RMTC
Relevé des maladies transmissibles au Canada
ISSN 1188-4169
Volume : 35S1 juillet 2009

Supplément

Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du Paludisme (Malaria) chez les voyageurs internationaux

2009

Agence de la santé publique du Canada
Public Health Agency of Canada
Canada

Citation suggérée : Agence de santé publique du Canada. *Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du Paludisme (Malaria) chez les voyageurs internationaux*. RMTC 2008;34S3:1-49.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à http://www.phac-aspc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc

© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, représentée par le Ministre de la Santé, 2009

Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du Paludisme (Malaria) chez les voyageurs internationaux 2009

Préface

Les recommandations suivantes ont été élaborées par le sous-comité du paludisme du CCMTMV à l'intention des professionnels de la santé. Elles leur permettront d'aider les voyageurs à prévenir le paludisme symptomatique et à réduire le risque d'accès palustre grave ou fatal.

Le CCMTMV remercie sincèrement le Dr. J.D. MacLean pour avoir contribué à l'élaboration de la *Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (malaria) chez les voyageurs internationaux*.

CCMTMV Membres

Membres : Dr P.J. Plourde (président); Dr A. McCarthy; Dr S. Houston; Dr S. Kuhn; Dr K.L. McClean; Dr C. Beallor; Mme A. Henteleff;;

Représentants d'office : Dr J. Given (Workplace Health and Public Safety Programme,Santé Canada); Dr R. Weinman (International Health Bureau, Santé Canada); Dr F. Hindieh (Direction des produits biologiques st des thérapies génétiques, Santé Canada); Dr P. McDonald (Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada); Dr M. Tepper (Ministère de la Défense nationale); Dr P. Charlebois (Ministère de la Défense nationale); Dr A. Duggan (Ministère de la Citoyenneté et de l'Immigration); Dr J.P. Legault (Gendarmerie royal du Canada) Dr N. Marano (Centers for Disease Control and Prevention); Dr P. Arguin (Centers for Disease Control and Prevention)

Représentants de liaison : Dr C. Greenaway (Société canadienne des maladies infectieuses); Mrs A. Hanrahan (Comité consultatif national sur l'immigration); Dr C. Hui (Société canadienne de pédiatrie); Dr P. Teitelbaum (Société canadienne de santé internationale); Dr Anita Pozgay (Association canadienne des médecins d'urgence)

Membre émerité : Dr C.W.L. Jeanes.

Consultant : Dr S. Schofield

Membres du sous-comité du paludisme
Dr A.E. McCarthy (Chair); Dr P.J. Plourde; Dr S. Kuhn; Dr P. McDonald; Dr K. McLean; Dr S. Houston; Dr M. Tepper

Préambule

Le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) des conseils courants et à jour de nature médicale, scientifique et de santé publique concernant les maladies tropicales infectieuses et les risques pour la santé associés aux voyages internationaux.

L'ASPC reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans cette déclaration reposent sur la pratique médicale et les connaissances scientifiques les plus récentes et les diffuse dans le but d'informer les voyageurs ainsi que les professionnels de la santé qui sont appelés à leur prodiguer des soins.

Les personnes qui administrent ou utilisent des médicaments, des vaccins ou d'autres produits devraient bien connaître la monographie du produit ainsi que toute autre norme ou instruction approuvée concernant leur usage. Les recommandations relatives à l'usage des produits et les autres renseignements présentés ici peuvent différer de ceux qui figurent dans la monographie ou toute autre norme ou instruction approuvée pertinente établie par les fabricants autorisés. Rappelons que les fabricants font approuver leurs produits et démontrent leur innocuité et leur efficacité uniquement lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie ou à toute autre norme ou instruction approuvée semblable

Table des Matières

1. INTRODUCTION **1**

2. PRÉVENTION - ÉVALUATION DU RISQUE **3**

Risque de contracter le paludisme 3

Évaluation de l'exposition 4

Évaluation de l'hôte 5

3. PRÉVENTION - ÉDUCATION DU VOYAGEUR CONCERNANT LE PALUDISME **6**

Modification du comportement et éducation du voyageur 6

Améliorer l'observance de la chimioprophylaxie antipaludique et des mesures de protection individuelle 6

Diagnostic précoce et traitement 6

Insectifuges et vêtements 7

Moustiquaires de lit imprégnées d'insecticides 8

4. PRÉVENTION - RÉGIMES CHIMIOPROPHYLACTIQUES **10**

Choix des antipaludéens pour chaque voyageur 10

Choix des antipaludéens selon la région 10

Zones urbaines et rurales 10

Zones rurales 10

Régions où les souches sont sensibles à la chloroquine 12

Régions où les souches sont résistantes à la chloroquine 12

Régions où les souches sont résistantes à la chloroquine et à la méfloquine 12

Prophylaxie finale par la primaquine pour la prévention des rechutes du paludisme à *P. vivax* et à *P. ovale* 13

Différences dans la conduite de la chimioprophylaxie du paludisme dans d'autres pays ou organisations 13

Administration simultanée d'antipaludéens et de vaccins 14

5. PRÉVENTION CHEZ CERTAINS HÔTES **16**

Prévention du paludisme chez les enfants 16

Prévention du paludisme chez les femmes enceintes 17

Prophylaxie chez les femmes qui allaitent 19

Prévention chez les personnes qui voyagent ou séjournent longtemps à l'étranger 19

