaments pour la prévention et le traitement du paludisme. 28
a. Association atovaquone/proguanil (Malarone®) pour le traitement et la chimioprophylaxie du paludisme 28
b. Primaquine et tafénoquine pour la prévention du paludisme 29
c. Artémisinine et ses dérivés (qinghaosu) pour le traitement du paludisme pharmacorésistant. 30
d. Azithromycine pour la prévention du paludisme. 31
e. Halofantrine pour le traitement du paludisme. 31
f. Pyronaridine pour le traitement du paludisme. 32

Annexe I : Risque de paludisme par région géographique dans les pays où le paludisme est endémique. 33

Annexe II : Fermeté et qualité des preuves – tableau récapitulatif. 37

Annexe III : Liste de contrôle pour les personnes qui voyagent dans des régions impaludées 38

Annexe IV : Idées fausses à propos du paludisme et de la méfloquine. 40

Annexe V : Personnes-ressources – Centres d'excellence pour la lutte antipaludéenne 42

PRÉFACE

La prévention et le traitement du paludisme ont évolué considérablement au cours de la dernière décennie, en raison surtout de l'apparition et de la propagation de parasites pharmacorésistants et d'une recrudescence mondiale de la maladie.

Les recommandations suivantes sont des lignes directrices qui permettront aux responsables des soins de santé d'aider les voyageurs à prévenir le paludisme symptomatique et de réduire le risque d'accès palustre grave ou de décès dû à cette infection.

Le ***Programme de médecine des voyages*** *du Laboratoire de lutte contre la maladie (Santé Canada) est une ressource importante à l'intention des voyageurs et des professionnels de la médecine des voyages. Ceux-ci peuvent avoir accès 24 heures sur 24 à l'information dont ils ont besoin par l'entremise du service FAXlink (613-941-3900) ou sur Internet www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/osh/tmp_e.html*

Les personnes suivantes font partie du CCMTMV

Dr B. Ward (président du CCMTMV); Dr K. Kain* (Ancien président); H. Birk; M. Bodie-Collins (secrétariat); Dr S.E. Boraston; Dr H.O. Davies; Dr K. Gamble; Dr L. Green; Dr J.S. Keystone; Dr K.S. MacDonald; Dr P. Plourde, Dr J.R. Salzman; Dr D. Tessier.

Les membres ex-officio du CCMTMV sont les suivants :

Dr E. Callary (HC); Dr M. Cetron (CDC); R. Dewart (CDC); Dr E. Gadd (HC); Dr H. Lobel (CDC); Dr A.E. McCarthy (DND); Dr M. Parise (CDC).

Membre émérite du CCMTMV

Dr C.W.L. Jeanes.

Les personnes-ressources du CCMTMV sont :

Dr R. Birnbaum (CSIH); L. Cobb (CUSO); Dr V. Marchessault (CPS et NACI); Dr H. Onyett (CIDS); Dr R. Saginur (CPHA); Dr F. Stratton (ACE).

Les membres du Sous-comité du paludisme du CCMTMV sont :

Dr A.E. McCarthy (président); Dr E. Gadd; Dr K. Gamble; Dr L. Green; Dr J.S. Keystone; Dr H. Lobel; Dr K.S. MacDonald; Dr H. Onyett; Dr M. Parise; Dr P. Plourde.

*Le CCMTMV est reconnaissant de l'apport du Dr Kain au présent document.

Remerciements sincères au Dre Phillipa McDonald (Santé Canada).

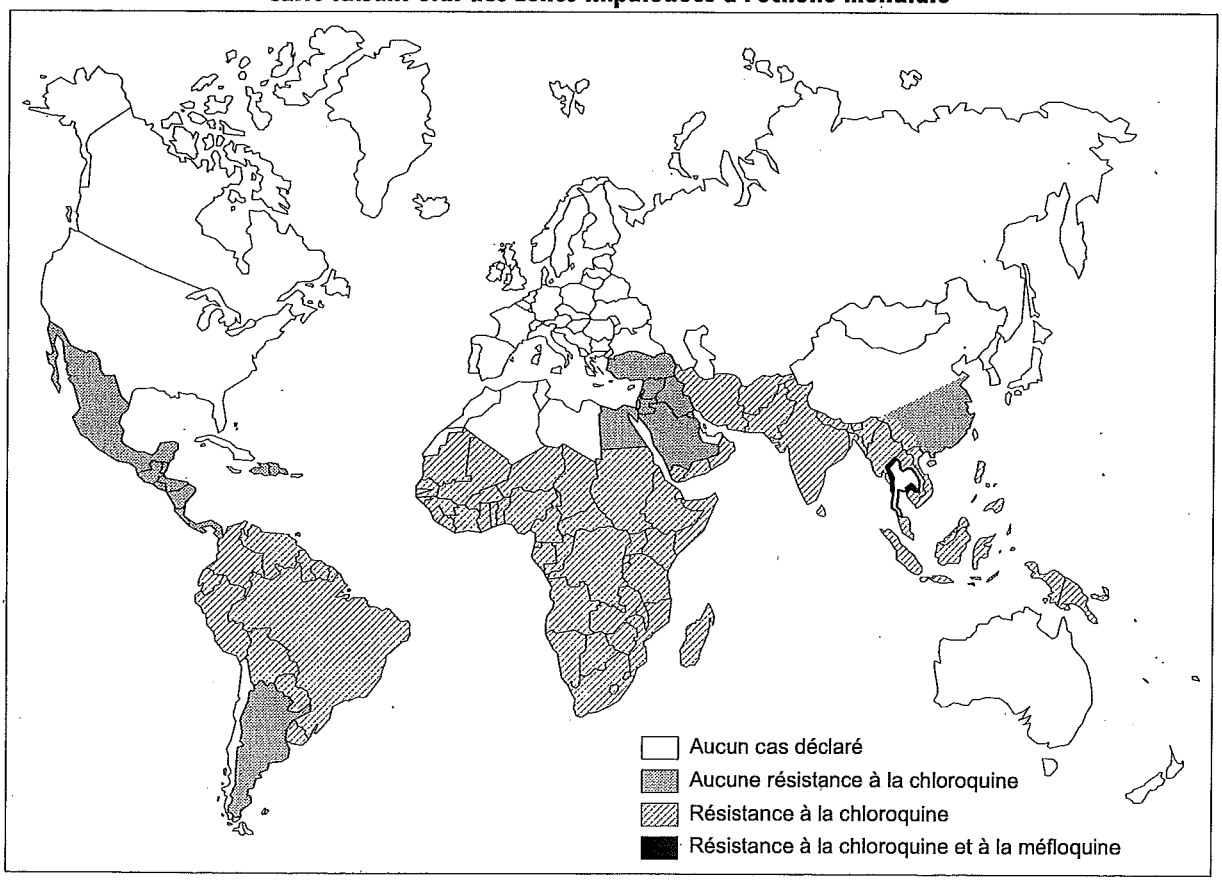
1. INTRODUCTION

Le paludisme est une infection courante et grave causée par quatre espèces du genre *Plasmodium* : *Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae*. L'infection à *P. falciparum* peut être fatale, et les infections dues à *P. vivax* et *P. ovale* peuvent être marquées par des rechutes à partir de stades hépatiques quiescents. Tous les types de paludisme sont transmis par la piqûre d'un moustique anophèle femelle infecté. Dans de rares cas, la transmission peut se faire par une transfusion sanguine, le partage de seringues ou encore de la mère au foetus. La maladie se caractérise par de la **FIÈVRE** et des symptômes «grippaux» comme des myalgies, des céphalées, des douleurs abdominales et des malaises. Des raideurs et des frissons sont souvent présents. Il arrive fréquemment que les fièvres tierces et les autres fièvres périodiques caractéristiques du paludisme soient absentes. Le paludisme grave dû à *P. falciparum* peut provoquer des convulsions, un coma et une insuffisance rénale et respiratoire qui sont parfois fatales. **Les décès dus au paludisme sont souvent attribuables au diagnostic et au traitement tardifs de l'infection.**

LES SYMPTÔMES DU PALUDISME NE SONT PAS SPÉCIFIQUES ET LE DIAGNOSTIC NE PEUT ÊTRE POSÉ SANS UN FROTTIS SANGUIN.

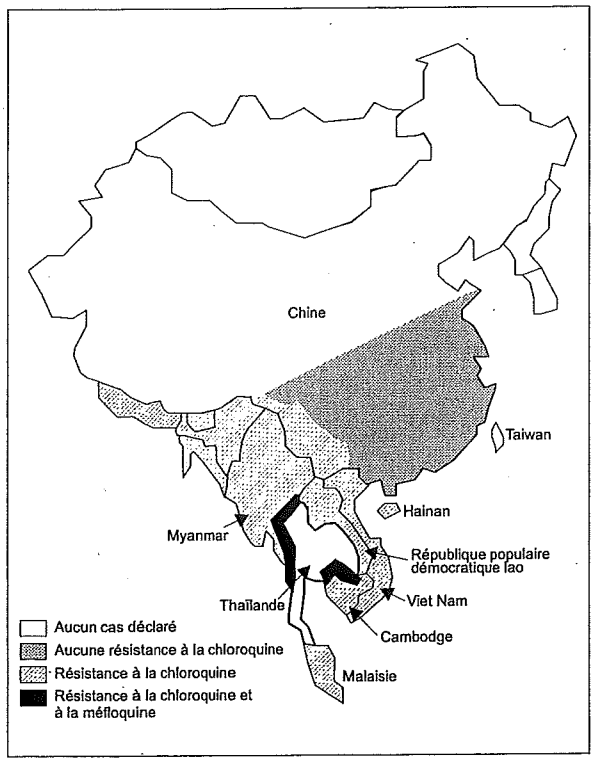
La résistance répandue de *P. falciparum* à la chloroquine vient compliquer la prévention et le traitement du paludisme. Des souches de parasites pharmacorésistants sont maintenant courantes dans plusieurs régions du monde. Le lecteur trouvera aux figures 1a et 1b la distribution géographique du paludisme à *P. falciparum* selon les profils de phar-

Figure 1a
Carte faisant état des zones impaludées à l'échelle mondiale*



* Aide visuelle seulement, voir l'annexe I, page 33, pour des recommandations spécifiques pour chaque pays.

Figure 1b
Carte à grande échelle de la Chine et de la Thaïlande faisant état des divers profils de pharmacorésistance du paludisme*



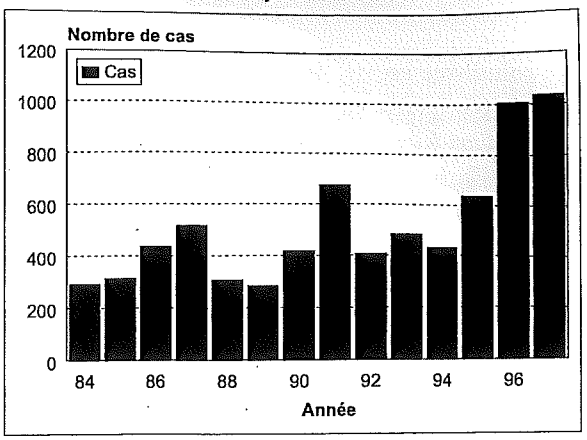
* Aide visuelle seulement, voir l'annexe I, page 33, pour des recommandations spécifiques pour chaque pays.

macorésistance. Ces données doivent être mises à jour fréquemment, au fur et à mesure de l'évolution de la situation.

Comme l'indique la figure 2 ci-contre, le nombre de cas de paludisme déclarés au Canada a pratiquement doublé depuis 1994, pour atteindre un pic en 1997, soit 1 036 cas. On estime toutefois que seulement 30 % à 50 % des cas sont déclarés aux organismes de santé publique; par conséquent, le nombre réel de cas importés est probablement beaucoup plus élevé. Il est à noter que le taux de paludisme observé au Canada continue d'être de 3 à 10 fois supérieur au taux par habitant relevé aux États-Unis. Cet écart peut être imputable à une différence réelle dans le risque ou encore être le résultat d'un artefact de déclaration.

Depuis quelques années, la majorité des cas importés d'infection à *P. falciparum* ont été

Figure 2
Tendances des cas de paludisme déclarés, Canada, 1984-1997



contractés en Afrique subsaharienne, tandis que la majorité des cas d'infection à *P. vivax* provenaient du sous-continent indien. L'augmentation du nombre de cas de paludisme au Canada s'est accompagnée d'une augmentation du nombre de décès dus à cette maladie, sept de 1997 à 1999. Tous ces décès ont été attribués à *P. falciparum*. Parmi les facteurs qui ont contribué à ces décès, citons le fait de ne pas recourir à des agents prophylactiques appropriés ou la non-observance d'un tel traitement, les délais dans le diagnostic et le traitement, et le recours à un traitement non approprié une fois le diagnostic posé. La plupart des décès dus au paludisme chez les voyageurs sont attribuables à *P. falciparum*.

Le taux global de létalité due au paludisme à *P. falciparum* va de 1 % à 5 % environ, et passe à 30 % chez les sujets de plus de 70 ans. L'évolution de l'infection asymptomatique à l'accès palustre grave et compliqué peut se faire extrêmement rapidement; le décès peut survenir à l'intérieur de 36 à 48 heures. Le taux de létalité des cas de paludisme grave est > 20 %, même si ces cas sont traités dans des services de soins intensifs modernes. Parmi les facteurs qui peuvent déterminer la survie d'un patient, les plus importants sont un diagnostic précoce et un traitement approprié. Il importe de souligner que la majorité des infections et des décès attribués au paludisme peuvent être prévenus.

2. PRÉVENTION

Quatre aspects de la protection antipaludéenne doivent être abordés avec le voyageur :

a. le risque de contracter le paludisme
b. les précautions individuelles contre les piqûres de moustiques
c. les agents prophylactiques (au besoin)
d. la nécessité d'obtenir rapidement un diagnostic et un traitement pour un accès fébrile

a. Risque de contracter le paludisme

Tous les voyageurs qui se rendent dans des régions impaludées doivent être au courant du risque de contracter le paludisme; ils doivent également savoir quels sont les meilleurs moyens de se protéger et être conscients de la nécessité de consulter un médecin si une fièvre se développe. Les voyageurs qui passent la nuit dans des régions rurales peuvent être les plus exposés.

Les régions où le voyageur peut contracter le paludisme sont les suivantes : la plus grande partie de l'Afrique subsaharienne et de la Nouvelle-Guinée; de vastes régions du sud de l'Asie; certaines régions de l'Asie du Sud-Est, de l'Océanie, d'Haïti, de l'Amérique centrale et de l'Amérique du Sud; des régions restreintes du Mexique, de la République dominicaine, de l'Afrique du Nord et du Moyen-Orient. L'annexe I indique le risque de paludisme et la chimioprophylaxie recommandée pour chaque pays. Cette information provient de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et des Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ces renseignements étaient les plus exacts que nous puissions avoir au moment de la publication; toutefois, bon nombre de facteurs, comme les écarts dans les taux de déclaration locaux et la surveillance, peuvent influer considérablement sur la fiabilité de ces données.

La transmission du paludisme survient entre le coucher du soleil et l'aube, ce qui correspond aux heures où l'anophèle femelle pique. Le risque est plus élevé dans les régions rurales et varie selon les saisons dans de nombreux endroits; il atteint son maximum à la fin de la saison des pluies. Le risque est proportionnel à la durée de l'exposition. La transmission diminue aux altitudes supérieures à 2 000 mètres (6 500 pieds).

On estime que les voyageurs qui séjournent dans les régions urbaines et touristiques de l'Asie du Sud-Est et de l'Amérique centrale et du Sud courent un risque minime, tandis que ceux qui se rendent dans des régions urbaines d'autres zones impaludées, notamment l'Afrique subsaharienne, le sous-continent indien et la Nouvelle-Guinée (Papouasie-Nouvelle-Guinée [PNG] et Irian Jaya), s'exposent à un risque important. Au cours des dernières années, la propagation du paludisme pharmacorésistant et la prévalence de l'infection, en particulier à *P. falciparum*, ont considérablement augmenté. Par exemple, les cas de paludisme ont atteint un niveau record sur le sous-continent indien, où une proportion accrue de cas sont attribuables à *P. falciparum* pharmacorésistant.

Des études rétrospectives portant sur de grands nombres de voyageurs ont permis d'établir une estimation du risque de paludisme pour un séjour de 1 mois sans chimioprophylaxie : Océanie (PNG, Irian Jaya, îles Salomon et Vanuatu) 1:30 ou plus, Afrique subsaharienne 1:50, sous-continent indien 1:250, Asie du Sud-Est 1:1 000, Amérique du Sud 1:2 500 et Amérique centrale 1:10 000. Comme on le voit, les régions où le risque de paludisme est le plus élevé sont l'Océanie et l'Afrique et, dans une moindre mesure, le sous-continent indien.

b. Précautions individuelles contre les piqûres de moustiques

On conseille à **TOUS** les voyageurs qui séjournent dans des régions où le paludisme est endémique d'utiliser des mesures de protection individuelle contre les moustiques afin de réduire le risque de piqûre par l'anophèle. Toute mesure qui réduit l'exposition à l'anophèle femelle au cours de ses périodes d'activité crépusculaire et nocturne permet de limiter le risque de paludisme; par exemple, demeurer dans des locaux bien protégés par des grillages ou entièrement fermés et climatisés, dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insectide, porter des vêtements (idéalement imprégnés d'insecticide) qui limitent la surface de la peau exposée et utiliser

un insectifuge contenant du diéthyltoluamide (DEET).

Il est fortement recommandé d'utiliser un insectifuge sur les parties du corps exposées, en particulier entre le coucher du soleil et l'aube. Parmi les insectifuges homologués au Canada, ceux contenant du DEET sont les plus efficaces. Bien que la concentration de cette substance varie d'un produit à l'autre, le taux d'efficacité de ces produits s'équivaut en général. Les concentrations les plus fortes protègent pendant plus longtemps, mais les produits dont la teneur en DEET est supérieure à 50 % ne protègent pas plus longtemps; de plus, les produits à plus fortes concentrations peuvent présenter un risque de toxicité supérieur. De nouveaux produits microencapsulés à base de DEET à 33 % sont maintenant homologués au Canada et devraient fournir une protection de 8 heures. Dans de rares cas, l'application d'insectifuges contenant du DEET a été suivie de convulsions chez de jeunes enfants. Par conséquent, chez les enfants, on ne doit utiliser que du DEET < 10 % et l'appliquer avec modération uniquement sur les parties du corps exposées; il doit ensuite être enlevé avec de l'eau lorsque les enfants retournent à l'intérieur (voir la section 4a, page 15, Prévention chez les enfants).

Il faut encourager fortement **TOUS** les voyageurs à risque de paludisme à utiliser des moustiquaires imprégnées d'insecticides (p. ex., la perméthrine, la deltaméthrine) à moins que leur chambre ne soit munie de portes et de fenêtres avec grillages fins ou protégée par d'autres moyens contre les moustiques (**A I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37). Les moustiquaires imprégnées de perméthrine ou de deltaméthrine sont beaucoup plus efficaces que les moustiquaires non traitées et peuvent être utilisées en toute sécurité par les enfants et les femmes enceintes (**A I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37). Les voyageurs qui se rendent à l'extérieur du Canada pourront trouver ici même des moustiquaires de lits imprégnées d'insecticides.