Événements indésirables 19

Méthode actuelle de prévention du paludisme chez les expatriés 20

Appui à l'égard des lignes directrices établies 20

Moustiquaires de lit imprégnées d'insecticide 21

Tests de diagnostic rapide (TDR) 21

Médicaments de contrefaçon 21

Prophylaxie finale 22

Prévention chez les voyageurs souffrant d'autres maladies 22

Sujets immunodéprimés 22
Autres affections 23

6. DIAGNOSTIC DU PALUDISME 25

Tests de diagnostic rapide 25
Amplification par la polymérase (PCR) 26

7. TRAITEMENT DU PALUDISME 28

Principes généraux de la prise en charge 29
Prise en charge du paludisme à *P. falciparum* 29
Paludisme grave 29
Paludisme à P. falciparum non compliqué 32
Prise en charge du paludisme dû à des espèces autres que *P. falciparum* (*P. vivax, P. ovale, P. malariae*) 32
Prise en charge du paludisme lorsque les résultats de laboratoire ou le traitement ne sont pas rapidement accessibles 33
Traitement par la primaquine 33
Auto-traitement en cas de paludisme présumé 34

8. MÉDICAMENTS POUR LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DU PALUDISME 36

Artémisine et ses dérivés 37
Atovaquone-proguanil (Malarone®) 39
Chloroquine (ou hydroxychloroquine) 41
Clindamycine 42
Doxycycline 42
Méfloquine 43
Primaquine 45
Quinine et quinidine 47
Autres médicaments non accessibles ou non couramment recommandés 47

Liste des Annexes

ANNEXE I : Risque de paludisme par région dans les pays où le paludisme est endémique 55

ANNEXE II : Aide-mémoire pour conseiller les voyageurs qui se rendent dans des régions impaludées 62

ANNEXE III : Foire aux questions (FAQ) au sujet du paludisme 65

ANNEXE IV : Fermeté et qualité des preuves 68

ANNEXE V : Réseau canadien sur le paludisme : Accès aux préparations parentérales d'artésunate ou de quinine 69

1. Introduction

Le paludisme est une infection courante et grave causée par cinq espèces du genre *Plasmodium : P. falciparum, P. vivax, P. ovale, P. malariae* et *P. knowlesi.* Les infections à P. falciparum sont associées aux taux de mortalité les plus élevés, et les infections à *P. vivax* et à *P. ovale* ont des stades hépatiques quiescents qui peuvent entraîner des rechutes ultérieures. *P. knowlesi* est une espèce de plasmodies de plus en plus signalée en Asie du Sud-Est et se démarque par le fait que les primates en sont le réservoir[1, 2]. Tous les types de paludisme sont transmis par les piqûres de moustiques anophèles femelles infectés. Il est rare que la transmission se fasse par voie sanguine[3], par l'échange d'aiguilles contaminées ou verticalement de la mère au fœtus[4].

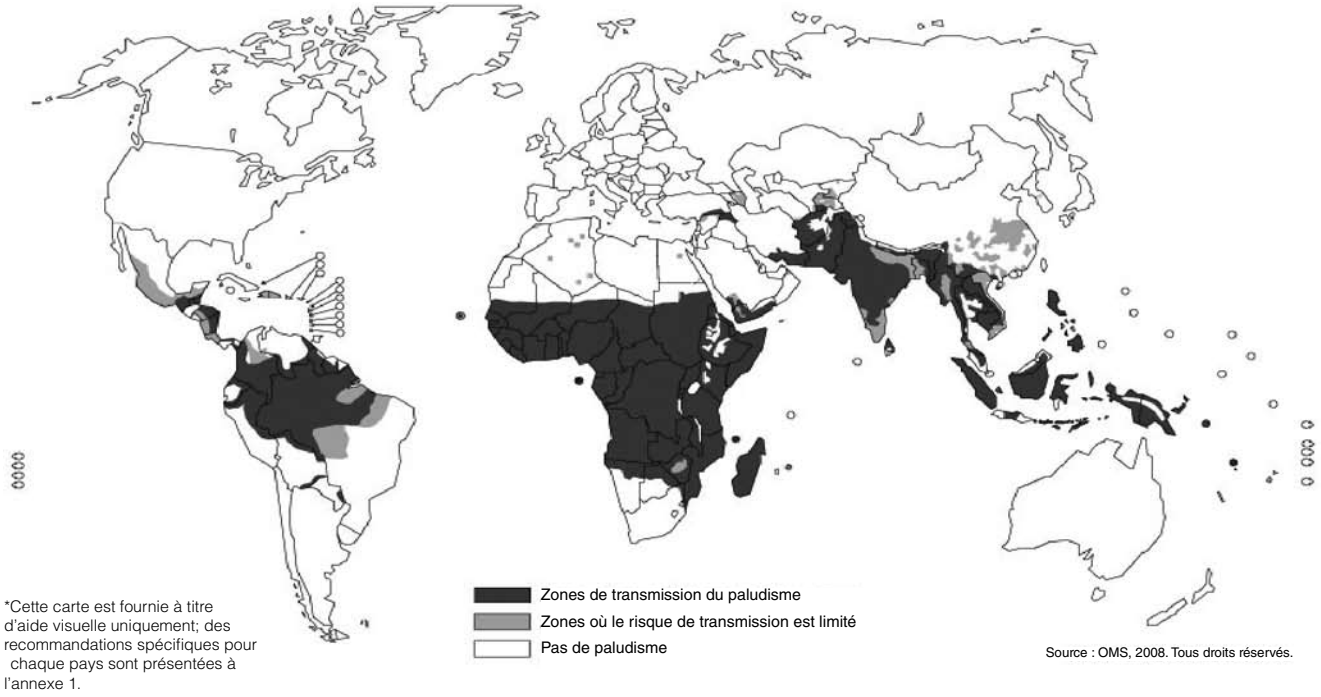
La maladie se caractérise par de la fièvre et des symptômes semblables à ceux de la grippe, notamment des myalgies, des céphalées, des douleurs abdominales et un malaise. Des raideurs et des frissons sont souvent observés. Il arrive fréquemment que les fièvres tierces classiques ou d'autres fièvres périodiques soient absentes. Les décès dus au paludisme sont souvent attribuables aux retards dans le diagnostic et le traitement de l'infection[5, 6].