Le traitement des vêtements à la perméthrine réduira également le risque de paludisme (**A I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37). À l'heure actuelle, aucun insecticide à base de pyréthroïde tel la perméthrine n'est homologué au Canada pour usage sur les vêtements, et les voyageurs doivent donc acheter et appliquer ces produits une fois rendus à leur destination.

c. Agents prophylactiques (au besoin)

Les recommandations en matière de chimioprophylaxie pour le paludisme doivent être fondées sur les facteurs suivants :

- évaluation du risque individuel
- distribution du paludisme pharmacorésistant
- innocuité et efficacité des schémas chimioprophylactiques (voir la section 3, page 6, Schémas chimioprophylactiques)

Évaluation du risque individuel

Au moment de choisir un traitement chimioprophylactique avant le départ du voyageur, plusieurs facteurs doivent être pris en considération. Il faut examiner soigneusement l'itinéraire en fonction des régions à l'intérieur du pays de destination qui sont reconnues comme des zones de propagation du paludisme, afin de déterminer le risque auquel s'expose le voyageur. Pour mesurer l'ampleur du risque, il faut tenir compte des activités précises auxquelles s'adonnera le voyageur dans la région impaludée (déplacements dans des régions rurales, exposition nocturne, absence de moustiquaires). Enfin, il faut prendre en considération les facteurs

Dans l'évaluation du risque individuel, il faut tenir compte des facteurs suivants :

i. **Le voyageur sera-t-il exposé au paludisme?**

ii. **Se rendra-t-il dans une zone à *P. falciparum* pharmacorésistant?**

iii. **Aura-t-il accès à des soins médicaux immédiats (y compris des frottis sanguins préparés avec du matériel stérile et ensuite interprétés correctement) si des symptômes de paludisme se manifestent?**

iv. **Y a-t-il des contre-indications à l'usage d'un antipaludéen en particulier?**

v. **Sera-t-il davantage exposé à une atteinte grave du paludisme à cause de sa situation personnelle, p. ex., jeune enfant, personne atteinte d'asplénie, femme enceinte?**

liés à la santé du voyageur (âge, grossesse, médication et maladies chroniques) pour déterminer le risque d'atteinte grave en cas d'infection et choisir un agent prophylactique approprié.

Distribution du paludisme pharmacorésistant (voir la figure 1 et l'annexe I)

Il est maintenant fréquent de trouver des souches de *P. falciparum* résistant à la chloroquine dans toutes les régions impaludées du monde, sauf au Mexique, dans les Antilles, en Amérique centrale (au nord du canal de Panama) et dans certaines régions de la Chine et du Moyen-Orient. Le paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine ET à la méfloquine est encore rare, sauf aux frontières de la Thaïlande avec le Cambodge et le Myanmar (Birmanie). La résistance au Fansidar® (sulfadoxine/pyriméthamine) est maintenant courante dans le bassin de l'Amazone et dans certaines régions de l'Afrique subsaharienne et de l'Asie Sud-Est. *P. vivax* résistant à la chloroquine est également en voie de devenir un problème important, en particulier en Papouasie-Nouvelle-Guinée, en Irian Jaya, au Vanuatu, au Myanmar et au Guyana. Des souches de *P. vivax* ayant une sensibilité réduite à la primaquine sont maintenant signalées dans des régions très diverses, notamment en Papouasie-Nouvelle-Guinée, en Somalie et en Inde.

Le CCMTMV estime toutefois que le risque de contracter le paludisme est minimal dans les centres urbains de l'Asie du Sud-Est, de l'Amérique centrale et de l'Amérique du Sud. La transmission du paludisme diminue de beaucoup à des altitudes supérieures à 2 000 mètres (6 500 pieds) et est pratiquement inexistante à plus de 3 000 mètres (10 000 pieds).

d. Diagnostic et traitement précoces

Il importe de faire comprendre aux voyageurs que la présence d'une fièvre inexpliquée pendant et après un voyage peut être un symptôme de paludisme. Ils doivent alors se faire examiner le plus tôt possible et demander qu'un frottis sanguin soit effectué pour rechercher la présence éventuelle des parasites responsables du paludisme. Si le frottis initial est négatif et le voyageur demeure symptomatique, il faut le refaire dans les 12 à 24 heures. ***Parmi les facteurs qui déterminent la survie des patients infectés par P. falciparum, les plus importants sont un diagnostic précoce et la mise en route rapide d'un traitement approprié.***

L'annexe III (page 38) présente une liste de contrôle à l'usage des personnes qui prévoient voyager dans des régions impaludées.

3. SCHÉMAS CHIMIOPROPHYLACTIQUES

a. Introduction

La prescription de médicaments visant à réduire le risque de paludisme clinique devrait être envisagée pour les voyageurs qui se rendent dans les régions suivantes :

RÉGIONS URBAINES ET RURALES DE :

(**Risque élevé**) – Afrique subsaharienne (sauf la majorité des régions de l'Afrique du Sud) et Océanie (y compris Papouasie-Nouvelle-Guinée, Irian Jaya, îles Salomon et Vanuatu).

(**Risque faible**) – Haïti, Inde, Bangladesh, Pakistan et Népal (région de Teraï)

EXPOSITIONS DE SOIR OU DE NUIT DANS UNE RÉGION RURALE DE :

l'Asie du Sud-Est, l'Amérique centrale et du Sud et certaines régions du Mexique, de l'Afrique du Nord et de la République dominicaine (région adjacente à la frontière haïtienne).

Il faut informer les voyageurs que si les antipaludéens peuvent réduire considérablement le risque de développer un paludisme symptomatique, *AUCUN DE CES AGENTS N'ASSURE UNE PROTECTION COMPLÈTE CONTRE LE PALUDISME*. Les précautions individuelles sont un important moyen de protection complémentaire, même chez ceux qui prennent des médicaments à des fins prophylactiques (voir la section 2, page 3, Prévention).

Les symptômes du paludisme peuvent apparaître aussi vite que 1 semaine après la première exposition, mais il arrive aussi qu'ils ne se manifestent que plusieurs années après un séjour dans une zone impaludée, que le voyageur ait ou non utilisé des agents chimioprophylactiques. Chez la plupart des voyageurs qui contractent une infection à *P. falciparum*, les symptômes apparaissent dans les 3 mois suivant l'exposition. Le paludisme à *P. falciparum* peut être traité efficacement si l'intervention est précoce, mais tout retard peut entraîner une issue grave, voire fatale.

UNE FIÈVRE QUI SE DÉCLARE CHEZ UN VOYAGEUR DANS LES 3 MOIS QUI SUIVENT SON RETOUR D'UNE RÉGION IMPALUDÉE EST CONSIDÉRÉE COMME UNE URGENCE MÉDICALE ET DOIT FAIRE L'OBJET D'UNE INVESTIGATION SÉROLOGIQUE IMMÉDIATE (ÉTALEMENT MINCE ET GOUTTE ÉPAISSE); CES EXAMENS DOIVENT ÊTRE REFAITS DANS LES 12 À 24 HEURES QUI SUIVENT SI LE PATIENT DEMEURE SYMPTOMATIQUE.

Il n'existe pas de consensus général sur les schémas chimioprophylactiques pour le paludisme. Au cours de leurs déplacements, bon nombre de personnes rencontreront d'autres voyageurs ou des fournisseurs de soins de santé qui leur conseilleront de changer ou d'abandonner leur médication antipaludéenne (en particulier la méfloquine), ce qui les expose à un risque élevé de contracter un paludisme potentiellement fatal. Il faut avertir les voyageurs de cette possibilité et insister sur l'importance des lignes directrices visant à prévenir le paludisme et sur les risques et les avantages d'une chimioprophylaxie efficace. L'annexe IV (page 40) intitulée «Idées fausses à propos du paludisme et de la méfloquine» pourra aider le praticien à répondre aux questions des voyageurs.

Le tableau 1 (page 7) résume les divers schémas chimioprophylactiques selon les régions de pharmacorésistance. Ces renseignements, de pair avec ceux de l'annexe I (page 33), peuvent servir à déterminer la médication appropriée à un voyageur en particulier.

b. Régions où les souches sont sensibles à la chloroquine

Il s'agit des régions impaludées où aucune résistance à la **chloroquine** n'a été signalée ou n'est répandue à une grande échelle. Ces régions comprennent Haïti, la République dominicaine, l'Amérique centrale au nord du canal de Panama, l'Afrique du Nord et certaines régions du Moyen-Orient, l'Amérique du Sud et la Chine. Voir à l'annexe I (page 33) la liste des pays et les recommandations qui s'appliquent à chacun.

Médicament de choix : La **chloroquine** (Aralen®) est le médicament de choix pour la plupart des

TABLEAU 1

Schémas chimioprophylactiques du paludisme pour les personnes à risque[a] selon la pharmacorésistance observée dans la région

Région	Médicament(s) de choix[b,c]	Autres possibilités
Sensibilité à la chloroquine	Chloroquine	1er choix : méfloquine 2e choix : doxycycline[d]
Résistance à la chloroquine	Méfloquine	1er choix : doxycycline[d] 2e choix : primaquine[e] ou Malarone[f] 3e choix : chloroquine plus proguanil[g]
Résistance à la chloroquine et à la méfloquine	Doxycycline[d]	Malarone[f]

[a] REMARQUE IMPORTANTE : La protection contre les piqûres de moustiques (moustiquaires, insectifuges, etc.) constitue la première ligne de défense contre le paludisme pour TOUS les voyageurs. Dans les Amériques et en Asie du Sud-Est, une chimioprophylaxie n'est recommandée QUE pour les voyageurs qui seront exposés à l'extérieur le soir ou la nuit dans les régions rurales.

[b] (1) On doit prendre la chloroquine et la méfloquine une fois par semaine en commençant 1 semaine avant l'arrivée dans la région impaludée, puis pendant toute la durée du séjour et les 4 semaines suivant le départ de la région impaludée.
(2) On doit prendre la doxycycline et le proguanil une fois par jour en commençant 1 jour avant l'arrivée dans la région impaludée, puis pendant toute la durée du séjour et les 4 semaines suivant le départ.
(3) La primaquine et Malarone doivent être pris une fois par jour, en commençant 1 jour avant l'arrivée dans la région impaludée, puis pendant toute la durée du séjour et durant une période de 1 semaine après le départ.

[c] Des précisions sur la posologie pour adultes et pour enfants sont fournies au tableau 2, page 12.

[d] Contre-indiquée chez les femmes enceintes et celles qui allaitent et chez les enfants de < 8 ans.

[e] Contre-indiquée dans les cas de déficit en G-6-PD et pendant la grossesse.

[f] Données limitées, pas encore homologué pour usage chimioprophylactique.

[g] L'association chloroquine et proguanil est moins efficace que la méfloquine ou la doxycycline dans ces régions.

Nota : Le CCMTMV ne recommande pas le proguanil comme agent prophylactique unique.

voyageurs qui se rendent dans des régions où les souches de paludisme sont sensibles à la chloroquine. Ce médicament doit être pris **une fois par semaine**, en commençant 1 semaine avant l'arrivée dans la région en question, puis durant toute la période d'exposition et les 4 semaines suivant le départ de la région impaludée (**A I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37). La chloroquine convient aux sujets de tous âges et aux femmes enceintes (voir les contre-indications et effets indésirables à la section 3f, page 9). Comme la quantité de chloroquine excrétée dans le lait maternel est insuffisante pour protéger le nourrisson, il faut lui administrer la chloroquine directement (voir le tableau 2, page 12) pour l'ajustement de la dose selon le poids). Une dose excessive de chloroquine est souvent fatale; aussi faut-il suivre attentivement la posologie indiquée pour les enfants et garder le médicament hors de leur portée.

Médicaments de remplacement : Chez les personnes qui ne peuvent tolérer la chloroquine, il faut prescrire de la méfloquine ou de la doxycycline (voir les contre-indications et effets indésirables à la section 3f, page 9).

c. Régions où les souches sont résistantes à la chloroquine

Il s'agit de la plupart des régions de l'Afrique, de l'Amérique du Sud, de l'Océanie et de l'Asie. Voir à l'annexe I (page 33) la liste des pays et les recommandations qui s'appliquent à chacun. Il est à noter que certaines régions de la Thaïlande à la frontière du Myanmar et du Cambodge affichent également une résistance à la méfloquine (voir la section 3d, page 9).

Médicament de choix : La **méfloquine** est le médicament de choix pour la plupart des voyageurs qui se rendent dans des régions où les souches sont résistantes à la chloroquine. La méfloquine est un agent prophylactique et thérapeutique efficace contre *P. falciparum* pharmacorésistant. Elle est beaucoup plus efficace que l'association chloroquine/proguanil pour la chimioprophylaxie du paludisme en Afrique subsaharienne (**A I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

La méfloquine doit être prise **une fois par semaine**, en commençant 1 semaine avant l'arrivée dans la région impaludée, puis pendant toute la période

d'exposition et les 4 semaines suivant le départ de la région en question. L'accumulation des métabolites toxiques de la méfloquine n'a jamais été démontrée, et l'utilisation prolongée (> 1 an) de la méfloquine par des membres du Corps des volontaires de la paix en Afrique n'a pas été associée à des effets secondaires additionnels. Par conséquent, il est recommandé de **NE PAS** restreindre arbitrairement la durée d'utilisation de la méfloquine chez des personnes exposées à un risque de paludisme (**B II – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

En ce qui concerne les voyageurs exposés à un risque élevé immédiat de contracter une infection à *P. falciparum* pharmacorésistante, on peut envisager l'administration d'une dose d'attaque de méfloquine. Des données tirées de plusieurs essais indiquent que la prise d'une dose quotidienne de méfloquine pendant les 3 jours précédant le départ, suivie d'une dose hebdomadaire (tel qu'indiqué ci-dessus) constitue un schéma posologique bien toléré et un moyen efficace d'atteindre rapidement un taux sanguin thérapeutique (atteinte d'une concentration d'équilibre en 4 jours, comparativement à 7 à 9 semaines avec un schéma posologique standard d'une dose hebdomadaire de méfloquine (**A I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37). Seulement 1 % à 2 % des sujets ayant reçu une dose d'attaque ont interrompu le traitement à la méfloquine, et la plupart l'ont fait au cours de la première semaine. La stratégie qui consiste à administrer une dose d'attaque permet d'évaluer la tolérance au médicament avant le voyage et de recourir, au besoin, à un autre médicament mieux toléré. Comme stratégie de rechange, on peut également, si l'on dispose de suffisamment de temps, commencer le traitement à la méfloquine jusqu'à 3 semaines avant le départ afin d'évaluer la tolérance et d'obtenir des taux sériques plus élevés avant d'arriver dans une région impaludée.

Médicaments de remplacement : Chez les personnes qui ne peuvent prendre de la méfloquine, les médicaments de remplacement sont la doxycycline (premier choix), la primaquine (contre-indiquée dans les cas d'insuffisance en glucose-6-phosphate déhydrogénase [G-6-PD]) voir la section 9b, page 29, Malarone® voir la section 9a, page 28 ou, en dernier choix, l'association chloroquine/proguanil. Des essais comparatifs en Irian Jaya et en Afrique ont permis d'établir que la doxycycline avait une efficacité comparable à celle de la méfloquine (**A I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37). En Afrique subsaharienne, l'association chloroquine/proguanil affiche un taux d'efficacité supérieur d'environ 60 % à celui de la chloroquine prise seule, mais elle est moins efficace que la doxycycline ou la méfloquine (**A I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

Dans certains cas, il y a lieu d'envisager des traitements de remplacement moins bien établis. De plus en plus de données indiquent que la primaquine est un agent chimiosupressif efficace contre le paludisme à *P. falciparum* (**A I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37). Des recherches récentes ont montré son efficacité chez des sujets semi-immuns et non immuns, bien que les données concernant les voyageurs et diverses régions géographiques soient limitées. Le phosphate de primaquine est administré à des doses pour adultes de 30 mg (base) par jour, et le traitement se poursuit pendant 1 semaine après l'exposition. Avant d'entreprendre un traitement à la primaquine, on doit vérifier si les sujets ne présentent pas de déficit en G-6-PD. Cette condition complique beaucoup le processus de prescription (voir la section 9b, page 29). L'administration quotidienne de Malarone® apparaît également comme un schéma chimioprophylactique prometteur (**A I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37), même si les données concernant son efficacité chez les voyageurs non immuns sont limitées. Ce médicament n'est pas encore autorisé au Canada pour cette indication.

Au moment de choisir un médicament de remplacement, le fournisseur de soins de santé doit peser des facteurs tels que l'efficacité du médicament ainsi que le risque de réactions indésirables et la nature de celles-ci, contre la probabilité qu'un voyageur soit exposé au paludisme résistant à la chloroquine. Comme on l'a indiqué plus haut, il faut par ailleurs prendre en considération l'état de santé du voyageur, sa destination et les activités prévues au cours du voyage.

d. Régions où les souches sont résistantes à la chloroquine et à la méfloquine

La résistance à la chloroquine ET à la méfloquine ne pose pas de problème important, sauf dans les régions rurales et boisées de la Thaïlande à la frontière du Myanmar (Birmanie) et du Cambodge (régions peu fréquentées par les touristes). Voir la carte à la figure 1b (page 2) carte de la Chine et de la Thaïlande.

Médicament de choix : Dans ces régions, on recommande de prendre de la **doxycycline** seule. Elle doit être prise **une fois par jour** (100 mg), en commençant 1 jour avant l'arrivée dans une région impaludée, puis pendant toute la période d'exposition et les 4 semaines qui suivent. La doxycycline est un agent prophylactique efficace contre le paludisme à *P. falciparum* sensible à la méfloquine et résistant à la méfloquine (**A I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37) à condition d'être prise CHAQUE JOUR. La non-observance de ce schéma quotidien constitue la principale cause des échecs thérapeutiques.

Médicaments de remplacement : Il n'existe pas d'autre traitement ayant fait ses preuves pour les personnes qui se rendent dans ces régions et chez qui la doxycycline est contre-indiquée ou non tolérée. Ces voyageurs devraient consulter un spécialiste de la médecine des voyages, et on devrait leur conseiller de réévaluer leurs plans. Le peu de données dont on dispose donnent à penser que dans une telle situation, le Malarone® pourrait servir d'agent prophylactique de rechange.

e. Prophylaxie finale à la primaquine pour la prévention des rechutes des infections à *P. vivax* et à *P. ovale*

P. vivax et *P. ovale* peuvent persister dans le foie et causer des rechutes pendant aussi longtemps que 5 ans après la fin de la chimioprophylaxie de routine. Étant donné que la plupart des régions impaludées du monde (à l'exception d'Haïti et de la République dominicaine) abritent au moins une espèce pouvant causer des rechutes, les personnes qui se rendent dans ces régions sont exposées à un certain risque d'être infectées soit par *P. vivax* ou *P. ovale*, bien que le risque individuel soit en fait difficile à définir.

La primaquine diminue le risque de rechute en agissant au stade hépatique de *P. vivax* et *P. ovale*. On administre un traitement prophylactique final à la primaquine après le retour du voyageur d'une région endémique, habituellement pendant les 2 dernières semaines de la chimioprophylaxie ou tout de suite après. La prophylaxie finale à la primaquine n'est généralement indiquée que pour des personnes qui ont eu une exposition prolongée dans des régions impaludées (p. ex., des gens qui ont voyagé ou travaillé longtemps à l'étranger). La primaquine est contre-indiquée chez les femmes enceintes et les personnes présentant un déficit G-6-PD (voir les effets secondaires et les précautions à prendre à la section 3f, ci-dessous).

f. Effets secondaires des antipaludéens et précautions à prendre

Tous les antipaludéens peuvent causer des effets secondaires; on ne doit les prescrire qu'après avoir effectué une évaluation du risque individuel (tel qu'indiqué à la section 2, page 3), de manière à ce que seuls les voyageurs réellement à risque de contracter le paludisme reçoivent une chimioprophylaxie. Tout antipaludéen utilisé à des fins prophylactiques doit être combiné avec des mesures de protection individuelle visant à prévenir les piqûres de moustiques (voir la section 2). La plupart des gens qui prennent des antipaludéens à des fins prophylactiques n'auront pas de réactions indésirables, ou très peu. Le respect rigoureux de la posologie et des mises en garde diminuera le risque d'effets secondaires (voir le tableau 2, page 12).

Chloroquine

À part son goût amer, la **chloroquine** est habituellement bien tolérée. On observe parfois des effets secondaires bénins (nausées, maux de tête) que le sujet peut atténuer en prenant le médicament avec de la nourriture. Les Afro-canadiens peuvent souffrir de prurit généralisé, sans que cela soit un signe d'allergie médicamenteuse. Les patients peuvent éprouver un flou visuel temporaire, trop léger pour justifier l'arrêt du traitement. La toxicité rétinienne qui fait parfois suite à la prise prolongée de fortes doses quotidiennes de chloroquine (dose totale > 100 g) pour le traitement d'autres maladies est fort improbable lorsque la chloroquine est administrée une fois par semaine à titre prophylactique. La chloroquine peut aggraver le psoriasis; elle peut,

mais très rarement, être associée à des convulsions et à une psychose. Par conséquent, la chloroquine ne devrait pas être administrée aux personnes qui ont des antécédents d'épilepsie ou de psoriasis généralisé (**C III – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37). L'usage concomitant de chloroquine entrave la réponse immunitaire humorale aux vaccins antirabiques sur cellules diploïdes humaines administrés par voie intradermique.

Méfloquine

La **méfloquine** est généralement bien tolérée en traitement prophylactique. De 20 % à 30 % environ des voyageurs éprouveront des effets secondaires après la prise de méfloquine ou de chloroquine, effets qui sont pour la plupart temporaires et bénins. Les effets secondaires bénins les plus fréquents associés à la méfloquine sont les nausées, les rêves étranges, les étourdissements, les sautes d'humeur, l'insomnie, les maux de tête et la diarrhée. Entre 1 % et 4 % environ des utilisateurs de méfloquine arrêtent le traitement prophylactique à cause des effets secondaires, taux comparable à ceux des autres schémas chimioprophylactiques. Il est rare que l'on observe des effets neuropsychiatriques graves (psychose, convulsions) aux doses prophylactiques; les taux signalés vont de 1/10 000 à 1/13 000. Des effets neuropsychologiques moins graves mais néanmoins pénibles (anxiété, dépression, cauchemars, etc.) qui nécessitent l'arrêt du traitement sont observés chez < 1 % des usagers. Aux doses thérapeutiques (25 mg (base)/kg), dont l'administration n'est pas systématiquement recommandée par le CCMTMV, la méfloquine est moins bien tolérée. Les réactions neuropsychiatriques graves sont alors de 10 à 60 fois plus fréquentes, survenant à un taux allant de 1/215 à 1/1 700 utilisateurs.

Contre-indications de la méfloquine :

- hypersensibilité connue ou réactions antérieures graves à la méfloquine
- antécédents de troubles mentaux graves (p. ex., psychose ou dépression sévère)
- troubles convulsifs

Cas où des **précautions** doivent être prises :

- enfants < 5 kg
- emplois exigeant un contrôle de la motricité fine ou activités où le vertige peut avoir des conséquences mortelles, comme piloter un avion
- usage concomitant de chloroquine ou de médicaments de type quininique (l'halofantrine et la méfloquine ne doivent pas être utilisées de façon concomitante)
- arythmie ou troubles de la conduction cardiaque sous-jacents
- premier trimestre de la grossesse

Des préoccupations ont été soulevées en ce qui concerne l'administration concomitante de méfloquine et d'agents qui modifient la conduction cardiaque, notamment les bêtabloquants, les inhibiteurs des canaux calciques, les phénothiazines, les antihistaminiques non sédatifs et les antidépresseurs tricycliques. À l'heure actuelle, ces préoccupations restent toutefois théoriques, et l'usage concomitant de ces agents n'est pas contre-indiqué. D'après des données récentes, la méfloquine pourrait être administrée à des personnes qui prennent des bêtabloquants si celles-ci ne souffrent pas d'arythmie cardiaque sous-jacente.

La quantité de méfloquine excrétée dans le lait maternel est insuffisante pour protéger le nourrisson. Bien que la notice recommande de ne pas administrer de méfloquine aux enfants de < 5 kg, son usage devrait être envisagé chez ceux qui courent un risque de contracter l'infection à *P. falciparum* résistant à la chloroquine. Il n'existe pas de données pharmacocinétiques sur lesquelles on pourrait se fonder pour recommander une dose appropriée pour les enfants pesant < 15 kg. L'OMS a proposé une dose prophylactique de 5 mg (base)/kg/semaine pour les enfants pesant > 5 kg.

Doxycycline

La **doxycycline** est **contre-indiquée** chez les femmes enceintes et celles qui allaitent et chez les enfants de < 8 ans. Si l'innocuité à long terme (> 3 mois) de la doxycycline n'a pas été démontrée, il reste que, dans le passé, des dérivés de la tétracycline ont été utilisés à faible dose pendant de nombreuses années pour des problèmes cutanés. Toutefois la nécrose hépatique et la maladie sérique ont été associées à un usage prolongé de la minocycline, un dérivé de la tétracycline.

La doxycycline peut causer des troubles gastro-intestinaux et, dans de rares cas, une ulcération de l'oesophage. On peut réduire ce risque en prenant le médicament avec de la nourriture et une grande quantité de liquide. Il ne faut pas prendre de

Pepto-bismol® ni d'antiacides pendant le traitement à la doxycycline. Ce médicament provoque une photosensibilisation et peut favoriser les coups de soleil; il est donc recommandé d'utiliser un écran solaire qui bloque les UV-A. La doxycycline peut également accroître le risque de candidose vaginale; on conseille donc aux femmes à risque de vaginite d'apporter en voyage une crème ou des suppositoires vaginaux antifongiques.

Bien que les tétracyclines et autres antibiotiques aient déjà été incriminés dans des échecs de la contraception orale, une récente analyse cas-témoins n'a pas pu établir d'association significative à cet égard.

L'usage concomitant de doxycycline et de barbituriques, de carbamazépine ou de phénytoïne peut entraîner une baisse de la concentration sérique de la doxycycline due à une induction de l'activité enzymatique microsomale et une réduction de 50 % de la demi-vie de la doxycycline. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de la doxycycline, c'est-à-dire recourir à un schéma posologique soit de deux prises quotidiennes de 100 mg ou d'une prise quotidienne de 200 mg.

Proguanil

Le proguanil **ne** devrait **pas** être utilisé seul comme agent prophylactique. Il est bien toléré. Les ulcérations aphteuses orales qui se produisent dans certains cas sont rarement graves et ne justifient pas l'arrêt du traitement. Le proguanil est considéré comme sûr pour les femmes enceintes et celles qui allaitent, mais le principe actif excrété dans le lait n'est pas suffisant pour protéger le nourrisson.

Primaquine

Voir la section 9b (page 29).

Malarone

Voir la section 9a (page 28).

TABLEAU 2
Antipaludéens (en ordre alphabétique), doses et effets secondaires[a]

Nom générique	Marque de commerce	Présentation	Dose pour adultes	Dose pour enfants	Effets secondaires
atovaquone/ proguanil	Malarone®	250 mg atovaquone ET 100 mg proguanil	**Prévention :** 1 compr. par jour (voir texte) **Traitement :** 1 000 mg atovaquone ET 400 mg proguanil (4 compr.) une fois/jour x 3 jours	**Prévention :** 11-20 kg : ¼ compr. par jour 21-30 kg : ½ compr. par jour 31-40 kg : ¾ compr. par jour > 40 kg : 1 compr. par jour (voir texte) **Traitement :** 20 mg/kg atovaquone ET 8 mg/kg proguanil une fois par jour x 3 jours 11-20 kg : 1 compr. par jour 21-30 kg : 2 compr. par jour 31-40 kg : 3 compr. par jour > 40 kg : 4 compr. par jour	**Fréquents :** nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, augmentation des transaminases **Rares :** convulsions, éruption cutanée
phosphate de chloroquine[b]	Aralen®	150 mg (base)	**Prévention :** 300 mg (base) une fois/semaine **Traitement :** 1,5 g (base) pendant 3 jours[c]	**Prévention :** 5 mg (base) une fois/semaine; maximum 300 mg 5-6 kg ou < 4 mois : 25 mg (base) 7-10 kg ou 4-11 mois : 50 mg (base) 11-14 kg ou 1-2 ans : 75 mg (base) 15-18 kg ou 3-4 ans : 100 mg (base) 19-24 kg ou 5-7 ans : 125 mg (base) 25-35 kg ou 8-10 ans : 200 mg (base) 36-50 kg ou 11-13 ans : 250 mg (base) > 50 kg ou ≥ 14 ans : 300 mg (base) **Traitement :** 25 mg (base)/kg total 3 jours	**Fréquents :** prurit chez les Afro-canadiens, nausées, maux de tête **Peu fréquents :** éruption cutanée, opacité cornéenne réversible, alopécie partielle **Rares :** décoloration des ongles et de la membrane muqueuse, surdité nerveuse, photophobie, myopathie, rétinopathie avec usage quotidien, dyscrasies sanguines, psychose et convulsions
chlorhydrate de clindamycine	Dalacin®	150 mg (base)	**Prévention :** aucune indication **Traitement oral :** 300 mg (base) aux 6 heures pendant 5 jours **Traitement IV :** Voir le tableau 4 (page 24)	**Prévention :** aucune indication **Traitement oral :** 5 mg/kg 3 fois/jour pendant 5 jours **Traitement IV :** Voir le tableau 4 (page 24)	**Fréquents :** diarrhée, éruption cutanée **Peu fréquents :** colite pseudomembraneuse **Rares :** hépatotoxicité, dyscrasies sanguines
doxycycline[d]	Vibramycin®, Vibra-Tabs®, Doryx®	100 mg	**Prévention :** 100 mg une fois/jour **Traitement :** 1 compr. 2 fois/ jour pendant 7 jours	**Prévention :** 1,5 mg (base)/kg une fois/jour (max. 100 mg) < 25 kg ou < 8 ans : contre-indiqué 25-35 kg ou 8-10 ans : 50 mg 36-50 kg ou 11-13 ans : 75 mg > 50 kg ou ≥ 14 ans :100 mg **Traitement :** 1,5 mg (base)/kg 2 fois/jour (max. 200 mg par jour) < 25 kg ou < 8 ans : contre-indiqué 25-35 kg ou 8-10 ans : 50 mg 2 fois/jour 36-50 kg ou 11-13 ans : 75 mg 2 fois/jour > 50 kg ou ≥ 14 ans : 100 mg 2 fois/jour	**Fréquents :** troubles gastro-intestinaux, candidose vaginale, photosensibilité **Rares :** réactions allergiques, dyscrasies sanguines, ulcération de l'oesophage, azotémie dans les cas de néphropathies

Nom générique	Marque de commerce	Présentation	Dose pour adultes	Dose pour enfants	Effets secondaires
méfloquine	Lariam®	250 mg (base)	**Prévention :** 250 mg (base) une fois/semaine **Traitement :** non systématiquement recommandé (voir texte)	**Prévention :** 5 mg/kg/semaine < 5 kg : aucune donnée 5-9 kg : 1/8 compr. 10-19 kg : ¼ compr. 20-29 kg : ½ compr. 30-45 kg : ¾ compr. > 45 kg : 1 compr. **Traitement :** non systématiquement recommandé (voir texte)	**Fréquents :** étourdissements transitoires, diarrhée, rêves étranges, cauchemars, irritabilité, sautes d'humeur, maux de tête, insomnie **Rares :** convulsions, psychose, étourdissements prolongés
primaquine[e]		15 mg (base)	**Prévention :** **prophylaxie primaire** 30 mg (base) par jour (voir texte) **Prophylaxie finale ou traitement radical :** 15 mg (base) par jour pendant 14 jours[f]	**Prévention :** **prophylaxie primaire** 0,5 mg (base) par jour (voir texte) **Prophylaxie finale ou traitement radical :** 0,3 mg (base)/kg/jour pendant 14 jours[g]	**Peu fréquents :** troubles gastro-intestinaux, hémolyse en cas de déficit en G-6-PD, méthémoglobinémie
proguanil[h]	Paludrine®	100 mg	**Prévention :** 200 mg une fois/jour **Traitement :** voir texte et atovaquone/proguanil (à la page précédente)	**Prévention :** 5-8 kg ou < 8 mois : 25 mg (¼ compr.) par jour 9-16 kg ou 8 mois-3 ans : 50 mg (1/2 compr.) par jour 17-24 kg ou 4-7 ans : 75 mg (¾ compr.) par jour 25-35 kg ou 8-10 ans : 100 mg (1 compr.) par jour 36-50 kg ou 11-13 ans : 150 mg (1½ compr.) par jour > 50 kg ou ≥ 14 ans : 200 mg (2 compr.) par jour **Traitement :** voir texte et atovaquone/proguanil (à la page précédente)	**Peu fréquents :** anorexie, nausées, ulcération buccale **Rares :** hématurie
pyriméthamine-sulfadoxine	Fansidar®	25 mg pyriméthamine et 500 mg sulfadoxine	**Prévention :** aucune indication **Traitement :** 3 compr.	**Prévention :** aucune indication **Traitement :** 2-3 mois : ¼ compr. 4-11 mois : ½ compr. 1-2 ans : ¾ compr. 3-4 ans : 1 compr. 5-9 ans : 1½ compr. 10-11 ans : 2 compr. 12-13 ans : 2½ compr. ≥ 14 ans : 3 compr.	**Peu fréquents :** maux de tête, nausées, carence en folate **Rares :** syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse
gluconate de quinidine[i]			**Prévention :** aucune indication **Traitement :** Voir le tableau 4 (page 24)	**Prévention :** aucune indication **Traitement :** Voir le tableau 4 (page 24)	**Fréquents :** vomissements, crampes, cinchonisme (acouphène, nausées, maux de tête, vision brouillée) **Peu fréquents :** élargissement du complexe QRS, troubles cardiaques, fièvre, délire, éruption cutanée **Rares :** anémie hémolytique aiguë

Nom générique	Marque de commerce	Présentation	Dose pour adultes	Dose pour enfants	Effets secondaires
sulfate de quinidine			**Prévention :** aucune indication **Traitement :** Voir le tableau 4 (page 24) **Nota :** Il s'agit d'une préparation intramusculaire, qui n'est pas recommandée pour usage intraveineux.	**Prévention :** aucune indication **Traitement :** Voir le tableau 4 (page 24) **Nota :** Il s'agit d'une préparation intramusculaire, qui n'est pas recommandée pour usage intraveineux.	semblables au texte précédent
dichlorydrate de quinine[i]			**Prévention :** aucune indication **Traitement :** Voir le tableau 4 (page 24)	**Prévention :** aucune indication **Traitement :** Voir le tableau 4 (page 24)	**Fréquents :** cinchonisme (acouphène, nausées, maux de tête, vision brouillée), hypoglycémie **Peu fréquents :** troubles de la conduction cardiaque, hypersensibilité **Rares:** hémolyse
sulfate de quinine	Novoquinine®	250 mg (base)	**Prévention :** aucune indication **Traitement[k] oral :** 2 compr. 3 fois/jour pendant 3-7 jours (7 jours pour Asie du S.-E.).	**Prévention :** aucune indication **Traitment[k] oral :** 7,5 mg (base)/kg (max. 500 mg [base] 3 fois/jour pendant 3-7 jours (7 jours pour Asie du S.-E.).	semblables à ci-dessus

[a] Pour plus de précisions sur les effets secondaires et les précautions à prendre, voir la section 3f, page 9 les monographies des médicaments. Pour le traitement d'un paludisme grave, voir le tableau 4, page 24.

[b] Le sulfate de chloroquine (Nivaquine®) n'est pas vendu au Canada, mais il l'est dans la plupart des régions impaludées sous forme de comprimés et de sirop.

[c] Chez les adultes, généralement 2 comprimés 2 fois par jour les jours 1 et 2, puis 2 comprimés le jour 3 (total de 10 comprimés).

[d] Contre-indiqué pendant la grossesse, au cours de l'allaitement et chez les < 8 ans.

[e] Contre-indiqué dans les cas de déficit en G-6-PD et de grossesse.

[f] Doses augmentées à 30 mg (base)/jour pour les infections à *P. vivax* résistant à la primaquine.

[g] Doses augmentées à 0,5 mg (base)/kg/jour pour les infections à *P. vivax* résistant à la primaquine.

[h] NOTA : le CCMTMV ne recommande pas la monoprophylaxie au proguanil. Ces doses devraient être accompagnées d'une prise hebdomadaire de chloroquine (voir à la page 12 pour la posologie de la chloroquine).

[i] La quinine par voie parentérale est le médicament de choix pour les cas de paludisme graves ou compliqués. On peut se procurer ce médicament par l'entremise du Programme d'accès spécial de Santé Canada (voir le texte).

[i] On peut se procurer de la quinine pour usage parentéral par l'entremise des Centres d'excellence pour la lutte antipaludéenne (voir le texte et l'annexe V).

[k] Généralement, le traitement des infections à *P. falciparum* résistant à la chloroquine contractées en Asie du Sud-Est devrait prévoir l'administration de quinine ou de quinidine sur une période plus longue (7 jours) et d'un deuxième médicament, tel qu'indiqué au tableau 4, page 24.

4. PRÉVENTION DU PALUDISME CHEZ CERTAINS HÔTES

a. Prévention chez les enfants

Les enfants sont particulièrement exposés au risque de contracter le paludisme puisqu'ils peuvent rapidement tomber gravement malades. Si on ne peut éviter de voyager dans des zones impaludées, il y a lieu de protéger les nourrissons, y compris les bébés allaités au sein ainsi que les enfants, contre les piqûres de moustiques et de leur administrer une chimioprophylaxie antipaludique. Il faut bien informer les voyageurs des risques qu'ils courent en se rendant avec de jeunes enfants dans des régions où sévit le paludisme à *P. falciparum* pharmacorésistant.