La résistance de *P. falciparum* à la chloroquine est répandue, ce qui complique la prévention et le traitement du paludisme. Des souches de parasites pharmacorésistants sont maintenant courantes dans plusieurs régions du monde.

> *Les symptômes du paludisme ne sont pas spécifiques, et le diagnostic ne peut être affirmé sans examen microscopique de frottis sanguin, ni sans test de détection des antigènes (test de diagnostic rapide).*

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 3,2 milliards de personnes vivant dans 107 pays et territoires couraient en 2005 un risque de paludisme, ce qui s'est soldé par environ 500 millions de cas et 1 à 3 millions de décès[7]. Approximativement 60 % des cas de paludisme surviennent en Afrique, 40 % en Asie et moins de 5 % dans les Amériques. Pour le paludisme à *P. falciparum* en particulier, la distribution estimative par région est la suivante : 74 % en Afrique, 25 % en Asie et 1 % dans les Amériques[5]. Selon les estimations, chaque année, 1 million de Canadiens voyagent dans des régions qui peuvent comporter un risque de paludisme; de 350 à 1 000 cas et 1 ou 2 décès sont répertoriés annuellement[6, 8, 9], mais de 30 % à 50 % des cas ne seraient pas déclarés[10]. La plupart des cas importés au Canada d'infection à *P. falciparum* proviennent de l'Afrique subsaharienne, tandis que la majorité des cas d'infection à *P. vivax* proviennent du sous-continent Indien[11].

Figure 1. Carte des zones impaludées*



*Cette carte est fournie à titre d'aide visuelle uniquement; des recommandations spécifiques pour chaque pays sont présentées à l'annexe 1.

Le Réseau canadien sur le paludisme (RCP), en collaboration avec l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) et le Programme d'accès spécial de Santé Canada, maintient des stocks d'artésunate et de quinine injectables dans de grands centres médicaux aux quatre coins du pays pour assurer un accès rapide à un traitement efficace contre des formes graves de paludisme. Entre juin 2001 et mars 2007, 88 cas de paludisme grave ou compliqué (dont 33 % chez des enfants) ont été signalés au RCP, soit 14,3 cas en moyenne par année. La plupart (56 ou 64 %) étaient nés dans un pays impaludé. Des données sur la chimioprophylaxie ont été consignées sur 83 cas; seulement 23 (28 %) ont déclaré avoir suivi un tel traitement, et dans moins de 10 % seulement de ces cas, la prophylaxie était adéquate. Des retards sont survenus dans la prise en charge du paludisme; seulement 20 % ont consulté dans les 24 heures suivant l'apparition de symptômes, et 37 % ont attendu plus de 3 jours avant de solliciter une assistance médicale. Le diagnostic a été retardé de plus de 24 heures chez 26 % des cas, et le délai avant l'obtention d'un traitement a dépassé 24 heures chez 14 patients (18 %)[12].

La quasi-totalité des décès dus au paludisme chez les voyageurs sont attribuables à *P. falciparum*. Le taux global de létalité du paludisme à *P. falciparum* varie de 1 % à 5 % environ et grimpe à 20 % chez les sujets atteints de paludisme grave, même lorsque la maladie est traitée dans une unité de soins intensifs[13]. La progression de l'infection asymptomatique à l'accès palustre grave et compliqué peut être fulgurante; le décès peut survenir en l'espace de 36 à 48 heures. Les facteurs déterminants pour la survie des patients sont un diagnostic précoce et un traitement approprié. La plupart des infections et des décès attribuables au paludisme sont évitables.

2. Prévention - évaluation du risque

Les éléments de la prévention du paludisme sont souvent décrits comme l'ABCD du paludisme. Tous les voyageurs qui se rendent dans des régions impaludées devraient :

a) être au courant du risque d'infection palustre (décrit dans le présent chapitre),

b) connaître la meilleure façon de se protéger contre les piqûres de moustiques (chapitre 3),

c) suivre une chimioprophylaxie appropriée (chapitre 3)

d) être conscients de la nécessité d'obtenir rapidement un diagnostic et un traitement en cas d'accès fébrile (chapitres 3, 6).

Annexe II : Aide-mémoire pour conseiller les voyageurs qui se rendent dans les régions impaludées.

Risque de contracter le paludisme

On peut contracter le paludisme dans les régions 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; certaines 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 est tirée des évaluations effectuées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis et l'International Association for Medical Assistance to Travellers (IAMAT); elle fait autorité lorsque vient le temps de prendre des décisions relatives aux voyageurs et au paludisme. Il convient de noter, cependant, que bien des facteurs, comme la différence entre les régions au chapitre des taux de déclaration et de la surveillance, peuvent influer considérablement sur la fiabilité de ces données. En outre, une variabilité importante est possible à l'intérieur des zones géographiques définies à l'annexe I.

Le paludisme se transmet principalement entre le coucher du soleil et l'aube, ce qui correspond aux heures où l'anophèle femelle pique. Le risque de transmission est plus élevé dans les régions rurales et il varie selon les saisons dans de nombreux endroits, étant souvent plus grand durant la saison des pluies. La transmission diminue avec l'altitude et peut être absente dans les zones montagneuses (p. ex. en général au dessus de 2 000 m [6 500 pieds]) et est pratiquement non existante à plus de 2 500 m (8 000 pieds) (voir l'annexe I pour des renseignements sur le risque de paludisme et l'altitude dans chaque pays).