Pour TOUS les enfants qui séjournent dans des zones impaludées, il est particulièrement important de prendre des mesures de protection personnelle afin de réduire les contacts avec les moustiques (voir la section 2b, page 3), notamment : demeurer dans des lieux bien protégés par des grillages; porter des vêtements qui couvrent presque tout le corps; utiliser des moustiquaires imprégnées d'insecticide (il en existe pour les lits de bébé et les petits lits) et employer des insectifuges. Les insectifuges les plus efficaces contiennent du diéthyltoluamide (DEET), un ingrédient que l'on trouve dans de nombreux produits offerts sur le marché. La concentration de DEET varie d'un insectifuge à l'autre; dans certains cas, elle peut s'élever à 95 %; toutefois, les produits qui contiennent une concentration de 10 % de DEET sont très efficaces et devraient assurer une protection pendant 3 à 4 heures. Il arrive, quoique rarement, que des enfants exposés au DEET présentent une encéphalopathie toxique (seuls 14 cas ont été recensés au cours des 30 années où le DEET a été utilisé et sur des milliards d'applications faites chaque année). On peut réduire les risques de réactions indésirables au produit en prenant les précautions suivantes : appliquer l'insectifuge avec parcimonie et uniquement sur les parties du corps exposées; éviter d'utiliser des produits qui contiennent une forte concentration de DEET; ne pas appliquer le produit sur les parties des mains de l'enfant qui risquent d'entrer en contact avec les yeux ou la bouche; ne jamais appliquer d'insectifuge sur des plaies ou sur la peau irritée; et laver la peau sur laquelle on a appliqué de l'insectifuge une fois que l'enfant est entré à l'intérieur. Si l'on soupçonne une réaction au produit, laver la peau traitée et consulter un médecin.

Au Canada, il n'est pas recommandé d'utiliser des produits qui contiennent du DEET chez les enfants de < 2 ans. Toutefois lorsqu'on vit dans une région impaludée, les jeunes enfants risquent de contracter une forme grave de paludisme, et le risque de présenter une maladie grave l'emporte sur le risque lié à l'emploi **approprié** d'insectifuges à base de DEET.

Il peut s'avérer difficile de veiller à ce que les jeunes enfants prennent des agents antipaludiques parce qu'il n'existe pas de préparations pour enfants. Les comprimés peuvent être écrasés et mélangés à une sauce au chocolat, à de la confiture, à des céréales ou à des bananes pour en masquer le goût. Les comprimés, surtout de méfloquine, devraient être conservés à l'abri de la lumière du soleil et d'une forte humidité une fois qu'ils ont été enlevés de leur emballage en aluminium. Tous les médicaments, y compris les antipaludiques, devraient être conservés hors de la portée des enfants, dans des contenants à l'épreuve des enfants, pour éviter les surdoses, qui peuvent être mortelles.

La chloroquine demeure l'agent de choix dans la chimioprophylaxie du paludisme dans les régions où sévit le paludisme sensible à la chloroquine. Bien qu'il ne soit pas accessible au Canada, le sulfate de chloroquine (Nivaquine®) est facile à obtenir sous forme de sirop dans les régions impaludées. Le sirop est dans bien des cas plus facile à administrer que les comprimés.

La méfloquine demeure le médicament de choix dans les zones de chloroquinorésistance, même s'il n'existe aucune étude qui porte spécifiquement sur sa biodisponibilité et sa vitesse d'absorption chez les enfants. Bien que le fabricant recommande de ne pas donner de méfloquine aux enfants pesant < 5 kg, il faudrait envisager de l'administrer à titre prophylactique à tous les enfants qui courent un grand risque de contracter le paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine, à une dose de 5 mg base/kg une fois par semaine (voir le tableau 2, page 12).

Il n'existe aucun protocole de chimioprophylaxie sûr et efficace pour les enfants de < 8 ans qui se rendent dans des régions où sévit le paludisme résistant à la méfloquine, le long de la frontière entre la Thaïlande et le Cambodge et le Myanmar (Birmanie).

Recommandations

i. Dans la mesure du possible, les jeunes enfants devraient éviter de voyager dans des régions de transmission intense du paludisme surtout résistant à la chloroquine (**C III – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

ii. Il est fortement recommandé que toutes les personnes qui se rendent dans des régions impaludées prennent des mesures de protection personnelle (**A I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

iii. Il faudrait employer de la chloroquine à titre prophylactique chez les jeunes enfants qui voyagent ou habitent dans des régions où sévit le paludisme sensible à la chloroquine (**A I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

iv. La méfloquine est le médicament de choix à employer à titre prophylactique chez les jeunes enfants qui voyagent ou habitent dans des régions où sévit le paludisme sensible à la chloroquine (**A I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

v. On peut en toute sécurité administrer une association chloroquine/proguanil à des enfants, mais ce traitement est bien moins efficace contre le paludisme résistant à la chloroquine (**A I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37). Il n'existe aucun protocole de chimioprophylaxie sûr et efficace pour les enfants de < 8 ans qui se rendent dans des régions où sévit le paludisme résistant à la méfloquine, le long de la frontière entre la Thaïlande et le Cambodge et le Myanmar (Birmanie).

b. Prévention chez la femme enceinte

Le paludisme accroît le risque de décès chez la mère et le nouveau-né, de fausse couche et de mortinaissance. Les femmes enceintes devraient autant que possible reporter leur voyage dans des régions impaludées, surtout les régions où il y a un risque de contracter le paludisme à *P. falciparum* pharmacorésistant. Si elles ne peuvent éviter un tel déplacement, elles devraient prendre des précautions spéciales afin d'éviter les piqûres de moustiques (voir la section 2b, page 3), et prendre des antipaludiques à titre prophylactique.

La doxycycline et la primaquine sont contre-indiquées chez les femmes enceintes, dans le dernier cas parce qu'il est impossible de déterminer si le foetus souffre d'un déficit en G-6-PD. La pyriméthamine-sulfadoxine (Fansidar®) est contre-indiquée pendant le dernier mois de la grossesse et les 2 premiers mois de l'allaitement au sein. Il est déconseillé aux femmes enceintes de prendre de la Malarone®.

Selon les données actuelles, on peut en toute sécurité administrer de la méfloquine à titre prophylactique après le premier trimestre de la grossesse. Selon une étude récente, lorsqu'elle est utilisée conformément à la posologie au cours du premier trimestre, la méfloquine peut être associée à un taux accru d'avortement spontané. Les femmes devraient éviter de tomber enceintes pendant les 3 mois qui suivent la fin d'un traitement prophylactique à la méfloquine, parce que le médicament a une longue demi-vie. Toutefois, il n'y a pas lieu d'interrompre la grossesse d'une femme qui tomberait enceinte pendant qu'elle prend de la méfloquine.

La chloroquine et le proguanil sont réputés sans risque chez les femmes enceintes même s'ils ne sont pas aussi efficaces que la méfloquine pour la prévention du paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine, ce qui crée un dilemme pour les femmes qui sont enceintes, prévoient le devenir ou le deviennent alors qu'elles se trouvent dans des régions où le paludisme est endémique.

Recommandations

i. Dans la mesure du possible, les femmes enceintes devraient éviter de voyager dans des régions de transmission intense du paludisme surtout résistant à la chloroquine (**C III – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

ii. Il est fortement recommandé que toutes les personnes qui se rendent dans des régions impaludées prennent des mesures de protec-

tion personnelle (**A I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

iii. Les femmes enceintes qui voyagent ou habitent dans des régions où sévit le paludisme sensible à la chloroquine devraient prendre de la chloroquine à titre prophylactique (**A I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

iv. La méfloquine est efficace et sans danger comme prophylaxie au-delà du premier trimestre de la grossesse et est recommandée lorsqu'on ne peut éviter l'exposition au paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine (**A I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

v. Les femmes qui prévoient voyager dans des régions où sévit le paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine au cours du premier trimestre de leur grossesse devraient demander conseil et une évaluation individuelle des risques à un spécialiste de la médecine des voyages ou des maladies tropicales (**A III – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

vi. On peut en toute sécurité administrer une association chloroquine/proguanil à des femmes enceintes, mais ce traitement est bien moins efficace que la méfloquine contre le paludisme résistant à la chloroquine (**A I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37). Il n'existe aucun protocole de chimioprophylaxie sûr et efficace pour les femmes enceintes qui se rendent dans des régions où sévit le paludisme résistant à la méfloquine, le long de la frontière entre la Thaïlande et le Cambodge et le Myanmar (Birmanie).

c. Prévention chez la personne immunodéprimée

Le voyageur immunodéprimé peut présenter un risque accru à l'égard de maladies graves découlant des infections palustres. S'il ne peut éviter un tel déplacement, il devrait prendre des précautions spéciales afin d'éviter les piqûres de moustiques (voir la section 2b, page 3), et prendre des antipaludiques à titre prophylactique (voir la section 3, page 6).

Les personnes qui n'ont pas de rate risquent de contracter une maladie grave au contact d'organismes qui doivent être éliminés par la rate, notamment l'agent responsable du paludisme. Elles peuvent rapidement tomber malades et devraient donc consulter un spécialiste de la médecine des voyages ou des maladies tropicales avant d'entreprendre un voyage dans une région d'endémie. Il faudrait envisager de leur prescrire un auto-traitement contre le paludisme (voir la section 6, page 20) qu'elles s'administreront en cas de maladie fébrile, si elles n'ont pas facilement accès à des soins médicaux.

Les personnes qui présentent une autre forme d'immunodéficience, comme les personnes infectées par le VIH ou ayant reçu une greffe d'organes, peuvent aussi courir le risque de contracter une maladie grave découlant du paludisme. De plus, il peut y avoir une interaction entre les antipaludiques utilisés à titre prophylactique et les autres médicaments nécessaires à la lutte contre la maladie ou à la prévention du rejet. C'est pourquoi il est conseillé de consulter un spécialiste de la médecine des voyages ou des maladies tropicales avant d'entreprendre un voyage.

Recommandations

i. Les personnes qui présentent une immunodéficience, notamment celles qui sont dépourvues de rate, sont infectées par le VIH ou ont subi une greffe, devraient demander conseil et une évaluation individuelle des risques à un spécialiste de la médecine des voyages ou des maladies tropicales (**B III – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

ii. Il est fortement recommandé que toutes les personnes qui se rendent dans des régions impaludées prennent des mesures de protection personnelle (**A I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

5. PRÉVENTION DU PALUDISME CHEZ LES PERSONNES QUI VOYAGENT OU QUI TRAVAILLENT LONGTEMPS À L'ÉTRANGER

Les stratégies modernes de prévention du paludisme ont eu un effet positif marqué sur le risque de mortalité chez les personnes qui travaillent longtemps à l'étranger, risque dont on signalait qu'il pouvait atteindre 60 % chez les missionnaires en Afrique de l'Ouest au XIXe siècle. Cependant, la tâche d'établir des lignes directrices uniques fondées sur des preuves, à appliquer dans le cas des personnes qui voyagent ou qui travaillent longtemps (> 6 mois) à l'étranger est rendue plus difficile à cause d'un manque de littérature médicale à ce sujet.

La prévention du paludisme chez les personnes qui voyagent ou qui travaillent longtemps à l'étranger soulève plusieurs problèmes, dont les conseils contradictoires concernant une chimioprophylaxie et un auto-traitement appropriés, l'innocuité des médicaments utilisés à des fins prophylactiques, la peur des effets toxiques associés à une utilisation prolongée des médicaments et une mauvaise application des mesures de protection individuelle. La confiance dans l'auto-diagnostic et un manque de rigueur dans son application, combinés à un diagnostic de laboratoire non fiable dans bon nombre de pays en développement, font en sorte que l'efficacité des médicaments chez les personnes qui voyagent ou qui travaillent longtemps à l'étranger est mal connue. Les seules données dont on dispose sur l'incidence du paludisme ainsi que l'efficacité et la tolérabilité des traitements actuellement recommandés chez les voyageurs qui s'absentent longtemps proviennent des études sur les membres du Corps des volontaires de la paix, selon lesquelles la méfloquine est bien tolérée et plus efficace que la chloroquine et le proguanil dans les régions où l'on observe une chloroquinorésistance.

Jusqu'à présent, aucune étude n'a démontré que l'utilisation prolongée des traitements qui s'appliquent aux voyageurs qui partent pour un court séjour ont des effets indésirables importants. La doxycycline pourrait être une exception, car les études n'ont porté que sur les voyageurs qui partent pour un court séjour et les personnes utilisant des tétracyclines (à faible dose) pour des problèmes cutanés.

De façon générale, les lignes directrices concernant la prévention du paludisme chez les personnes qui voyagent ou qui travaillent longtemps à l'étranger ne devraient pas s'écarter notablement des recommandations courantes s'appliquant aux voyageurs qui partent pour un court séjour.

Un récent sommaire des stratégies de prévention du paludisme appliquées par 1 192 personnes parties travailler à l'étranger pendant une longue période et qui étaient rattachées à un vaste éventail d'organisations gouvernementales et non gouvernementales (ONG) en Afrique subsaharienne, pourrait aider à fournir des conseils aux personnes qui partent pour un long séjour. La prophylaxie antipaludéenne a été prise régulièrement par 75 % des sujets, le taux de conformité au traitement étant de 65 %. Parmi ceux qui ont reçu une chimioprophylaxie, 54 % ont déclaré avoir modifié leur schéma prophylactique, dont 22 % à cause d'effets secondaires. La gravité des effets secondaires n'a pas été associée à un médicament en particulier. On a signalé un taux d'effets secondaires neuropsychiatriques de 10 % chez les personnes prenant de la chloroquine et du proguanil, comparativement à un taux de 17 % dans le groupe prenant de la méfloquine. C'est seulement dans ce dernier groupe que certains participants ont signalé avoir modifié leurs habitudes à cause de l'influence des médias (voir l'annexe IV, page 40, sur les idées fausses concernant le paludisme). Seul un petit nombre de participants ont indiqué que la disponibilité et le coût avaient joué dans leur choix d'un schéma prophylactique. Les participants qui n'ont pas eu recours à un traitement prophylactique ont justifié leur choix avant tout par la crainte de réactions néfastes et d'effets à long terme. Les précautions individuelles prises par les participants étaient sous-optimales : seulement 38 % avaient des portes et des fenêtres à moustiquaire et seulement 54 % utilisaient des moustiquaires de lit (dont 20 % étaient imprégnées d'insecticide).

On ne dispose pas de données sur l'auto-diagnostic et l'auto-traitement chez les personnes qui voyagent ou qui travaillent à l'étranger. Sans formation, rien ne nous permet de croire que les précautions prises par ce groupe seraient plus efficaces que chez l'ensemble des voyageurs. Toutefois, étant donné que les personnes qui voyagent ou qui travaillent longtemps à l'étranger constituent un groupe raisonnablement homogène, la formation sur le diagnostic et l'auto-traitement (voir les sections 7et 8 aux pages 22 et 23), y compris l'utilisation de tests de diagnostic rapide du paludisme, pourrait leur avérer plus utile. Les trousses d'auto-diagnostic qui doivent être conservées au froid pourraient être un problème dans certaines régions.

La section 3e (page 9) porte sur l'utilisation de la primaquine comme prophylaxie finale pour diminuer le risque de rechute. Ce médicament, qui agit aux stades hépatiques de *P. vivax* et *P. ovale*, est administré dans le cadre d'une prophylaxie finale aux voyageurs qui viennent de rentrer d'une région endémique, habituellement pendant ou après les 2 dernières semaines de la chimioprophylaxie normale. La chimioprophylaxie finale à la primaquine n'est généralement indiquée que pour les personnes qui ont eu une exposition prolongée dans des régions endémiques, comme les personnes qui travaillent à l'étranger ou voyagent longtemps. La primaquine est contre-indiquée chez les femmes enceintes et les sujets présentant un déficit G-6-PD (voir les contre-indications et les précautions à prendre à la section 9b, page 29).

En conclusion, les lignes directrices sur la prévention du paludisme chez les personnes qui voyagent ou qui travaillent longtemps à l'étranger ne devraient pas s'écarter de façon notable des recommandations s'appliquant aux voyageurs qui partent pour un court séjour (**B III – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37). Selon les rapports dont on dispose, les personnes qui travaillent dans des endroits à risque élevé n'appliquent pas les mesures de protection individuelle voulues (**B II – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37). La majorité de ces personnes ont recours à un traitement prophylactique mais elles ne sont pas toujours guidées dans leur choix par des conseils judicieux; une grande partie d'entre elles sont influencées par la perception du risque plutôt que par des faits bien documentés. Par conséquent, l'efficacité des recommandations actuelles sera influencée par les attitudes qui prévalent dans la sous-culture dans laquelle vivent les personnes qui voyagent ou qui travaillent à l'étranger pendant une longue période (**B II – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37). À l'heure actuelle, on ne dispose pas de suffisamment de données sur l'efficacité de l'auto-diagnostic au moyen des trousses de diagnostic rapide du paludisme pour recommander leur usage systématique. La primaquine devrait être administrée comme prophylaxie finale (voir les contre-indications et les précautions à prendre à la section 9b) aux voyageurs ou aux travailleurs qui reviennent d'un long séjour dans des régions où *P. vivax* est répandu (**A I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

6. AUTO-TRAITEMENT DANS LES CAS DE PRÉSOMPTION DE PALUDISME

La plupart des voyageurs pourront obtenir rapidement des soins médicaux en cas de présomption de paludisme et par conséquent **n'auront pas besoin d'auto-médication**. Dans certains cas, les voyageurs à risque de paludisme pourraient être incapables d'obtenir des soins médicaux dans les 24 heures et donc avoir besoin d'auto-médication en cas de présomption de paludisme. Toutefois, vu le caractère non spécifique des symptômes du paludisme, le risque potentiellement grave lié au fait de traiter incorrectement une autre maladie et la toxicité possible du traitement antipaludéen, l'auto-traitement ne devrait pas être pris à la légère; il est recommandé de consulter au préalable un spécialiste des maladies tropicales.

Il importe de faire comprendre aux voyageurs que le tableau clinique du paludisme peut varier et peut imiter d'autres maladies. On pourrait avoir affaire à un autre diagnostic nécessitant un traitement, surtout lorsque le voyageur a bien suivi sa chimioprophylaxie. Les symptômes les plus fréquents du paludisme sont la fièvre, les maux de tête et les douleurs généralisées. La fièvre, qui peut être cyclique ou non, est presque toujours présente. Le paludisme peut être confondu avec la grippe ou d'autres malades fébriles; c'est pourquoi un diagnostic exact doit être posé sans tarder.

Il faut avertir les voyageurs à qui l'on a recommandé un auto-traitement que cette médication NE doit PAS être considérée comme un traitement définitif, mais seulement comme une mesure temporaire qui peut leur sauver la vie en attendant qu'ils cherchent à obtenir des soins médicaux. Un voyageur ne doit s'administrer une auto-médication antipaludéenne que si une fièvre apparaît et qu'il est impossible d'obtenir des soins médicaux dans les 24 heures. Après un auto-traitement, le voyageur doit encore se faire examiner le plus tôt possible.

Schémas recommandés* (à n'utiliser que si une fièvre apparaît et qu'il est impossible d'obtenir des soins médicaux dans les 24 heures) :

1. **Dans les régions où le paludisme est sensible à la chloroquine et chez les sujets ne recevant pas de chloroquinoprophylaxie :** L'auto-traitement à la chloroquine devrait être mis en route (voir le tableau 2, page 12). OBTENIR DES SOINS MÉDICAUX LE PLUS TÔT POSSIBLE. La prophylaxie à la chloroquine devrait être mise en route.

2. **Dans les régions où le paludisme est sensible à la chloroquine et chez les sujets recevant déjà une chloroquinoprophylaxie :** Mettre en route l'auto-traitement au Malarone® (voir le tableau 2, page 12). OBTENIR DES SOINS MÉDICAUX LE PLUS TÔT POSSIBLE. Reprendre la prophylaxie à la chloroquine.

3. **Dans les régions où sévit *P. falciparum* résistant à la chloroquine ou à la chloroquine et à la méfloquine, les recommandations pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué englobent les schémas suivants (voir le tableau 2, page 12) :** Mettre en route un traitement au Malarone® par voie orale (voir le tableau 2, page 12). OBTENIR DES SOINS MÉDICAUX LE PLUS TÔT POSSIBLE. Reprendre la prophylaxie à la méfloquine ou autre prophylaxie appropriée.

OU

Mettre en route un traitement à la quinine et doxycycline (voir le tableau 2, page 12). OBTENIR DES SOINS MÉDICAUX LE PLUS TÔT POSSIBLE. Reprendre la prophylaxie à la méfloquine ou autre prophylaxie appropriée.

OU

Mettre en route un traitement à la quinine par voie orale plus Fansidar® (voir le tableau 2, page 12) (Afrique subsaharienne ou sous-continent

* Si des vomissements surviennent dans les 30 à 60 minutes suivant la prise de la dose, répéter la dose entière. Si des vomissements surviennent 1 à 2 heures après la prise de la dose, reprendre une demi-dose.

indien seulement). OBTENIR DES SOINS MÉDICAUX LE PLUS TÔT POSSIBLE. Reprendre la prophylaxie à la méfloquine ou autre prophylaxie appropriée

L'halofantrine (voir la section 9e, page 31) et la méfloquine **ne** sont **pas** recommandées pour l'auto-traitement du paludisme. Dans certains pays, une préparation associant la méfloquine et Fansidar® est vendue sous le nom de Fansimef®, qu'il ne faut pas confondre avec la méfloquine. Fansimef® n'est pas recommandé pour la prévention ni le traitement du paludisme. Les personnes qui reçoivent un traitement chimiosupressif ne devraient jamais essayer de se traiter avec le même médicament, car celui-ci pourrait présenter une plus grande toxicité et une efficacité réduite.

Certains voyageurs pourraient avoir accès à des tests rapides sur bandelette. Selon les recherches en laboratoire, ces tests semblent prometteurs, affichant une sensibilité et une spécificité de > 90 %. Toutefois, l'on manque de données sur leur précision dans les mains de personnes non expérimentées et si elles n'ont pas été conservées au froid. Aucune trousse de diagnostic rapide du paludisme n'est présentement homologuée en Amérique du Nord.

7. DIAGNOSTIC DU PALUDISME

UNE FIÈVRE QUI SE DÉCLARE CHEZ UN VOYAGEUR DANS LES 3 MOIS QUI SUIVENT SON RETOUR D'UNE RÉGION IMPALUDÉE EST CONSIDÉRÉE COMME UNE URGENCE MÉDICALE ET DOIT FAIRE L'OBJET D'UNE INVESTIGATION SÉROLOGIQUE IMMÉDIATE (ÉTALEMENT MINCE ET GOUTTE ÉPAISSE); CES EXAMENS DOIVENT ÊTRE REFAITS DANS LES 12 À 24 HEURES QUI SUIVENT SI LE PATIENT DEMEURE SYMPTOMATIQUE.

Pour tout patient fébrile, il faut absolument obtenir des renseignements sur les voyages qu'il a effectués et demander que soit réalisé dans les plus brefs délais un frottis sanguin (étalement mince et goutte épaisse) s'il a traversé une région impaludée ou y a séjourné. Le paludisme à *P. falciparum* se déclare habituellement dans les 3 mois suivant la dernière exposition; toutefois, cet intervalle peut être plus long chez les patients qui se sont avérés d'une chimioprophylaxie. En outre, d'autres types de paludisme, en particulier le paludisme à *P. vivax*, peuvent se manifester des mois et, dans certains cas, jusqu'à 5 ans après le voyage dans une région impaludée.

L'examen du frottis sanguin (étalement mince et goutte épaisse) par un expert en microscopie est indispensable au diagnostic du paludisme. Dans bien des cas, le tableau clinique (anamnèse et examen physique) du paludisme est non spécifique. Lorsque le paludisme est envisagé, surtout si le patient risque d'avoir été exposé à *P. falciparum* (chloroquinosensible ou chloroquinorésistant), le diagnostic de laboratoire et la détermination de la parasitémie doivent être considérés comme une urgence médicale et réalisés dans les plus brefs délais (< 24 heures).

Les laboratoires ne sont pas tous compétents dans le diagnostic du paludisme et la détermination de l'espèce en cause. Si l'on ne peut garantir la présence des compétences nécessaires, le patient doit être traité empiriquement pour un paludisme à *P. falciparum* chloroquinorésistant et il faut envoyer immédiatement le patient ou le spécimen dans un établissement spécialisé. Des chercheurs évaluent actuellement l'efficacité des tests rapides sur bandelette pour le diagnostic du paludisme, mais aucune trousse de ce genre n'est actuellement homologuée au Canada.

Il peut arriver qu'à la suite d'un seul examen du frottis sanguin, on obtienne un résultat faussement négatif. Il peut donc être nécessaire de réaliser des frottis répétés sur une période de 48 heures (p. ex., 1 frottis aux 12 heures x 3) afin d'exclure la possibilité du paludisme.

Étant donné que le traitement du paludisme repose sur l'identification précise de l'espèce du parasite et sur la mesure de la parasitémie, il faut déployer tous les efforts possibles pour obtenir ces données sans tarder. Le paludisme est une maladie à déclaration obligatoire dans toutes les provinces, et c'est pourquoi les médecins sont tenus de signaler tous les cas aux autorités sanitaires locales.

8. TRAITEMENT DU PALUDISME

a. Principes généraux du traitement

Le traitement dépend de l'espèce ayant causé l'infection, de la gravité de l'infection, de l'âge du patient, du profil de pharmacorésistance de la région où l'infection a été contractée, ainsi que de l'innocuité, de l'accessibilité et du coût des antipaludéens. Si l'on veut mettre en route un traitement efficace, il faut d'abord répondre à trois questions capitales :

1. **Cette infection est-elle causée par *P. falciparum*?** Cela s'avère de première nécessité car le traitement varie selon l'espèce en cause.
2. **S'agit-il d'une infection grave ou compliquée (voir le tableau 3, ci-dessous)?** Le paludisme grave ou compliqué nécessite un traitement parentéral et parfois une exsanguinotransfusion.
3. **L'infection a-t-elle été contractée dans une région où l'on observe une pharmacorésistance (voir l'annexe I, page 33)?** Le traitement devra être ajusté en conséquence.

TABLEAU 3
Critères servant à définir une infection paludique grave à *P. falciparum*

SOIT
Exposition récente possible et aucune autre pathologie connue
OU
Formes asexuées de *Plasmodium falciparum* détectées dans le frottis sanguin
ET
L'une ou l'autre des 11 manifestations suivantes :
1) Troubles de la conscience ou coma
2) Anémie normocytaire grave
3) Insuffisance rénale
4) Oedème pulmonaire
5) Hypoglycémie
6) Collapsus circulatoire, état de choc
7) Hémorragie spontanée ou coagulation intravasculaire disséminée
8) Convulsions généralisées répétées
9) Acidémie/acidose
10) Hémoglobinurie
11) Parasitémie > 5 % chez le sujet non immun

Adaptation de *Severe and complicated malaria*. 2e éd. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1990;84(Suppl 2).

En cas de doute, traiter tous les cas de paludisme à *P. falciparum* comme s'ils étaient pharmacorésistants.

b. Traitement du paludisme à *P. falciparum*

Les lignes directrices qui suivent sont tirées en partie du rapport de la Division de la lutte contre les maladies tropicales de l'Organisation mondiale de la santé (*Severe and complicated malaria*. 2e éd. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1990;84[Suppl 2]). Le lecteur pourra se reporter à ce document pour une analyse plus approfondie de la question.

Pour bien traiter les infections paludéennes, il faut disposer de renseignements précis sur les déplacements du patient. Le paludisme à *P. falciparum* contracté dans une région où l'on observe une pharmacorésistance doit être traité comme résistant à la chloroquine.

Le taux de mortalité due aux **infections graves à *P. falciparum***, selon la définition présentée au tableau 3, pourrait atteindre 20 % ou plus. Les patients doivent être hospitalisés sur le champ, et un traitement médical urgent intensif doit être mis en route. En règle générale, on doit envisager d'admettre tous les patients non immuns atteints d'une infection à *P. falciparum*, grave ou non, afin de déterminer s'ils tolèrent les antipaludéens et de déceler toute complication ou tout échec thérapeutique précoce. Tous les patients qui présentent une infection grave à *P. falciparum* de même que ceux qui ne tolèrent pas les médicaments administrés par voie orale, doivent recevoir de la quinine ou, de façon moins optimale, de la quinidine par voie intraveineuse (voir le tableau 4, page 24). Dans le traitement du paludisme grave, les préparations parentales de quinine et de quinidine sont équivalentes. Le CCMTMV recommande plutôt la quinine à cause de la cardiotoxicité de la quinidine. Les patients traités à la quinidine par voie intraveineuse doivent faire l'objet d'une surveillance électrocardiographique, et il faut réduire la vitesse de perfusion si l'intervalle QT corrigé augmente de plus de 25 % par rapport à la valeur de base. Au Canada, on ne peut plus se procurer facilement de la qui-

nine et de la quinidine pour administration intraveineuse.

À cause de l'issue potentiellement grave de tout retard encouru dans l'obtention d'un antipaludéen parental, il faut faire tout en notre pouvoir pour qu'il soit possible d'obtenir de la quinine parentérale partout au Canada pour le traitement du paludisme grave. Un réseau national de **Centres d'excellence pour la lutte antipaludéenne** (voir l'annexe V, page 42) a été mis sur pied pour faciliter le stockage et la distribution rapide de la quinine parentérale pour le traitement d'infections graves à *P. falciparum*. Ces Centres fourniront également l'expertise nécessaire pour la prise en charge des cas de paludisme. En outre, chaque Centre transmettra au LLCM des données de surveillance sur les cas traités à la quinine parentérale.

Le tableau 4 indique la posologie du gluconate de quinidine parentéral. Ce médicament est aussi efficace que la quinine parentérale dans le traitement de cas de paludisme graves, mais le risque de cardiotoxicité exige une surveillance électrocardiographique. On peut obtenir du gluconate de quinidine parentéral au cas par cas par l'intermédiaire

TABLEAU 4
Chimiothérapie des infections paludiques graves à *P. falciparum*

NOTA : La quinine est le médicament de choix. Les quatre protocoles pour la quinine et la quinidine présentés ci-dessous sont également efficaces et, dans tous les cas, on devrait passer le plus vite possible au traitement oral.

A. Si l'on a accès à une pompe à perfusion :

1. **Quinine[a] (base)**, dose d'attaque de **5,8 mg/kg**[b] [gluconate de quinidine (sel), 7 mg/kg] par voie intraveineuse à l'aide d'une pompe à perfusion **pendant 30 minutes**, suivie immédiatement de **8,3 mg (base)/kg** [dichlorhydrate de quinine (sel), 10 mg/kg] dilué dans 10 mL/kg de solution isotonique par perfusion intraveineuse pendant 4 heures, avec répétition aux 8 heures (dose d'entretien)[c] jusqu'à 72 heures ou jusqu'à ce que le patient puisse avaler, puis quinine en comprimés pour un traitement complet de 3 à 7 jours (7 jours en Asie du Sud-Est).

OU

2. Dose d'attaque de **6,2 mg/kg**[b] de **quinidine[d,e] (base)** [gluconate de quinidine (sel), 10 mg/kg] par perfusion intraveineuse **pendant 1 à 2 heures**, suivie de **0,0125 mg/kg/min** de quinidine **(base)** [gluconate de quinidine (sel), 0,02 mg/kg/min] administrée à l'aide d'une pompe à perfusion (dose d'entretien)[c] jusqu'à 72 heures ou jusqu'à ce que le patient puisse avaler, puis quinine en comprimés pour un traitement complet de 3 à 7 jours (7 jours en Asie du Sud-Est).

B. Si l'on n'a pas accès à une pompe à perfusion :

1. Dose d'attaque de **16,7 mg/kg**[b] de quinine[a] **(base)** [dichlorhydrate de quinidine (sel), 20 mg/kg], par perfusion intraveineuse **pendant 4 heures**, suivie de **8,3 mg (base)/kg** [dichlorhydrate de quinidine (sel), 10 mg/kg] dilué dans 10 mL/kg de solution isotonique administrée par perfusion intraveineuse pendant 4 heures, avec répétition aux 8 heures (dose d'entretien)[c] jusqu'à 72 heures ou jusqu'à ce que le patient puisse avaler, puis quinine en comprimés pour un traitement complet de 3 à 7 jours (7 jours en Asie du Sud-est).

OU

2. Dose d'attaque de **15 mg/kg**[b] de quinidine[d,e] **(base)** [gluconate de quinidine (sel), 24 mg/kg] dans un volume de 250 mL de soluté physiologique perfusé **pendant 4 heures**, puis, 8 heures après le début de la dose d'attaque, administration d'une dose d'entretien[c] de quinidine **(base)** de **7,5 mg/kg** [gluconate de quinidine (sel), 12 mg/kg] administrée par perfusion pendant 4 heures, toutes les 8 heures, jusqu'à 72 heures ou jusqu'à ce que le patient puisse avaler, puis quinine en comprimés pour un traitement complet de 3 à 7 jours (7 jours en Asie du Sud-Est).

PLUS (soit en même temps que la quinine/quinidine ou tout de suite après)

1. Doxycline : 100 mg par voie orale deux fois par jour pendant 7 jours; dose pour enfants : 2 mg/kg (maximum de 100 mg) deux fois par jour; contre-indiquée pour les femmes enceintes et celles qui allaitent et pour les enfants de < 8 ans.

OU

2. Fansidar® : 3 comprimés à prendre en une seule fois (voir le tableau 2 pour la dose pour enfants).

OU

3. Clindamycine : 10 mg/kg (dose d'attaque) par voie intraveineuse, suivie de 5 mg/kg aux 8 heures jusqu'à ce que le sang soit exempt de parasites asexués (SEULEMENT SI LE PATIENT NE PEUT PRENDRE DE LA DOXYCYCLINE, DE LA TÉTRACYCLINE OU DU FANSIDAR®).

[a] Il ne faut pas administrer de dose d'attaque si le patient a reçu de la quinine, de la quinidine ou de la méfloquine au cours des 24 heures précédentes.
[b] On peut obtenir du dichlorhydrate de quinine par l'entremise des Centres d'excellence pour la lutte antipaludéenne (voir l'information sur les ressources offertes à l'annexe V).
[c] Passer au traitement oral à la quinine le plus tôt possible. Chez les patients qui ont besoin d'un traitement parentéral de plus de 48 heures, réduire la dose d'entretien de quinine ou quinidine d'un tiers à un demi.
[d] On peut obtenir du dichlorhydrate de quinine pour administration parentérale au cas par cas grâce à une autorisation obtenue par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial, Programme des produits thérapeutiques, Édifice Finance, 2e étage, pré Tunney, Ottawa (Ontario) K1A 1B9, Indice de l'adresse 0202CI. Tél. : (613) 941-2108 (08 h 30 à 16 h 30 HNE), (613) 941-3061 (après les heures normales), (613) 941-3194 (fax), site Web : www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut
[e] On ne doit utiliser de la quinidine que s'il est impossible d'obtenir de la quinine pour administration parentérale (voir le texte). Une surveillance électrocardiographique est nécessaire.

du Programme d'accès spécial de Santé Canada (voir l'adresse fournie au bas du tableau 4, page 24). Le sulfate de quinidine parentéral est une préparation intramusculaire qui n'est pas recommandée pour usage intraveineux.

Les infections **non compliquées à *P. falciparum*** dont on est sûr qu'elles ont été contractées dans une région où le paludisme est sensible à la chloroquine peuvent être traitées uniquement à la chloroquine (voir le tableau 2, page 12). Les infections qui ont peut-être ou sûrement été contractées dans des régions où le paludisme est pharmacorésistant doivent être traitées avec Malarone® ou de la quinine, ainsi qu'un deuxième médicament. Si le patient peut tolérer de la quinine par voie orale, alors ce médicament de même que le deuxième médicament – soit la doxycycline, Fansidar® ou la clindamycine – peuvent être administrés de façon concomitante ou séquentielle (la quinine en premier), soit par voie orale (voir le tableau 2, page 12) soit, au besoin, par voie parentérale (voir le tableau 4, page 24). Le tableau 5 fait état des équivalences base/sel de certains antipaludéens.

Lorsqu'on administre de la quinine à un patient qui a pris de la méfloquine ou de l'halofantrine au cours des 2 semaines précédentes, il existe un risque d'arythmie cardiaque d'origine médicamenteuse. Idéalement, il faudrait exercer une surveillance électrocardiographique à l'égard de ces patients.

TABLEAU 5
Équivalences base/sel de certains antipaludéens

Médicaments	Base (mg)	Sel (mg)
Phosphate de chloroquine	150	250
Sulfate de chloroquine[a]	100	136
Chlorhydrate de clindamycine	150	225
Méfloquine	250	274
Gluconate de quinidine	5.0 7.5 10 15	8 12 16 24
Sulfate de quinidine[b]	7.5 10 15	9 12 18
Dichlorhydrate de quinine	5 7.5 15 16.7	6 9 18 20
Sulfate de quinine	250	300

[a] Non vendu au Canada
[b] Préparation intramusculaire, ne doit pas être administrée par voie intraveineuse.

Environ 5 % ou plus des patients ne répondent pas au traitement du paludisme à *P. falciparum*. La plupart n'y répondent pas pendant 1 mois suite au traitement. Afin de s'assurer de leur guérison, il faudrait répéter le frottis sanguin (étalement mince et goutte épaisse), au 7e et au 28e jour suivant la thérapie et à chaque fois que les symptômes réapparaissent.

c. Traitement d'appoint du paludisme grave

De nombreux traitements d'appoint ont été proposés pour le traitement du paludisme grave, mais peu ont démontré objectivement leur capacité d'améliorer l'issue de la maladie. Seul l'usage d'antipyrétiques (acétaminophène) et d'anticonvulsivants (phénobarbitol prophylactique) a été suffisamment étudié pour qu'on puisse le recommander. L'usage de stéroïdes pour traiter le paludisme grave ou cérébral a été associé à des issues plus sévères et doit être évité (**E I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37). Dans les cas d'infections compliquées à *P. falciparum* (voir le tableau 3, page 23) ou d'hyperparasitémie (≥ 10 %), l'exsanguinotransfusion a été utilisée à titre expérimental pour tenter de sauver la vie des patients.

Lorsqu'on traite un patient atteint de paludisme à *P. falciparum* grave ou compliqué, il est fortement recommandé de consulter un spécialiste des maladies infectieuses ou tropicales (voir l'information sur les ressources offertes à l'annexe V, page 42).

d. Paludisme dû à des espèces autres que *P. falciparum*

Sauf en Nouvelle-Guinée (Papouasie-Nouvelle-Guinée et Irian Jaya), la chloroquine demeure le traitement de choix pour le paludisme causé par des espèces autres que *P. falciparum* (voir le tableau 2, page 12). Des rapports récents ont confirmé la présence et la forte prévalence (80 %) de *P. vivax* chloroquinorésistant en Irian Jaya. Des cas sporadiques de paludisme à *P. vivax* chloroquinorésistant ont été recensés ailleurs, soit en Indonésie, en Papouasie-Nouvelle-Guinée, dans les îles Salomon, au Myanmar et au Guyana. Pour le

moment, on ne peut plus compter sur la chloroquine pour la prophylaxie ou le traitement de l'infection à *P. vivax* contractée en Nouvelle-Guinée et l'on ignore quel est le traitement optimal dans ce cas. Bien qu'elle soit efficace, la quinine doit souvent être administrée pendant une période prolongée (> 3 jours) pour guérir les infections à *P. vivax* contractées en Nouvelle-Guinée, et elle est mal tolérée.