Les voyageurs qui se rendent dans les régions urbaines et touristiques de l'Asie du Sud Est, de l'Amérique centrale et de l'Amérique du Sud s'exposent à 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 Papouasie [Irian Jaya]) s'exposent à un risque important. Bien que le risque soit difficile à mesurer et à surveiller, des études rétrospectives portant sur un grand nombre de voyageurs ont permis d'estimer approximativement le risque de paludisme durant un séjour d'un mois sans chimioprophylaxie[14, 15, 16]:

- Océanie (PNG, Papouasie [Irian Jaya], îles Salomon et Vanuatu) 1:20;

  Afrique subsaharienne 1:50;

  Sous-continent indien 1:500;

  Asie du Sud Est 1:500;

  Amérique du Sud 1:2 500;

  Amérique centrale et Antilles 1:10 000.

Comme on le voit, les régions où le risque de paludisme est le plus élevé sont l'Océanie, l'Afrique et, dans une moindre mesure, le sous continent indien, où les risques relatifs de contracter le paludisme en voyage sont 50 à 200 fois plus élevés que dans les zones à faible risque de paludisme[16].

Au cours de la dernière décennie, le paludisme pharmacorésistant n'a cessé de se propager. On a également assisté à l'émergence ou à la réémergence de l'infection, en particulier par *P. falciparum*, dans certaines zones géographiques. Par exemple, de vastes éclosions de paludisme sont survenues sur le sous continent indien, où une proportion de plus en plus importante de cas sont dus à des souches pharmacorésistantes de *P. falciparum*. Ces dernières années, des touristes ont contracté le paludisme dans des centres touristiques situés dans certaines régions de la République dominicaine[17], de l'île de Great Exuma aux Bahamas[18], et de la Jamaïque[19], où la transmission de paludisme était auparavant inexistante; ils ont contracté l'infection par l'entremise de personnes infectées qui avaient émigré d'une zone impaludée (Haïti). Bien qu'on ait réussi à contenir ces éclosions, celles-ci montrent que le paludisme peut rapidement apparaître ou refaire surface dans des régions antérieurement non touchées. Les professionnels de la santé qui dispensent des conseils aux voyageurs devraient donc surveiller continuellement les avis aux voyageurs et les alertes concernant le paludisme.

Évaluation de l'exposition

Il faut examiner soigneusement l'itinéraire pour voir si des régions à l'intérieur du pays de destination sont des zones connues de transmission du paludisme, afin de déterminer le risque auquel s'exposent les voyageurs. Au nombre des facteurs à considérer pour déterminer le risque d'exposition figurent :

- le niveau d'endémicité dans la ou les zones visitées;
- la présence de *Plasmodium falciparum*;
- la durée d'exposition;
- les séjours en milieu rural, périurbain et urbain;
- la saison (saison de pluie P. opP. à saison sèche);
- l'exposition durant la nuit;
- l'accessibilité et la probabilité d'utilisation d'autres interventions, p. ex. des mesures de protection individuelle.

Le CCMTMV estime que le risque de contracter le paludisme est minime dans les centres urbains de l'Asie du Sud Est et de l'Amérique centrale et de l'Amérique du Sud. Lorsqu'on recommande des mesures de prévention contre le paludisme aux Canadiens qui comptent visiter ces régions où le risque de transmission du paludisme est faible, il convient de soupeser le risque estimatif d'acquisition du paludisme, les facteurs de risque énumérés ci dessus et les risques potentiels associés à la chimioprophylaxie du paludisme. Il faut se servir de son jugement clinique et tenir compte des particularités de chaque cas. Il incombe aux professionnels de la santé qui dispensent de conseils aux voyageurs de surveiller les avis aux voyageurs et les alertes (affichés sur les sites Web de l'ASPC et des CDC) pour demeurer au fait des risques de paludisme dans certaines destinations, car le risque peut évoluer rapidement même dans des régions normalement considérées comme à faible risque. Peu importe les régimes chimioprophylactiques employés, le CCMTMV recommande l'utilisation de mesures de protection individuelle. Le lecteur est prié de se reporter à la « Déclaration relative aux mesures de protection individuelle pour prévenir les piqûres ou morsures d'arthropodes » du CCMTMV (**http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/05vol31/asc-dcc-4/index_f.html**).

La distribution de la pharmacorésistance (voir l'annexe I) fait également partie de l'évaluation de l'exposition. Le paludisme à *P. falciparum* chloroquinorésistant est répandu dans toutes les zones impaludées du monde, sauf au Mexique, dans les Antilles, en Amérique centrale (à l'ouest du canal de Panama) et dans certaines parties du Moyen Orient (y compris l'Égypte)[5, 20]. La présence du paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine ET à la méfloquine a été confirmée dans les régions frontalières de la Thaïlande et du Cambodge et celles de la Thaïlande et du Myanmar (Birmanie), de même que dans les provinces occidentales du Cambodge, les États de l'Est de la Birmanie (Myanmar), à la frontière de la Birmanie et de la Chine, le long des frontières du Laos et de la Birmanie et dans le Sud du Vietnam[20].

Évaluation de l'hôte

Il faut prendre en considération les facteurs liés à la santé du voyageur (p. ex. âge, grossesse, médication actuelle et maladies chroniques telles que l'infection à VIH) pour évaluer le risque d'accès palustre grave et choisir un agent prophylactique approprié (voir le chapitre 4)[21].

Il faut également informer les voyageurs qu'il peut être difficile d'obtenir un diagnostic fiable du paludisme et d'avoir accès aux différentes possibilités de traitement dans bon nombre des destinations visitées[22]. L'auto diagnostic du paludisme sur la foi des seuls symptômes, sans diagnostic en laboratoire, laisse à désirer. Certains voyageurs qui se rendent dans des régions éloignées peuvent cependant ne pas avoir d'autre choix que d'avoir recours à l'auto diagnostic et à l'auto traitement (voir le chapitre 7).