La méfloquine et l'halofantrine se sont révélées efficaces dans le cadre d'essais cliniques restreints, mais l'innocuité de ces médicaments à des doses thérapeutiques soulève des questions (voir les sections 3f, page 9 et 9e, page 31). Des doses standard de chloroquine (25 mg [base]/kg/72 heures) associées à de fortes doses de primaquine (2,5 mg [base]/kg/48 heures) ont été proposées pour le traitement des infections à *P. vivax* chloroquinorésistant contractées en Irian Jaya, mais ce traitement a échoué dans les cas où la maladie avait été contractée au Guyana. Il faut consulter un spécialiste des maladies infectieuses ou tropicales pour la prise en charge de ces cas.

Comme dans le cas du paludisme à *P. falciparum*, la réponse au traitement doit être documentée en répétant le frottis sanguin (étalement mince et goutte épaisse) au 7e et au 28e jour suivant la thérapie et à chaque fois que les symptômes réapparaissent. Une remontée de la parasitémie moins de 30 jours après le traitement indique la présence d'une infection à *P. vivax* chloroquinorésistant; une récurrence après plus de 30 jours indique la présence d'une infection résistante à la primaquine.

e. Prévention des rechutes de paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale*

P. vivax et *P. ovale* ont un stade hépatique persistant qui est à l'origine des rechutes et qui ne répond qu'au traitement à la primaquine ou à des médicaments apparentés. Aucun des schémas prophylactiques actuellement recommandés ne permettra de prévenir les rechutes dues à ces deux espèces de parasites. Afin de réduire le risque de rechute après le traitement d'une infection à *P. vivax* ou *P. ovale* symptomatique, la primaquine est indiquée pour obtenir un traitement «radical». Il n'est pas recommandé d'administrer systématiquement de la primaquine pour prévenir les rechutes chez les voyageurs asymptomatiques à leur retour de voyage (traitement final). Toutefois, une prophylaxie finale à la primaquine est généralement indiquée pour les personnes ayant eu une exposition prolongée dans des régions impaludées (p. ex., les personnes qui ont voyagé ou travaillé longtemps à l'étranger, voir la section 5, page 18). En traitement prophylactique final, la primaquine est administrée après le départ du voyageur de la région impaludée, habituellement pendant ou immédiatement après les 2 dernières semaines de chimioprophylaxie. (Voir les recommandations concernant la posologie au tableau 2, page 12.)

La primaquine est contre-indiquée pendant la grossesse. Les infections à *P. vivax* ou *P. ovale* survenant durant la grossesse doivent être traitées avec des doses standard de chloroquine (voir le tableau 2, page 12). On peut prévenir les rechutes par une prophylaxie hebdomadaire à la chloroquine jusqu'à l'accouchement; il est alors possible de recourir sans risque à la primaquine chez les mères dont le taux de G-6-PD est normal.

La primaquine est généralement bien tolérée, mais elle peut provoquer des nausées et des douleurs abdominales, effets qui peuvent être atténués en prenant le médicament avec des aliments. Mais, facteur plus grave, la primaquine a des propriétés oxydantes et peut donc causer une anémie hémolytique avec méthémoglobinémie chez les personnes souffrant de déficit en G-6-PD. Les patients d'origine méditerranéenne, africaine ou asiatique ou ceux qui reçoivent > 15 mg (base) par jour courent un risque plus élevé d'hémolyse. Il convient de doser le G-6-PD chez tous ces sujets avant de mettre en route le traitement à la primaquine.

La primaquine est contre-indiquée chez les patients qui présentent un déficit sévère en G-6-PD. Dans des cas de déficit léger, la primaquine a été utilisée sans danger à une dose inférieure (0,8 mg [base]/kg/semaine; dose pour adultes : 45 mg (base) une fois par semaine pendant 6 semaines) pour obtenir une guérison complète du paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale*. Ce traitement radical à la primaquine devrait être mis en route une fois le traitement à la chloroquine terminé et après le stade de la maladie fébrile aiguë (environ 1 à 2 semaines). Il faut avertir les patients de cesser immédiatement de prendre le médicament et de consulter un médecin sans tarder en présence d'un ictère ou si l'urine est anormalement foncée ou brune.

f. Résistance de *P. vivax* à la primaquine

De nombreux cas de sensibilité diminuée de *P. vivax* à la primaquine ont été recensés en Asie du Sud-Est et, en particulier, en Papouasie-Nouvelle-Guinée et en Irian Jaya. Récemment, des traitements radicaux à la primaquine ont échoué en Thaïlande et en Somalie.

En cas de rechute du paludisme à *P. vivax* après un traitement à la primaquine, il y aurait deux questions à examiner : (1) le traitement du paludisme grave à *P. vivax* (voir la section 8d, page 25), et (2) la prévention d'autres rechutes en doublant la dose standard de primaquine, c.-à-d. passer à 30 mg (0,5 mg/kg/jour) de primaquine (base) tous les jours pendant 14 jours (**B I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

La réponse au traitement doit être documentée en répétant le frottis sanguin (étalement mince et goutte épaisse) au 7e et au 28e jour suivant la thérapie et à chaque fois que les symptômes réapparaissent. Une remontée de la parasitémie moins de 30 jours après le traitement indique la présence d'une infection à *P. vivax* chloroquinorésistant; une récurrence après plus de 30 jours indique la présence d'une infection résistante à la primaquine.

9. NOUVEAUX MÉDICAMENTS POUR LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DU PALUDISME

a. Association atovaquone/proguanil (Malarone®) pour le traitement et la prévention du paludisme

L'atovaquone (ATQ), un hydroxy-naphtaquinone, appartient à une nouvelle classe d'antipaludéens qui ont été décrits pour la première fois dans les années 1920. L'ATQ est un analogue de l'ubiquinone, qui inhibe sélectivement le transport intramitochondrial des électrons chez le parasite. L'ATQ est aussi efficace dans les cas de *P. falciparum* chloroquinosensible que dans les cas de *P. falciparum* chloroquinorésistant. Il faut noter cependant qu'une résistance apparaîtra rapidement si ce médicament est utilisé en monothérapie. L'ATQ affiche un antagonisme *in vitro* avec les composés à base d'artémisinine et les quinolines, mais une synergie avec le proguanil et la tétracycline. Le proguanil démontre une synergie avec l'ATQ même en présence d'une résistance au proguanil documentée.

L'association médicamenteuse déterminée connue sous le nom de Malarone® (comprimés de 250 mg d'ATQ et de 100 mg de proguanil) est homologuée au Canada pour le traitement du paludisme non compliqué, mais n'est pas encore autorisée à des fins prophylactiques.

Comparativement aux schémas antipaludéens standard, l'association ATQ/proguanil s'est révélée très sûre et bien tolérée; moins d'effets secondaires ont été signalés que pour la méfloquine et la quinine associée à la tétracycline. Au cours du traitement, les effets secondaires les plus fréquents se manifestent au niveau du tractus gastro-intestinal. Environ 8 % à 15 % des adultes et des enfants éprouveront des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales ou de la diarrhée, et entre 5 % et 10 % présenteront des élévations asymptomatiques transitoires des transaminases et de l'amylase. Les incidents graves associés à l'ATQ/proguanil sont rares. Un cas d'anaphylaxie a été attribué à cette association. Des convulsions ont été observées entre 2 et 5 jours après la mise en route du traitement chez trois patients qui avaient des antécédents de troubles convulsifs. L'ATQ a été associé à de la fièvre et des irruptions cutanées chez des patients infectés par le VIH, qui ont dû cesser le traitement. Ce médicament s'est montré tératogène chez les lapins mais non chez les rats (médicament de catégorie C de la FDA). Les seules contre-indications à l'ATQ/proguanil sont la grossesse et l'hypersensibilité à l'un ou l'autre des composants.

Dans des essais cliniques portant sur le traitement du paludisme à *P. falciparum* aigu non compliqué, menés en Asie du Sud-Est, en Amérique du Sud et en Afrique, l'efficacité de l'association ATQ/proguanil (administrée une fois par jour pendant 3 jours) a dépassé 95 %. De même, des études de cas publiées ont révélé que cette association de médicaments avait eu raison d'un paludisme multirésistant qui n'avait pas répondu à plusieurs traitements. (**A I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

L'association ATQ/proguanil s'est également révélée efficace dans le traitement des enfants, à une dose de 20 mg/kg/jour d'ATQ et de 8 mg/kg/jour de proguanil pendant 3 jours.

Trois études contrôlées contre placebo ont montré une efficacité de plus de 95 % de l'ATQ/proguanil comme agent prophylactique du paludisme à *P. falciparum* chez des adultes et des enfants semi-immuns, à une dose pour adultes d'une tablette par jour. De plus en plus de données indiquent que cette association est efficace comme agent prophylactique tant causal (agissant au stade hépatique) que supressif (agissant au stade sanguin) et qu'on peut donc cesser ce traitement 1 semaine après le départ de la région impaludée. Il faut effectuer d'autres études chez des adultes et des enfants non immuns pour que l'innocuité et l'efficacité de cette association comme agent prophylactique puissent être démontrées auprès des organismes de réglementation.

Recommandations

i. L'association ATQ/proguanil (Malarone®) constitue un traitement efficace et bien toléré qui peut dorénavant être considéré comme un traitement de première intention (une attention étant portée aux contre-indications et aux précautions nécessaires) pour le paludisme à *P. falciparum* multirésistant non compliqué. (**A I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

ii. On ne dispose pas de suffisamment de données à l'heure actuelle pour en recommander son usage dans les cas de paludisme causés par d'autres espèces de *Plasmodium* (*vivax, ovale, malariae)*. (**C – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

iii. L'association ATQ/proguanil peut être envisagée dans les cas de paludisme à *P. falciparum* qui ne répondent pas aux schémas médicamenteux standard (**AI – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

iv. L'association ATQ/proguanil (Malarone®) n'est pas homologuée pour usage prophylactique au Canada; toutefois, on pourrait utiliser cette association comme agent prophylactique (une attention étant portée aux contre-indications et aux précautions nécessaires) dans des cas restreints, lorsque les autres options recommandées sont soit inappropriées ou contre-indiquées (**B I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

b. Primaquine et tafénoquine pour la prévention du paludisme

La primaquine est une amino-8-quinoléine qui a été utilisée pendant des années pour prévenir les rechutes d'infections dues à *P. vivax* et *P. ovale* (traitement) et comme gamétocytocide afin de réduire la transmission de *P. falciparum* dans les régions où le paludisme est endémique. Parce que la primaquine est active à la fois contre les stades endoérythocytaire (sanguin) et exo-érythrocytaire (hépatique) du paludisme, elle peut éliminer les infections dues à *P. vivax* et *P. falciparum* qui se développent dans le foie (prophylaxie causale) et prévenir les infections symptomatiques ou cliniques.

De récentes études randomisées à double insu contre placebo ont permis d'examiner l'efficacité de la primaquine comme agent prophylactique chez des enfants partiellement immuns du Kenya et chez des hommes non immuns d'Indonésie et de Colombie. Administrée à une dose de 0,5 mg/kg (base) par jour (dose pour adultes : 30 mg [base] par jour) pendant 11 à 50 semaines, la primaquine procurait une protection de 85 % à 95 % contre aussi bien *P. falciparum* que *P. vivax*. La primaquine était mieux tolérée que d'autres schémas prophylactiques standard chez les sujets ne présentant pas de déficit en G-6-PD.

La primaquine est généralement bien tolérée mais peut causer des nausées et des douleurs abdominales, qui peuvent être atténuées en prenant le médicament avec des aliments. Facteur plus grave toutefois, la primaquine peut, en raison de son activité oxydante, causer une anémie hémolytique avec méthémoglobinémie, en particulier chez les sujets présentant un déficit en G-6-PD. La primaquine est donc **contre-indiquée** chez les patients souffrant d'un déficit grave en G-6-PD. Dans des déficits bénins, la primaquine a été utilisée sans danger à une dose inférieure (0,8 mg [base]/kg/semaine, la dose pour adultes étant de 45 mg [base]/semaine pendant 6 semaines), à titre de traitement radical pour prévenir les rechutes d'infections à *P. vivax* ou *P. ovale*. Mentionnons cependant que cette dose réduite est insuffisante si le médicament doit être utilisé à des fins prophylactiques. Lorsque le médicament était administré à des doses prophylactiques (0,5 mg [base]/kg/jour) chez des enfants et des hommes ayant des taux normaux de G-6-PD, on a observé des taux moyens de méthémoglobine (5,8 %) inférieurs à ceux qu'on associe à la toxicité (>10 %).

Ensemble, ces données indiquent que la primaquine semble être un agent prophylactique sûr et efficace chez les enfants semi-immuns et les adultes non immuns. En principe, étant donné que la primaquine est un agent causal, les sujets ne devraient prendre ce médicament que pendant les périodes d'exposition et pendant 1 semaine après le départ de la région impaludée. Il ne serait alors plus nécessaire de suivre un traitement prophylactique pendant 4 semaines après l'exposition (raison fréquente de la non-observance des schémas standard), ce qui serait particulièrement apprécié par les voyageurs

exposés seulement pendant de brèves périodes (de 2 à 7 jours) dans des régions à haut risque comme l'Afrique subsaharienne et la Nouvelle-Guinée. La primaquine doit être prise une fois par jour en commençant 1 jour avant l'arrivée dans la région impaludée, puis durant tout le séjour dans la région et pendant 1 semaine après le départ.

La tafénoquine (WR 238605) est une 8-aminoquinoline à action prolongée dont la demi-vie est mesurée en semaines plutôt qu'en heures. Des recherches initiales ont montré son efficacité comme agent prophylactique à prise hebdomadaire et ont permis d'établir une prophylaxie causale. Des études de phase II sont en cours chez des sujets semi-immuns et non immuns. À l'avenir, la tafénoquine pourrait constituer une autre option pour le traitement prophylactique de personnes ne présentant pas de déficit en G-6-PD.

Recommandations

i. La chimioprophylaxie à la primaquine est **contre-indiquée** chez des sujets présentant un déficit en G-6-PD et les femmes enceintes (**E II – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

ii. Bien qu'elle ne soit pas un agent prophylactique de première intention, la primaquine peut être considérée comme un agent de remplacement (en portant attention aux contre-indications et aux précautions nécessaires) pour les sujets **ne présentant pas** de déficit en G-6-PD lorsque les autres schémas sont soit inappropriés ou contre-indiqués (**A I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

c. Artémisinine et ses dérivés (qinghaosu) pour le traitement du paludisme pharmacorésistant

L'artémisinine (qinghaosu) est une lactone sesquiterpénique naturelle contenant un pont peroxyde qui n'a aucune parenté structurale avec quelque antipaludéen connu. Le qinghaosu, dérivé d'une plante cultivée appelée *Artemisia annua*, est offert sous plusieurs formes : la molécule mère artémisinine (préparations orales, parentérales et suppositoires) et trois dérivés semi-synthétiques, soit un hémisuccinate hydrosoluble (artésunate) pour administration parentérale ou orale et deux composés liposolubles (artéméther et arté-éther) pour injection intramusculaire. Dans l'organisme, toutes ces préparations sont transformées en un métabolite bioactif, la dihydroartémisinine. L'artésunate est un promédicament de la dihydroartémisinine; c'est pourquoi, de tous les dérivés examinés jusqu'ici, c'est celui qui agit le plus rapidement. Tous les composés ont un effet antiparasitaire chez les jeunes parasites de forme annulaire, ce qui a pour effet de réduire le nombre de parasites adultes qui peuvent obstruer les vaisseaux capillaires de l'hôte.

Toutes les préparations à base d'artémisinine ont été étudiées et utilisées à des fins thérapeutiques seulement. Leur emploi n'est recommandé **qu'à titre thérapeutique et non prophylactique.** Tous les composés d'artémisinine sont au moins aussi efficaces que la quinine dans le traitement du paludisme grave et compliqué. Le qinghaosu et ses dérivés permettent une élimination plus rapide des parasites (en moyenne, 32 % plus rapide) et de la fièvre (en moyenne, 17 % plus rapide) que tout autre antipaludéen. En dépit de leur action antiparasitaire accélérée, les composés de qinghaosu ne se sont pas révélés plus efficaces que la quinine pour ce qui est de réduire la mortalité.

Les dérivés de l'artémisinine agissent rapidement contre les souches de *P. falciparum* pharmacorésistantes, mais s'accompagnent de taux de recrudescence élevés (entre 10 % et 50 % environ), lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie pendant une période de moins de 5 jours. Récemment, des chercheurs ont étudié l'effet de traitements plus longs (7 jours) ainsi que l'association de dérivés du qinghaosu et de la méfloquine dans la prévention des recrudescences. Une synergie *in vitro* a été observée entre les dérivés de l'artémisinine, la méfloquine et la tétracycline. En Thaïlande, le traitement à base d'artésunate par voie orale (sur une période de 3 à 5 jours) associé à la méfloquine (entre 15 et 25 mg/kg) s'est révélé plus efficace que la méfloquine ou l'artésunate seul. Les associations médicamenteuses produisaient des taux de guérison > 90 % pour les infections à *P. falciparum* primaires ou recrudescentes.

Les dérivés de l'artémisinine ont été utilisés par plus d'un million de patients et sont bien tolérés. Jusqu'ici, on a dénombré deux cas de bloc cardiaque complet chez l'homme liés à leur usage, mais la plupart des études réalisées auprès de patients et

de volontaires n'ont révélé aucune toxicité cardiaque ou autre. Des lésions neurologiques au tronc cérébral ont été observées chez des rats, des chiens et des primates qui avaient reçu des doses répétées de dérivés de l'artémisinine. Jusqu'à présent, aucune atteinte neurologique clinique n'a été relevée chez des humains, mais la toxicité cumulative chez l'homme n'a pas encore fait l'objet d'études. L'innocuité des dérivés du qinghaosu durant la grossesse n'a pas non plus été établie. Étant donné leur courte demi-vie, l'artémisinine et ses dérivés ne devraient pas être utilisés à titre prophylactique.

L'artémisinine et ses dérivés sont maintenant offerts et de plus en plus utilisés en Asie du Sud-Est et en Afrique, mais ils ne sont pas homologués au Canada. L'association artésunate/méfloquine semble être le schéma thérapeutique le plus efficace contre le paludisme à *P. falciparum* multirésistant en Asie du Sud-Est. Cependant, la qualité des dérivés de l'artémisinine vendus dans les pays en développement est douteuse, car les bonnes pratiques de fabrication exigées en Amérique du Nord ne sont pas nécessairement appliquées dans ces pays. Bien qu'on dispose de données satisfaisantes attestant de l'innocuité des composés d'artémisinine, il reste à résoudre certaines questions concernant leur neurotoxicité cumulative.