Pour évaluer le risque individuel, il faut se poser les questions suivantes :

Évaluation de l'exposition

i. Le voyageur risque t il d'être exposé au paludisme?

ii. Se rendra t il dans une zone où circulent des souches pharmacorésistantes de P. falciparum*?*

Évaluation de l'hôte

iii. Le voyageur court il un risque accru d'accès palustre grave (p. ex. jeune enfant, sujet asplénique, infecté par le VIH, femme enceinte)?

iv. L'usage d'un antipaludéen particulier est il contre indiqué chez ce voyageur?

v. Le voyageur aura t il accès à des soins médicaux immédiats (y compris des frottis sanguins préparés avec du matériel stérile et interprétés correctement) s'il éprouve des symptômes de paludisme?

Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves	***Catégorie MFP***
Les voyageurs devraient recevoir l'avis d'un spécialiste concernant les risques de paludisme et les stratégies d'évitement[15].	**B III**
La chimioprophylaxie du paludisme est très efficace et est recommandée aux voyageurs qui se rendent dans des régions impaludées[20].	**A I**
Une évaluation du risque de paludisme (niveau d'endémicité, durée d'exposition, mesures de protection individuelle) est essentielle pour éduquer les voyageurs[15, 16].	**B II**
Une évaluation de la santé du voyageur doit être effectuée en priorité pour déterminer le risque de paludisme[21].	**B II**
Une évaluation de la qualité et de l'accessibilité des installations médicales et de laboratoire doit être effectuée avant que des conseils ne soient dispensés au patient concernant le risque de paludisme[23].	**B II**

3. Prévention- éducation des voyageurs concernant le Paludisme

Modification du comportement et éducation du voyageur

Améliorer l'observance de la chimioprophylaxie antipaludique et des mesures de protection individuelle

L'observance des régimes prophylactiques contre le paludisme et l'utilisation de mesures de protection individuelle sont des moyens essentiel de prévenir la maladie. La plupart des décès dus au paludisme chez les voyageurs canadiens ont été enregistrés chez ceux qui n'avaient pas pris leurs antipaludéens ou avaient pris des médicaments inefficaces non recommandés par le CCMTMV[6, 8, 24].

Malheureusement, les données montrent que de 30 % à 55 % des voyageurs ne respectent pas les recommandations en matière de prévention du paludisme[25, 26, 27, 28, 29]. Des cas de non observance ont également été signalés chez des médecins en voyage, moins de la moitié des médecins généralistes en exercice au R. U. qui avaient séjourné dans le Sud de l'Asie ont déclaré s'être pleinement conformés aux pratiques de prévention du paludisme[28]. La non observance de la chimioprophylaxie antipaludique est répandue chez les grands randonneurs, les immigrants qui retournent dans leur pays d'origine pour rendre visite à des amis et parents, les voyageurs qui sont partis pour longtemps (plus d'un mois), les utilisateurs irréguliers de mesures de protection individuelle contre les insectes, les voyageurs de moins de 40 ans et ceux qui doivent prendre des doses quotidiennes[25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32].

Les raisons invoquées à l'appui de la non observance sont variées; citons notamment la fausse croyance que le pays de destination est exempt de paludisme, la crainte ou l'expérience passée d'effets secondaires du médicament, les fausses croyances en une immunité durable contre le paludisme qui aurait été acquise à la suite d'infections antérieures, le coût des médicaments, la confusion semée par d'autres recommandations, un oubli, ou le peu d'intérêt à prendre des antipaludéens, sans qu'on ne mentionne une raison précise[25, 26, 27, 29, 30, 31, 32].

Aucune donnée n'a été publiée sur les façons d'améliorer l'observance des pratiques en matière de prévention du paludisme. L'identification du type de voyageur qui risque le plus de ne pas prendre de précautions de même que la connaissance des raisons sous jacentes peuvent aider les professionnels de la santé qui dispensent des conseils de santé aux voyageurs[33]. Durant la discussion avant un voyage, les raisons connues de la non observance devraient être abordées avec tous les voyageurs qui sollicitent des conseils en matière de prévention du paludisme. Si l'on craint qu'un voyageur puisse ne pas tolérer un régime prophylactique particulier, la chimioprophylaxie du paludisme devrait être amorcée avant le voyage afin qu'on puisse évaluer si le médicament est toléré.

Pour pouvoir fournir des renseignements exacts aux voyageurs, il est essentiel que les professionnels de la santé soient bien informés. Les médecins de famille peuvent ne pas donner des conseils justes[24, 34, 35, 36]. Les voyageurs qui font appel à une seule source d'information (telle qu'un médecin de famille) sont cependant beaucoup plus nombreux à suivre les recommandations que ceux qui consultent le vaste éventail de sources possibles[35].

Diagnostic précoce et traitement

Il faut informer tous les voyageurs que la survenue d'une fièvre inexpliquée pendant ou après un voyage peut être un symptôme de paludisme. Ils doivent alors se faire examiner par un médecin le plus tôt possible et demander qu'un frottis sanguin soit immédiatement effectué (étalement mince et goutte épaisse) pour détecter la présence éventuelle des parasites responsables du paludisme. Si le frottis initial est négatif et que les symptômes persistent, il faut refaire le frottis sanguin dans les 12 à 24 heures suivantes. 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[8].

Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves	*Catégorie MFP*
Une meilleure éducation des voyageurs qui, dans le passé, ont le moins respecté les recommandations en matière de chimioprophylaxie du paludisme (grands randonneurs, immigrants qui reviennent dans leur pays d'origine pour rendre visite à des amis et à des parents, les voyageurs qui partent pour longtemps (plus de 1 mois), les voyageurs de moins de 40 ans est recommandée)[25, 26, 28, 30, 31, 32, 33].	**B II**
Si l'on craint qu'un voyageur puisse ne pas tolérer un régime prophylactique particulier, la chimioprophylaxie du paludisme devrait être amorcée avant le départ pour qu'on puisse évaluer si le médicament est toléré.	**C III**
On devrait sensibiliser le voyageur au fait que le diagnostic précoce et la mise en route rapide d'un traitement approprié sont des facteurs qui déterminent la survie des patients infectés par *P. falciparum*[8].	**A II**

Insectifuges et vêtements

On conseille à tous les voyageurs qui se rendent dans des régions où ils risquent de contracter le paludisme de prendre des mesures de protection individuelle contre les moustiques afin de réduire le risque de piqûre par des anophèles. Cette question a été abordée dans une déclaration antérieure du CCMTMV[37]. Une bonne partie de ce qui suit est tirée ou reproduite directement de cette source : **http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/05vol31/asc-dcc-4/index_f.html**.

Pour prévenir les piqûres d'insectes, on peut prendre différentes mesures, notamment modifier son itinéraire pour réduire la durée du séjour dans les régions impaludées et éviter les activités à l'extérieur à compter du crépuscule jusqu'avant l'aube. L'usage d'insectifuges efficaces et de vêtements traités au moyen d'un insecticide qui recouvrent toute la peau exposée et l'évitement des zones et des périodes où les vecteurs sont actifs sont également considérés comme des mesures importantes de prévention du paludisme[38, 39].

Le DEET *(N,N-diéthyl 3-méthyl-benzamide, aussi appelé N,N-diéthyl-m-toluamide)* demeure l'insectifuge privilégié. Au Canada, il est recommandé d'utiliser du DEET pour usage domestique à 10 % ou moins chez les enfants de moins de 12 ans, mais le produit doit être réappliqué fréquemment à cause de sa durée relativement courte de protection[40]. Pour se protéger contre les anophèles porteurs du paludisme, le CCMTMV recommande l'usage de produits contenant jusqu'à 30 % de DEET dans tous les groupes d'âge. Des formulations de DEET à effet prolongé comportent des avantages par rapport à d'autres formulations et sont en général privilégiées[41, 42]. Lorsqu'on n'a pas accès à des formulations à effet prolongé, on utilisera de préférence des produits renfermant jusqu'à 35 % de DEET. Il n'est pas recommandé d'utiliser des produits associant DEET et écran solaire[43], mais s'il faut appliquer ces deux produits, il convient de mettre d'abord l'écran solaire et de le laisser pénétrer dans la peau pendant 20 minutes avant d'appliquer le DEET (Association canadienne de dermatologie). Le *p menthane 3,8-diol* (huile d'eucalyptus à odeur de citron) est à considérer comme insectifuge de deuxième intention lorsque l'emploi du DEET est impossible (p. ex. personnes allergiques au DEET)[44]. Les insectifuges « Blocker » contenant 2 % d'huile de soya peuvent être utilisés comme des insectifuges de troisième intention, lorsqu'il existe un risque important d'infections transmises par des arthropodes[38, 45]. La picaridine (Bayrepel, KBR 3023, Autan), qui est disponible en Europe et aux États Unis, est recommandée par l'OMS. Elle peut être aussi efficace que les produits contenant de 15 % à 50 % de DEET[46, 47]. Les insectifuges qui contiennent de l'huile de citronnelle ne sont pas efficaces[38].

Voici plusieurs autres mesures inefficaces de protection individuelle contre les insectes qui **ne sont pas** recommandées[37]:

- dispositifs électroniques (à ultrasons)
- bracelets, colliers et bandes aux chevilles imprégnés d'insectifuge
- dispositifs d'électrocution (*« bug zappers »*)
- pièges qui attirent les moustiques par l'odeur
- citrosa (plante ornementale de la famille des géraniums)
- vitamine B1 administrée par voie orale
- hydratants pour la peau qui ne renferment pas un principe actif à action insectifuge approuvée.

Moustiquaires de lit imprégnées d'insecticides

Compte tenu du comportement des vecteurs du paludisme (habituellement actifs la nuit), l'usage adéquat de moustiquaires de lit traitées aux insecticides (MTI) est la mesure de protection individuelle essentielle pour lutter contre le paludisme[48, 49] et le port de vêtements imprégnés d'insecticide (perméthrine) devrait être envisagé[50]. L'usage de moustiquaires imprégnées d'un insecticide augmente grandement la protection assurée par la moustiquaire[48, 50], car les arthropodes peuvent quand même piquer à travers une moustiquaire non traitée si la peau y est directement appuyée ou ils peuvent traverser la moustiquaire s'ils sont assez petits. Il faut dormir sous une moustiquaire qui est intacte (sans déchirures ni gros trous), dont les bords sont rentrés sous le matelas. La durée d'efficacité des moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïde varie de six à douze mois, selon le produit et le nombre de lavages[37]. Le traitement des moustiquaires par la pyréthroïde n'est pas encore possible au Canada, mais on peut obtenir ce produit aux É. U. ou dans plusieurs régions impaludées (telles que les pays de l'Afrique subsaharienne). Depuis quelques années, on a maintenant accès en Afrique subsaharienne à des moustiquaires traitées aux insecticides à longue durée d'action qui peuvent être efficaces jusqu'à 5 ans[51].

On peut utiliser des moustiquaires traitées par le pyréthroïde sur autre chose que des lits (p. ex. poussettes, parcs et berceaux) pour protéger les bébés des piqûres de moustiques. Dans le cas de tous les enfants voyageant dans des zones impaludées, une attention spéciale devrait être portée à d'autres mesures de protection individuelle, telles que le port de vêtements protecteurs et traités à la perméthrine de même que l'usage d'insectifuges efficaces[37].

Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves	*Catégorie MFP*
Mesures pour **tous** les voyageurs qui risquent d'être exposés à des infections transmises par des arthropodes • Empêcher le plus possible les moustiques de pénétrer dans les lieux de travail et d'hébergement. Placer des moustiquaires sur les fenêtres et veiller à ce que les portes soient en bon état et ferment hermétiquement et qu'il n'y ait pas de trous dans les murs et la toiture. • Demeurer dans une zone protégée contre les moustiques au(x) moment(s) de la journée où les moustiques s'alimentent. • Éviter de voyager dans certains endroits durant les saisons qui sont le plus fortement (ou sont exclusivement) associées à la transmission du paludisme. • Dormir sous des moustiquaires imprégnées d'un insecticide (pyréthrinoïde) (dans les régions où les insectes ne peuvent être chassés des locaux où l'on dort)[48, 50]. • Envisager de porter des vêtements imprégnés d'insecticide (perméthrine)[52].	**B II**
L'usage d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide (p. ex. perméthrine) augmente grandement la protection assurée par la moustiquaire[48].	**A I**
Barrières physiques pour **tous** les voyageurs qui risquent d'être exposés à des infections transmises par des arthropodes. • Porter des chemises à manches longues (manches déroulées, boutons attachés et fermoirs fermés, chemise rentrée dans le pantalon) et des pantalons longs (extrémités rentrées dans les chaussettes, les chaussures ou les bottes)) pour empêcher ou prévenir les piqûres de moustiques. • Porter des vêtements de couleur claire, qui peuvent repousser les moustiques[53]. • Dormir sous une moustiquaire qui est intacte (sans déchirures ni gros trous), dont les bords sont rentrés sous le matelas.	**B II**
À moins de contre indication (p. ex. réaction allergique), **tous** les voyageurs qui risquent d'être exposés à de graves infections transmises par des arthropodes devraient utiliser adéquatement un insectifuge contenant du DEET[38], l'insectifuge privilégié.	**A I**

Autres mesures de protection individuelle pour les **enfants** : • Utiliser des moustiquaires de lit imprégnées d'insecticide comme premier moyen de défense, en particulier pour les nourrissons de < 6 mois. • Employer des moustiquaires portatives, notamment des filets autoportants que l'on place par-dessus un siège d'auto pour bébé, un berceau, un parc pour enfant ou une poussette afin de protéger les enfants contre les insectes. • Envisager l'utilisation judicieuse de DEET chez les enfants de tout âge en complément d'autres méthodes de protection[54].	**A II**
Des formulations de DEET à effet prolongé comportent des avantages par rapport à d'autres formulations et, dans l'ensemble, sont privilégiées[41]. Lorsqu'on n'a pas accès à ces formulations, on utilisera de préférence des produits renfermant jusqu'à 35 % de DEET.	**B I**
L'usage combiné du DEET et d'un écran solaire n'est pas recommandé[43]; mais s'il faut appliquer ces deux produits, il convient de mettre d'abord l'écran solaire et de le laisser pénétrer dans la peau pendant 20 minutes avant d'appliquer le DEET[55].	**A II**
Éviter d'utiliser des insectifuges qui contiennent de l'huile de citronnelle[38].	**E II**
Considérer le *p-menthane-3,8-diol* (huile d'eucalyptus à odeur de citron) comme insectifuge de deuxième intention lorsque l'emploi du DEET est impossible (p. ex. personnes allergiques au DEET)[44].	**A II**
Considérer les insectifuges « Blocker » contenant 2 % d'huile de soya comme des insectifuges de troisième intention, lorsqu'il existe un risque important d'infections transmises par des arthropodes[38].	**A II**
La picaridine (Bayrepel, KBR 3023, Autan) peut être aussi efficace que des produits contenant de 15 % à 50 % de DEET[46, 47], mais elle n'est pas homologuée au Canada; elle est disponible en Europe et aux États-Unis.	**A II**
Mesures inefficaces de protection individuelle contre les insectes qui **ne sont pas** recommandées[37]: • dispositifs électroniques (à ultrasons) • bracelets, colliers et bandes aux chevilles imprégnés d'insectifuge • dispositifs d'électrocution (*« bug zappers »*) • pièges qui attirent les moustiques par l'odeur • citrosa (plante ornementale de la famille des géraniums) • vitamine B1 administrée par voie orale • hydratants pour la peau qui ne renferment pas un principe actif à action insectifuge approuvée	**E II**

4. Prévention - régimes chimioprophylactiques

Choix des antipaludéens pour chaque voyageur

Le paludisme cause des accès fébriles graves dont l'issue peut être fatale. Les taux de létalité associés au paludisme à *P. falciparum* peuvent atteindre 20 % dans les cas graves ou compliqués. Il est donc préférable de prévenir la maladie plutôt que de la traiter après l'apparition de symptômes. Comme il existe une panoplie de médicaments, on devrait encourager les voyageurs qui se rendent dans des zones impaludées à suivre une chimioprophylaxie tout en appliquant des mesures de protection individuelle pour prévenir les piqûres d'insectes[37] (voir le chapitre 3).

Les antipaludéens peuvent causer des effets secondaires; on ne doit les prescrire qu'après avoir évalué le risque individuel (voir le chapitre 2), de manière que seuls les voyageurs qui risquent réellement de contracter le paludisme suivent un traitement prophylactique. Au moment de choisir entre différentes modalités prophylactiques, le professionnel de la santé doit prendre en considération l'état de santé général du voyageur, les autres médicaments qu'il prend, l'efficacité des antipaludéens, les risques d'effets indésirables et la nature de ceux-ci, ainsi que le niveau d'évitement du risque de paludisme.