Recommandations

i. Les composés d'artémisinine sont des médicaments de remplacement efficaces contre le paludisme multirésistant (compliqué et non compliqué). On ne dispose cependant pas de données toxicologiques ni de preuves suffisantes de la supériorité clinique de ces traitements par rapport aux traitements standard pour recommander systématiquement ces agents en traitement de première intention, en particulier dans le cas d'infections à *P. falciparum* contractées en Afrique (**A I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

ii. Les composés d'artémisinine ne devraient pas être utilisés à des fins prophylactiques (**C III – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

iii. On peut envisager d'utiliser des composés d'artémisinine dans le traitement du paludisme à *P. falciparum* grave, confirmé en laboratoire, contracté dans des régions où l'on sait que les souches sont multirésistantes OU dans le traitement du paludisme à *P. falciparum* qui ne répond pas aux schémas thérapeutiques standard. Dans ces cas, ces composés devraient être utilisés en association avec de la méfloquine ou de la tétracycline (**A I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

À l'heure actuelle, les dérivés de l'artémisinine ne sont pas vendus en Amérique du Nord ni en Europe.

d. Azithromycine pour la prévention du paludisme

L'azithromycine (Zithromax®) est un antibiotique de la famille des macrolides qui s'est révélé peu efficace dans la prévention du paludisme (**A II – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37). Jusqu'à présent, les études effectuées sont restreintes et semblent indiquer que l'azithromycine est moins efficace que la méfloquine ou la doxycycline. L'usage de ce médicament à des fins prophylactiques ne devrait être envisagé que dans des groupes très précis. Il est considéré comme étant sans danger chez la femme enceinte et chez l'enfant, et est vendu sous forme de suspension. Toutefois, étant donné les graves conséquences du paludisme sur la grossesse, l'utilisation de cet antipaludéen sous-optimal n'est pas recommandée de façon systématique. Si on utilise l'azithromycine, il doit être pris en doses quotidiennes (dose pour adultes d'une tablette par jour), à partir du jour précédant l'exposition, puis pendant toute la durée de l'exposition et les 4 semaines suivant le départ de la région impaludée.

Recommandations

On ne dispose pas de suffisamment de données pour recommander l'azithromycine comme antipaludéen de remplacement, sauf dans des cas où l'on ne peut se procurer d'autres médicaments plus efficaces et plus sûrs ou si ces derniers sont contre-indiqués. (**C I – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

e. Halofantrine pour le traitement du paludisme

L'halofantrine est un dérivé du méthanol de phénanthrène apparenté à la méfloquine et la quinine. Elle n'est offerte qu'en préparation orale, et l'accès à ce médicament est limité à cause de sa biodisponibilité variable. L'halofantrine n'est pas vendue au Canada, et elle a récemment été retirée du marché en raison de préoccupations quant à une éventuelle cardiotoxicité. Elle demeure très vendue dans les tropiques, mais **les voyageurs devraient être avertis des dangers qu'elle comporte**. L'Organisation mondiale de la santé a signalé des décès dus à une cardiotoxicité associée à l'utilisation de l'halofantrine et ne recommande plus le recours à ce médicament.

EN ATTENDANT DE MIEUX COMPRENDRE LA FRÉQUENCE ET LES DÉTERMINANTS DE LA CARDIOTOXICITÉ CLINIQUE DE L'HALOFANTRINE, ON UTILISERA DE PRÉFÉRENCE D'AUTRES MÉDICAMENTS, BIEN ÉTABLIS.

Recommandations

i. L'halofantrine **ne** doit **pas** être utilisée en auto-traitement (**D II – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

ii. L'halofantrine **n'est pas** indiquée pour le traitement du paludisme multirésistant (résistance simultanée à la méfloquine et à la chloroquine) ni pour le traitement des recrudescences (**D II – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

iii. Les voyageurs qui demandent des renseignements sur l'halofantrine ou qui risquent de se faire offrir ce médicament (p. ex., en Afrique de l'Ouest) devraient être informés de sa cardiotoxicité potentielle (**C III – recommandations fondées sur des preuves médicales** – voir l'annexe II, page 37).

f. Pyronaridine pour le traitement du paludisme

La pyronaridine est une benzonaphthyridine, synthétisée en Chine en 1970, qui est utilisée pour le traitement des infections à *P. vivax* et *P. falciparum* depuis plus de 20 ans. Ce médicament s'est révélé très efficace dans le traitement du paludisme à *P. falciparum* chez les enfants du Cameroun. Il entraîne cependant plus d'effets secondaires gastro-intestinaux que la chloroquine. On ne dispose pas de suffisamment de données à l'heure actuelle pour recommander l'usage de la pyronaridine dans le traitement du paludisme chez les voyageurs non immuns.

ANNEXE I†

Risque de paludisme par région géographique dans les pays où le paludisme est endémique

Pays	Régions présentant des risques à l'intérieur du pays	Schéma(s) recommandé(s)
Afghanistan	Toutes	Méfloquine
Afrique du Sud	Régions rurales (y compris les parcs animaliers) situées en basse altitude au nord, à l'est et à l'ouest du Transvaal et de la côte du Natal au nord du 28° de latitude sud	Méfloquine
Algérie	Très limités dans la région saharienne	Aucun
Angola	Toutes	Méfloquine
Arabie saoudite	Toutes les régions de la province occidentale. Aucun risque dans les hauts plateaux de la province d'Asir (à la frontière du Yémen) et les régions urbaines de Djeddah, de la Mecque, Médine et Taif.	Méfloquine
Argentine	*P. vivax* dans les régions rurales près des frontières de la Bolivie et du Paraguay	Chloroquine
Arménie	Risque limité aux régions près des frontières occidentales : Masis, Ararat et Artashat dans le district d'Ararat. Aucun risque dans les régions touristiques.	Chloroquine
Azerbaïdjan	Régions frontalières du sud et région de Khachmas dans le nord	Chloroquine
Bangladesh	Toutes, sauf la ville de Dhaka	Méfloquine
Belize	Régions rurales, y compris les centres de villégiature, les îles côtières et les réserves forestières, mais il n'y a aucun risque dans le district de Belize, au centre de la côte	Chloroquine
Bénin	Toutes	Méfloquine
Bhûtân	Régions rurales dans les districts limitrophes de l'Inde	Méfloquine
Birmanie : voir Myanmar		
Bolivie	Régions rurales seulement (< 2 500 mètres), sauf aucun risque dans le département d'Oruro et les provinces d'Ingavi, Los Andes, Omasuyos, Pacajes et le département du Potosi méridional et central	Méfloquine
Botswana	Région septentrionale (au nord du 21° de latitude sud) de novembre à juin	Méfloquine
Brésil	Risque dans les États d'Acre et de Rondonia, les territoires d'Amapa et Roraima et dans les régions rurales d'Amazonas, Maranahao, Mato Grosso, Para et Tocantins. Les quartiers périphériques de Manaus et Porto Velho présentent un risque. Nota : Aucun risque pour les voyageurs qui se rendent dans les régions côtières, de la corne jusqu'à la frontière de l'Uruguay et aux chutes d'Iguassu.	Méfloquine
Burkina-Faso	Toutes	Méfloquine
Burundi	Toutes	Méfloquine
Cambodge	Toutes, aucun risque à Phnom Penh et dans les régions autour de Tonlé-Sap. Il existe un risque de paludisme à Angkor Wat.	Méfloquine (doxycycline dans les régions frontalières occidentales)
Cameroun	Toutes	Méfloquine
Cap-Vert	Risque limité de septembre à novembre dans l'île de Sao Tiago	Aucun
Chine	Régions rurales seulement des provinces et régions autonomes d'Anhui, Hainan, Fujian, Guangdong, Guangxi, Guizhou, Hubei, Hunan, Jiangsu, Jiangxi, Shandong, Shanghai, Sichuan, Yunnan et Zhejiang. La transmission survient à des altitudes < 1 500 mètres de juillet à novembre au nord du 33°, de mai à décembre , entre le 33° nord et le 25° nord, et toute l'année en deçà du 25° nord. Nota : Les voyageurs qui visitent les villes ou qui suivent les itinéraires touristiques ruraux populaires ne courent généralement pas de risque et n'ont pas besoin de prophylaxie.	Chloroquine (méfloquine pour Hainan Island et les provinces du sud à la frontière du Myanmar, la République populaire démocratique du lao et le Viêt-nam)

† Adaptation de *CDC Health Information for International Travel 1999-2000* et *Voyages internationaux et santé 2000* de l'OMS.

Pays	Régions présentant des risques à l'intérieur du pays	Schéma(s) recommandé(s)
Colombie	De façon générale, les régions rurales seulement. Aucun risque à Bogotá et la région environnante.	Méfloquine
Comores	Toutes	Méfloquine
Congo	Toutes	Méfloquine
Corée (République populaire démocratique de) (nord)	Risque limité de paludisme à *P. vivax* dans certaines régions du sud.	Aucun
Corée (République populaire démocratique de) (sud)	Risque de transmission de *P. vivax* dans et le long de la zone démilitarisée, régions non visitées par les voyageurs. On ne recommande pas aux touristes de prendre des antipaludéens.	Aucun
Costa Rica	Régions rurales seulement (y compris les régions touristiques). Aucun risque dans les régions montagneuses du centre du pays. Risque limité dans les régions rurales des provinces d'Alajuela, Guanacaste, Limon, Heredia et Los Chiles.	Chloroquine
Côte-d'Ivoire	Toutes	Méfloquine
Djibouti	Toutes	Méfloquine
Égypte	Risque limité dans la région de Fayoum et, en partie, dans la région méridionale (Haute-Égypte). (Aucun risque dans les principales régions touristiques y compris lors des croisières).	Chloroquine
Émirats arabes unis	Risque dans les piémonts et les vallées des régions montagneuses des Émirats du nord. Aucun risque dans les villes de Dubaï, Sarjah, Ajman, Umm al-Qaïwain et l'Émirat d'Abu Dhabi.	Chloroquine
Équateur	Toutes les provinces longeant la frontière orientale et la côte du Pacifique : Canar, Cotopasi, El Oro, Esmeraldas, Guayas, Los Rios, Manabi, Morona-Santiago, Napo, Pastaza, Pinchincha, Sucumbios, Zamora, Chinchipe. (Aucun risque à Quito et la région environnante, les régions touristiques des hauts plateaux du centre, ou les îles Galapagos).	Méfloquine
Érythrée	Toutes, sauf à Asmara et aux altitudes de plus de 2 000 mètres	Méfloquine
Éthiopie	Toutes, sauf à Addis-Abeba et aux altitudes de plus de 2 000 mètres	Méfloquine
Gabon	Toutes	Méfloquine
Gambie	Toutes	Méfloquine
Ghana	Toutes	Méfloquine
Guatemala	Régions rurales seulement; aucun risque sur les hauts plateaux du centre (> 1 500 mètres)	Chloroquine
Guinée équatoriale	Toutes	Méfloquine
Guinée	Toutes	Méfloquine
Guinée-Bissau	Toutes	Méfloquine
Guyana	Risque élevé dans toutes les régions rurales intérieures, y compris celle de Rupununi, les régions du nord-ouest et celles qui longent la rivière Pomeroon. Le risque est faible à Georgetown et New Amsterdam.	Méfloquine
Guyane française	Toutes	Méfloquine
Haïti	Toutes	Chloroquine
Honduras	Risque élevé (prédominance de *P. vivax*) dans les régions rurales seulement	Chloroquine
Inde	Toutes les régions situées à une altitude inférieure à 2 000 mètres, y compris Delhi et Bombay, sauf dans certaines parties des États d'Himachal Pradesh, Jammu, Kasmir et Sikkim.	Méfloquine
Indonésie	En général, dans les régions rurales seulement. Cependant, le risque est élevé dans toutes les régions de l'Irian Jaya (partie occidentale de la Nouvelle-Guinée). Aucun risque dans les villes de Java et de Sumatra ou dans les centres de villégiature de Java ou de Bali. Nota : La transmission survient surtout dans les régions rurales non visitées par la plupart des touristes.	Méfloquine
Iran (République islamique d')	Risque limité, dans les régions rurales seulement (mars à novembre) dans les provinces de Sistan-Baluchestan, Kermany et Hormozgan, les parties méridionales de Fars, Kohgiluyeh-Boyar, Lorestan et Chahar Mahai-Bakhtiani et au nord du Khuzestan	Méfloquine
Iraq	Toutes les régions septentrionales (mai à novembre) : Duhok, Erbil, Basrah, Tamim, Ninawa et province de Sulaimaniya	Chloroquine
Kenya	Toutes les régions, y compris les parcs animaliers; risque faible dans la ville de Nairobi et aux altitudes de plus de 2 500 mètres	Méfloquine

Pays	Régions présentant des risques à l'intérieur du pays	Schéma(s) recommandé(s)
Laos (République populaire démocratique lao)	Toutes les régions, sauf la ville de Vieng-chan	Méfloquine
Libéria	Toutes	Méfloquine
Libye (Jamahiriya arabe lybienne)	Risque limité à deux foyers restreints au sud-ouest du pays, de février à août	Aucun
Madagascar	Toutes, le risque étant le plus élevé dans les régions côtières	Méfloquine
Malaisie	Régions rurales éloignées de la Malaisie péninsulaire et du Sarawak (nord-ouest de Bornéo). Aucun risque dans les régions urbaines ou côtières. Toutes les régions de l'État de Sabah (nord-est de Bornéo).	Méfloquine
Malawi	Toutes	Méfloquine
Mali	Toutes	Méfloquine
Maroc	Risque très limité (*P. vivax*) dans les régions rurales de certaines provinces	Aucun
Maurice (île)	Risque de transmission de *P. vivax* dans les régions rurales seulement. Aucun risque dans l'île Rodrigues.	Chloroquine
Mauritanie	Toutes les régions, sauf dans la partie septentrionale de Dakhlet-Nouadhibou et Tiris-Zemour. Au Inchiri et Adrar, risque de juillet à octobre.	Méfloquine
Mayotte	Toutes	Méfloquine
Mexique	Régions rurales, y compris les centres de villégiature des États de Campeche, Chiapas, Chihauhua, Durango, Guerrero, Hidalgo, Jalisio, Michoacan, Nayarit, Oaxaca, Quintana Roo, Sinaloa, Sonora et Veracrus.	Chloroquine
Mozambique	Toutes	Méfloquine
Myanmar (anc. Birmanie)	Régions rurales. Nota : Les voyageurs qui se rendent à Yangon (Rangoon) et à Mandalay ne sont pas exposés et n'ont pas besoin de prophylaxie.	Méfloquine (doxycyline aux frontières de la Thaïlande)
Namibie	Toutes les régions de l'Ovamboland et de la bande de Caprivi	Méfloquine
Népal	Régions rurales du district du Teraï et districts montagneux situés à moins de 1 200 mètres. Aucun risque à Kathmandu.	Méfloquine
Nicaragua	Régions rurales et à la périphérie des villes de Bluefields, Bonanza, Chinandega, Leon, Puerto Cabeza, Rosita et Siuna	Chloroquine
Niger	Toutes	Méfloquine
Nigeria	Toutes	Méfloquine
Nouvelles-Hébrides : (voir Vanuatu)		
Oman	Toutes	Méfloquine
Ouganda	Toutes	Méfloquine
Pakistan	Toutes les régions situées à moins de 2 000 mètres, y compris les villes	Méfloquine
Panama	Régions rurales au nord et à l'ouest du Canal. Régions rurales au sud et à l'est du Canal. Aucun risque dans la zone du Canal et dans la ville de Panama.	Chloroquine Méfloquine
Papouasie-Nouvelle-Guinée	Toutes	Méfloquine
Paraguay	En général, seulement les régions rurales en bordure du Brésil. Le *P. vivax* prédomine.	Chloroquine
Pérou	Régions rurales seulement. Nota : Aucun risque pour les voyageurs qui se rendent seulement à Lima et dans les environs, ainsi que dans les régions côtières au sud de Lima et dans les centres touristiques des hauts plateaux (Cuzco, Machu Picchu, lac Titicaca), qui n'ont donc pas besoin de prophylaxie.	Méfloquine le long des frontières du Brésil et de l'Équateur
Philippines	Régions rurales seulement. Aucun risque à Manille et dans les provinces du Bohol, Catanduanes et Cebu. Résistance à la chloroquine dans les régions rurales de Luzon, Basilian, Mindoro, Palawan, Mindanao et Sulu-Archipelago.	Chloroquine Méfloquine dans les régions où il y a une résistance à la chloroquine.
République centrafricaine	Toutes	Méfloquine
République Dominicaine	Toutes les régions rurales. Risque le plus élevé dans les régions limitrophes d'Haïti. Ceux qui visitent les centres de villégiature ne courent généralement aucun risque et n'ont besoin d'aucun agent prophylactique.	Chloroquine
Rwanda	Toutes	Méfloquine
Salomon (îles)	Toutes	Méfloquine

Pays	Régions présentant des risques à l'intérieur du pays	Schéma(s) recommandé(s)
Salvador	Régions rurales seulement	Chloroquine
Sao Tomé et Principe	Toutes	Méfloquine
Sénégal	Toutes	Méfloquine
Sierra Leone	Toutes	Méfloquine
Somalie	Toutes	Méfloquine
Soudan	Toutes	Méfloquine
Sri Lanka	Toutes les régions rurales. Aucun risque à Colombo, Kalutara, Nuwara Eliya.	Méfloquine
Suriname	Régions rurales seulement. Aucun risque dans le district de Paramaribo et les régions côtières au nord du 5° de latitude nord.	Méfloquine
Swaziland	Toutes les basses terres	Méfloquine
Syrie (République arabe syrienne)	Régions rurales seulement (mai à octobre) surtout le long de la frontière septentrionale. Aucun risque dans les districts de Damas, Deir-es-zor et Sweida.	Chloroquine
Tajikistan	Risque surtout dans les régions frontalières du sud (région de Khatlon); risque dans certaines régions centrales (Dushanbe), occidentales (Gorno Badakhshan) et septentrionales (Leninabad). On soupçonne qu'il existe une résistance à la chloroquine dans certaines régions.	Chloroquine
Tanzanie (République unie de)	Toutes	Méfloquine
Tchad	Toutes	Méfloquine
Thaïlande	Le risque de paludisme est présent à l'année longue dans les régions rurales, surtout boisées et montagneuses, du pays tout entier, mais surtout aux régions frontalières (non visitées par la plupart des voyageurs). Aucun risque dans les villes et les principaux centres de villégiature (soit Bangkok, Chiangmai, Pattaya. On a signalé de la résistance à la méfloquine dans les régions à la frontière du Myanmar et du Cambodge.	Doxycycline pour l'exposition nocturne dans les régions rurales à la frontière du Myanmar et du Cambodge.
Togo	Toutes	Méfloquine
Turquie	Régions de Cukurova/Amikova et Anatolie sud-orientale (avril à octobre). Aucun risque dans les principales régions touristiques de l'ouest et du sud-ouest.	Chloroquine
Vanuatu (anc. Nouvelles-Hébrides)	Toutes, sauf l'île de Futuna	Méfloquine
Venezuela	Régions rurales seulement, dans tous les États et territoires frontaliers et les États de Barinas, Merida et Portugesa	Méfloquine
Viêt-nam	Régions rurales seulement. Aucun risque dans le delta du fleuve Rouge et dans la plaine côtière au nord de Nha Trang.	Méfloquine
Yémen	Toutes, sauf à Aden et dans les régions aéroportuaires	Méfloquine
Zaïre (République démocratique du Congo)	Toutes	Méfloquine
Zambie	Toutes	Méfloquine
Zimbabwe	Toutes, sauf dans les villes de Harare et Bulawayo	Méfloquine

On considère qu'il n'y a pas de paludisme dans les pays n'apparaissant pas sur cette liste.

ANNEXE II

Fermeté et qualité des preuves – tableau récapitulatif*

Catégories relatives à la fermeté de chaque recommandation	
CATÉGORIE	**DÉFINITION**
A	Preuves suffisantes pour recommander l'utilisation.
B	Preuves acceptables pour recommander l'utilisation.
C	Preuves insuffisantes pour recommander ou déconseiller l'utilisation.
D	Preuves acceptables pour déconseiller l'utilisation.
E	Preuves suffisantes pour déconseiller l'utilisation.
Catégories relatives à la qualité des preuves sur lesquelles reposent les recommandations	
CLASSE	**DÉFINITION**
I	Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.
II	Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai clinique bien conçu, sans randomisation, d'études de cohortes ou d'études analytiques cas-témoins, réalisées de préférence dans plus d'un centre, à partir de plusieurs séries chronologiques, ou de résultats spectaculaires d'expériences non comparatives.
III	Opinions exprimées par des sommités dans le domaine et reposant sur l'expérience clinique, des études descriptives ou des rapports de comités d'experts.

* De : Macpherson DW. *Une approche de la médecine fondée sur les preuves*. RMTC 1994;20:145-47.

ANNEXE III

Liste de contrôle pour les personnes qui voyagent dans des régions impaludées

Nous présentons ici une liste de contrôle des principales questions à envisager lorsqu'on conseille des voyageurs. Les nombres qui figurent entre parenthèses renvoient aux pages du texte où ces questions sont traitées en détail.

a) Risque de paludisme (voir la section 2a, page 3, la section 4, page 15 et l'annexe I, page 33)

Il faut informer les voyageurs du risque de paludisme et de la présence de paludisme à *P. falciparum* pharmacorésistant dans les régions où ils se rendent. Les femmes enceintes et les adultes qui prévoient amener de jeunes enfants devraient s'interroger sur la nécessité du voyage.

b) Précautions individuelles contre les piqûres de moustiques (voir la section 2b, page 3)

Il importe d'informer les voyageurs sur les façons de se protéger contre les piqûres de moustiques.

c) Chimioprophylaxie (voir la section 3, page 6)

1. Il faut recommander aux voyageurs de commencer la chimioprophylaxie avant le voyage et de la poursuivre de façon ininterrompue pendant le séjour dans des régions impaludées ainsi que 4 semaines après avoir quitté ces régions (sauf dans le cas de Malarone et de la primaquine, qui doivent être pris pendant 1 semaine après le retour de ces régions).
2. Il faut interroger les voyageurs au sujet des allergies médicamenteuses et d'autres contre-indications à l'usage de certains médicaments.
3. Il faut indiquer aux voyageurs que les antipaludéens peuvent avoir des effets secondaires; si en présence de réactions graves, ils devraient consulter un médecin dans les plus brefs délais et cesser l'usage du médicament. De légères nausées, des vomissements temporaires ou une diarrhée ne devraient pas conduire à l'interruption de la chimioprophylaxie mais plutôt à la recherche d'un avis médical si les symptômes persistent.
4. Il faut expliquer aux voyageurs qu'ils peuvent contracter le paludisme même s'ils suivent une chimioprophylaxie.
5. Enfin, il faut faire savoir aux voyageurs qu'ils recevront peut-être des informations contradictoires concernant les antipaludéens une fois à l'étranger, mais qu'ils devraient continuer de prendre les médicaments qui leur ont été prescrits à moins qu'ils n'éprouvent des effets secondaires modérés à graves.

d) En cas de maladie (voir la section 7, page 22)

1. Il faut informer les voyageurs que les symptômes du paludisme peuvent être légers et qu'ils doivent soupçonner cette maladie en présence **d'une fièvre ou de symptômes grippaux** (fièvre inexpliquée).
2. Il faut leur expliquer que le paludisme peut être fatal s'il n'est pas traité à temps.
3. Il faut donc consulter rapidement un médecin si l'on soupçonne le paludisme; un prélèvement sanguin doit être effectué et examiné pour rechercher la présence des parasites qui causent le

paludisme, à une ou plusieurs reprises (si possible, les frottis sanguins doivent être ramenés au pays pour vérification).

4. Il faut rappeler aux voyageurs que l'auto-médication (si elle est prescrite) ne doit être mise en route que s'il est impossible d'obtenir des soins médicaux dans les 24 heures (voir la section 6, à la page xx) et qu'il importe de consulter le plus rapidement possible après l'auto-médication.
5. Il faut leur rappeler de continuer à suivre le schéma chimioprophylactique en cas de paludisme soupçonné ou démontré.

e) Hôtes spéciaux (voir la section 4, page 15)

Les femmes enceintes, les jeunes enfants et les personnes immunodéprimées doivent faire l'objet d'une attention spéciale en raison des effets potentiels du paludisme et de leur incapacité d'utiliser certains médicaments.

(Adaptation de *Voyages internationaux et santé*, Organisation mondiale de la Santé, Genève, 1999).

ANNEXE IV

Idées fausses à propos du paludisme et de la méfloquine

1. Mythe : Le paludisme n'est pas une infection grave chez les gens en santé.

Réalité : Le paludisme est une importante cause de décès partout au monde et la principale maladie infectieuse potentiellement fatale à laquelle les voyageurs canadiens sont exposés lorsqu'ils voyagent dans certaines régions du monde. Au cours des dernières années, on a observé chez les voyageurs canadiens une augmentation spectaculaire des cas de paludisme, qui se sont soldés par plusieurs décès.

2. Mythe : Tous les gens qui se rendent dans des pays en développement doivent suivre une prophylaxie antipaludéenne.

Réalité : Pour un grand nombre de destinations dans le tiers monde, le risque de paludisme est soit inexistant ou tellement faible qu'une prophylaxie n'est pas nécessaire. En outre, même s'ils se rendent dans des pays où il existe un risque connu de paludisme, certains voyageurs n'auront pas besoin de prophylaxie antipaludéenne parce que la maladie ne se transmet que dans certaines régions du pays (habituellement des régions rurales) et, dans certains cas, n'est que saisonnière. Par exemple, la plupart des gens qui ne voyagent que dans des centres urbains ou qui resteront dans des endroits de villégiature en Amérique centrale et en Amérique du Sud ou en Asie du Sud-Est n'ont pas besoin de suivre une prophylaxie antipaludéenne. Toutefois, TOUS les voyageurs (adultes et enfants) qui se rendent dans des régions où il existe un risque, même faible, de paludisme doivent recourir à des mesures de protection individuelle, comme l'utilisation d'insectifuges et de moustiquaires de lits imprégnées d'insecticide, pour éviter les piqûres de moustiques.

3. Mythe : On ne doit pas administrer de prophylaxie antipaludéenne aux femmes enceintes, aux bébés et aux enfants.

Réalité : Au contraire, les femmes enceintes, les bébés et les jeunes enfants sont particulièrement à risque de paludisme grave; s'ils doivent se rendre dans des régions à risque élevé, ils doivent suivre une prophylaxie antipaludéenne. Plusieurs schémas prophylactiques efficaces sont reconnus comme étant sans danger pour ces groupes.

4. Mythe : La plupart des gens qui prennent de la méfloquine éprouvent de graves effets secondaires.

Réalité : Pour les voyageurs qui se rendent dans des régions à haut risque, le risque de contracter le paludisme et de mourir est beaucoup plus élevé que le risque d'éprouver des effets secondaires sévères dus à la méfloquine. Plus de 11 millions de voyageurs ont utilisé de la méfloquine, et les réactions sévères (convulsions, psychose) à ce médicament sont rares (les taux signalés vont de 1 sur 10 000 à 1 sur 13 000). La grande majorité des utilisateurs de méfloquine (95 % à 99 %) ont soit aucun effet secondaire ou seulement des effets bénins et temporaires. Il peut arriver qu'un voyageur ait une réaction neurospsychologique bénigne mais pénible (p. ex., anxiété, sautes d'humeur) à la méfloquine (1 sur 250 à 500 utilisateurs) et qu'ils doivent changer de médicament. Ces réactions sont presque toujours réversibles. Le décès par paludisme ne l'est pas.

5. Mythe : On peut se procurer au Canada ou à l'étranger des médicaments plus sûrs que la méfloquine.

Réalité : Pour les régions à haut risque, la méfloquine est l'agent prophylactique le plus efficace. Les autres médicaments souvent offerts aux voyageurs qui vont en Afrique sont beaucoup moins efficaces (p. ex., la chloroquine, le proguanil [Paludrine®], l'amodiaquine, la pyriméthamine [Daraprim®], la pyriméthamine plus sulfadiazine [Fansidar®], la pyriméthamine plus dapsone [Maloprim®]) et ils sont souvent plus toxiques que la méfloquine. La doxycycline est un médicament de remplacement efficace mais elle peut avoir des effets secondaires gênants et elle doit être prise absolument tous les jours pour prévenir le paludisme.

6. Mythe : Si je suis une prophylaxie et que je contracte néanmoins le paludisme, il sera plus résistant au traitement.

Réalité : La prise d'antipaludéens à titre prophylactique (y compris la méfloquine) ne favorise pas le développement de parasites pharmacorésistants. En fait, une bonne prophylaxie réduit plutôt la résistance en atténuant la charge de la maladie.

7. Mythe : Le traitement prophylactique ne peut être pris sans danger que pendant une période restreinte.

Réalité : Il n'y a aucune restriction absolue sur la durée du traitement prophylactique antipaludéen, quel qu'il soit. Les effets secondaires marqués que peuvent causer les antipaludéens chez certaines personnes ne durent habituellement que quelques semaines. Bon nombre d'effets secondaires bénins s'atténueront avec le temps.

8. Mythe : Certains cas de paludisme ne peuvent être traités.

Réalité : Presque tous les cas de paludisme peuvent être complètement guéris si la maladie est diagnostiquée rapidement et bien traitée. Toutefois, un retard, même léger, dans le diagnostic peut rendre le traitement plus difficile et compromettre ses chances de succès.

9. Mythe : Une fois que vous avez contracté le paludisme, vous êtes infecté pour la vie.

Réalité : Un traitement et un suivi appropriés peuvent assurer une guérison complète du paludisme.

10. Mythe : Les personnes nées et élevées dans un pays impaludé sont immunes pour la vie.

Réalité : Au fil du temps, les personnes élevées dans des pays où le paludisme est endémique finissent par mourir de cette maladie ou deviennent partiellement immunes à l'égard de ses manifestations les plus graves. Toutefois, cette immunité est de courte durée une fois que le sujet a quitté la région impaludée.

Bien qu'il soit important de se protéger contre les piqûres de moustiques (par des vêtements appropriés, des moustiquaires de fenêtres et de lits, des insectifuges), il est essentiel de prendre des antipaludéens à des fins prophylactiques pour s'assurer d'une protection optimale dans la plupart des endroits. Toute personne qui a voyagé dans une région impaludée et chez qui une fièvre apparaît par la suite doit de toute urgence consulter un médecin (même si la fièvre n'apparaît que bien des mois après le retour au Canada).

Annexe V

Personnes-ressources – Centres d'excellence pour la lutte antipaludéenne

Les centres hospitaliers ci-dessous, qui sont situés dans diverses régions du pays, ont été désignés comme Centres d'excellence pour la lutte antipaludéenne. Chaque centre tiendra une réserve de quinine pour administration parentérale devant servir au traitement des cas sévères et pourra fournir des conseils pour le traitement de l'infection paludique.

Pour obtenir de la quinine pour usage parentéral, vous devez communiquer avec la pharmacie de votre région. Veuillez vous reporter au tableau 4 pour la posologie à suivre.

Le médecin désigné dans chacun des centres pourra répondre aux questions que vous pourriez avoir au sujet du traitement approprié.

En-dehors des heures normales, on doit communiquer avec le spécialiste des maladies infectieuses qui est de garde.

Coordonnateur du programme

Nom :	Dr Kevin C. Kain	Piri Babos, pharmacien
Adresse :	The Toronto General Hospital 200 Elizabeth St. ENG-224 Toronto (Ontario) M5G 2C4	The Toronto General Hospital Department of Pharmacy 200 Elizabeth St. ENG-260 Toronto (Ontario) M5G 2C4
N° de tél. :	(416) 340-3535	Tel: (416) 340-3462
N° de fax :	(416) 595-5826	
Courriel :	Kevin.Kain@uhn.on.ca	

Participants, par province

Colombie-Britannique

Nom :	Dr William Bowie	Fawziah Marra, pharmacienne
Adresse :	GF Strong Research Laboratory Vancouver General Hospital 452D-2733 Heather Street Vancouver (British Columbia) V5Z 3J5	Vancouver General Hospital Department of Pharmacy 855 W 12th Ave., Vancouver (British Columbia) V5Z 1M9
N° de tél. :	(604) 875-4147	(604) 875-4077
N° de fax :	(604) 875-4013	
Courriel :	bowie@interchange.ubc.ca	fawziah@interchange.ubc.ca

Alberta

Nom :	**Dr Stan Houston**	**Amy Law, pharmacienne**
Adresse :	Division of Infectious Diseases University of Alberta Hospital 8440-112th Street **Edmonton (Alberta)** T6G 2R7	University of Alberta Hospital Pharmacy 8440-112th Street **Edmonton (Alberta)** T6G 2R7
No de tél. :	(780) 407- 8035	(780) 407-1586
No de fax :	(780) 407- 6990	
Courriel :	shouston@gpu.srv.ualberta.ca	

Nom :	**Dr H. Dele Davies**	**Dominique Van's Chigndel, pharmacienne**
Adresse :	Division of Infectious Diseases Alberta Children's Hospital 1820 Richmond Road SW **Calgary (Alberta)** T2T 5C7	Alberta Children's Hospital Pharmacy 1820 Richmond Road SW **Calgary (Alberta)** T2T 5C7
No de tél. :	(403) 229-7211	(403) 229-7211
No de fax :	(403) 541-7508	
Courriel :	dele.davies@crha-health.ab.ca	

Saskatchewan

Nom :	**Dre Karen McClean**	**Janet Harding, pharmacienne**
Adresse :	Division des maladies infectieuses Royal University Hospital 103 Hospital Drive **Saskatoon (Saskatchewan)** S7N 0W8	The Royal University Hospital Pharmacy 103 Hospital Drive **Saskatoon (Saskatchewan)** S7N 0W8
No de tél. :	(306) 655-1000	(306) 655-2264
No de fax :	(306) 975-0383	
Courriel :	karen.mcclean@usask.ca	

Manitoba

Nom :	**Dr Pierre Plourde**	**Anita Richard, pharmacienne**
Adresse :	Hôpital de Saint-Boniface Salle C 5124 **Winnipeg (Manitoba)** R2H 2A6	Pharmacie de l'hôpital général de Saint-Boniface 409, avenue Taché **Winnipeg (Manitoba)** R2H 2A6
No de tél. :	(204) 237-2927	(204) 237-2161
No de fax :	(204) 233-7125	
Courriel :	plourde@cc.umanitoba.ca	

Ontario

Nom :	Dr Kevin C. Kain	Piri Babos, pharmacien
Adresse :	The Toronto General Hospital 200 Elizabeth St. ENG-224 **Toronto (Ontario)** M5G 2C4	The Toronto General Hospital Department of Pharmacy 200 Elizabeth St. ENG-260 **Toronto (Ontario)** M5G 2C4
N° de tél. :	(416) 340-3535	Tel: (416) 340-3462
N° de fax :	(416) 595-5826	
Courriel :	Kevin.Kain@uhn.on.ca	

Nom :	Dre Anne E. McCarthy	Mike Tierney, pharmacien
Adresse :	Division des maladies infectieuses Professeur adjoint Université d'Ottawa Hôpital d'Ottawa (Campus général) 501, chemin Smyth **Ottawa (Ontario)** K1H 8L6	Pharmacie de l'Hôpital d'Ottawa 501, chemin Smyth **Ottawa (Ontario)** K1H 8L6
N° de tél. :	(613) 737-8184	(613) 737-8342
N° de fax :	(613) 737-8682	
Courriel :	amccarthy@ogh.on.ca	

Nom :	Dr Doug MacPherson	Giti Sobhi, pharmacien
Adresse :	St. Joseph's Regional Laboratory 50 Charlton Avenue East **Hamilton (Ontario)** L8N 4A6	McMaster University Pharmacy 1200 Main Street W **Hamilton (Ontario)** L8S 4J9
N° de tél. :	(905) 522-1155 Ext. 4011	(905) 521-2100 ext. 73447
N° de fax :	(905) 521-6090	
Courriel :	dmacpher@fhs.csu.mcmaster.ca	sobhi@ihis.cmh.on.ca

Québec

Nom :	Dre Louise Côté	Luc Bergeron, pharmacien
Adresse :	Centre hospitalier universitaire de Québec Microbiologie et maladies infectieuses Pavillon CHUL 2705, boul. Laurier, S-210 **Sainte-Foy (Québec)** G1V 4G2	Service de pharmacie Centre hospitalier universitaire de Québec Pavillon CHUL 2705, boul. Laurier, S-210 **Sainte-Foy (Québec)** G1V 4G2
N° de tél. :	(418) 656- 4141 poste : 7882	
N° de fax :	(418) 654-2147	(418) 656- 4141 poste 7916
Courriel :	micro.pchul@chuq.ulaval.qc.ca	luc.bergeron@chuq.qc.ca

Nom :	**Dr Brian Ward**	**Denise Kalyvas, pharmacienne**
Adresse :	Hôpital général de Montréal 1650, av. Cedar Salle D7-153 **Montréal (Québec)** H3G 1A4	Pharmacie de l'Hôpital général de Montréal 1650, av. Cedar Salle C1-200 **Montréal (Québec)** H3G 1A4
N° de tél. :	(514) 921-6953	(514) 937-6011 ext. 4933
N° de fax :	(514) 934-8347	
Courriel :	cybj@musica.mcgill.ca	

Nouvelle-Écosse

Nom :	**Dr David Haldane**	**Bonnie Salsman, pharmacienne**
Adresse :	Microbiology Laboratory Mackenzie Building VG Site, QE II HSC 5788 University Ave, **Halifax (Nouvelle-Écosse)** B1H 1V8	Pharmacy Department HI Site, QE II HSC Summer St. **Halifax (Nouvelle-Écosse)** B3H 2Y9
N° de tél. :	(902) 473-6624	(902) 473-6575
N° de fax :	(902) 473-4432	
Courriel :	plmdjh@qe2-hsc.ns.ca	

Terre-Neuve

Nom :	**Dr Chan Nguyen**	**Andrea Woodland, pharmacienne**
Adresse :	Division of Infectious Diseases General Hospital The Health Care Corporation 300 Prince Philip Drive **St. John's (Terre-Neuve)** A1B 3V6	Dept. of Pharmacy Health Science Centre 300 Prince Philip Drive **St. John's (Terre-Neuve)** A1B 3V6
N° de tél. :	(709) 737- 5163 or 4215	(709) 737- 6455
N° de fax :	(709) 737-4298	
Courriel :	cnguyen@morgan.ucs.mun.ca	