La plupart des gens qui prennent des antipaludéens à des fins prophylactiques n'éprouvent aucun effet indésirable, sinon des effets mineurs[56, 57, 58, 59, 60, 61]. Cependant, les idées reçues au sujet des effets secondaires de ces produits peuvent ébranler la confiance du voyageur à l'égard d'un médicament donné et devraient être prises en considération au moment du choix du traitement. Si le patient éprouve effectivement des effets indésirables, ceux-ci risquent de se répercuter non seulement sur la santé du voyageur, mais également sur son observance du régime thérapeutique. On peut faire l'essai d'un médicament avant le voyage pour voir s'il est bien toléré. Pour réduire au minimum les effets indésirables, il importe de bien expliquer à tous les voyageurs le schéma posologique à suivre, notamment l'heure où il faut prendre le médicament et s'il faut le prendre avec des aliments, de même que les précautions relatives à l'exposition au soleil ou autres, selon le médicament prescrit. S'il est vrai que différents antipaludéens peuvent avoir une efficacité équivalente dans le cadre d'essais cliniques, l'efficacité de chacun d'eux est fonction de la protection qu'il procure dans la vraie vie. Plus le patient sera renseigné et fidèle à son traitement, plus l'efficacité de l'agent prophylactique se rapprochera de son efficacité démontrée en essais cliniques.

Des cas de décès dus au paludisme ont été recensés chez des voyageurs qui avaient délaissé un antipaludéen efficace au profit d'un autre, qui offrait une protection moindre[6, 8, 62, 63]. Il y a donc lieu d'aviser les voyageurs qui tolèrent leur régime chimioprophylactique de le poursuivre sans tenir compte de l'avis d'autres voyageurs. Des médicaments utilisés dans d'autres régions du monde peuvent être moins efficaces ou comporter de sérieux effets secondaires et ne sont pas recommandés. Citons par exemple le proguanil seul (Paludrine[MD]), la pyriméthamine (Daraprim[MD]), les associations dapsone-pyriméthamine (Maloprim[MD]), chloroquine/proguanil et méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine (Fansimef[MD]).

Choix des antipaludéens selon la région

Il faut envisager de prescrire des médicaments pour réduire le risque de paludisme clinique chez les voyageurs susceptibles d'être exposés aux piqûres de moustiques pendant la soirée, la nuit ou au petit matin dans les régions suivantes :

Zones urbaines et rurales

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

Risque faible ou moyen : Haïti, Inde, Bangladesh, Pakistan, Népal (région de Teraï), Bhoutan et Moyen-Orient.

Zones rurales

Risque faible : Asie du Sud-Est, Amérique centrale, Amérique du Sud et certaines régions du Mexique, de l'Afrique du Nord et de la République dominicaine.

On devrait informer les voyageurs que les antipaludéens peuvent grandement atténuer le risque de contracter le paludisme symptomatique[56, 57, 58, 59, 60, 61, 64], mais aucun de ces agents n'assure une protection absolue. Les mesures de protection individuelle complètent les médicaments chimioprophylactiques[37]. Les symptômes du paludisme peuvent apparaître à peine une semaine après la première exposition, mais il arrive aussi qu'ils se manifestent plusieurs années après un séjour dans une zone impaludée, que le voyageur ait pris ou non des médicaments à titre prophylactique. Chez la plupart des voyageurs qui contractent l'infection à *P. falciparum*, les symptômes apparaissent dans les 2 mois suivant l'exposition[65]. Le traitement du paludisme à *P. falciparum* peut être efficace s'il est précoce, mais tout retard peut aboutir à 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 au moins 2 fois à des inervals de 12 à 24 heures.

Bien qu'il existe des divergences mineures d'opinions entre les experts dans divers pays (États Unis, Europe, Canada), le rôle essentiel joué par la chimioprophylaxie du paludisme dans la prévention de la maladie est universellement accepté. À l'étranger, de nombreux voyageurs se feront conseiller par d'autres voyageurs ou par des professionnels de la santé de changer ou d'arrêter leurs antipaludéens (en particulier la méfloquine); sans solution de remplacement acceptable, ils courront alors un grand risque de contracter une souche potentiellement mortelle de paludisme. Les voyageurs devraient être mis en garde à cet égard; on devrait également rappeler les lignes directrices contre le paludisme et souligner les avantages et les risques d'une chimioprophylaxie efficace. L'annexe III, Foire aux questions sur le paludisme, peut aider le praticien à répondre aux questions des voyageurs. Au besoin, ce texte peut être reproduit et une copie peut être remise aux voyageurs.

Le tableau 1 résume les différents schémas chimioprophylactiques à prescrire, selon que des souches pharmacorésistantes présentes dans la région. On trouvera au chapitre 8 plus de précisions au sujet de chaque médicament.

Tableau 1 : Schémas chimioprophylactiques contre le paludisme pour les personnes à risque[a], selon la pharmacorésistance observée dans la région

Région	*Médicament(s) de choix*	*Médicament(s) de remplacement*
Sensibilité à la chloroquine	Chloroquine ou hydroxychloroquine	Atovaquone/proguanil[c], doxycycline[d], méfloquine
Résistance à la chloroquine	Atovaquone/proguanil[c], doxycycline[d] ou méfloquine	Primaquine[e]
Résistance à la chloroquine et à la méfloquine	Doxycycline[d] ou atovaquone proguanil[c]	

a **Remarque importante :** La protection contre les piqûres de moustiques (moustiquaires de lit, insectifuges, etc.) est la première ligne de défense contre le paludisme pour **TOUS** les voyageurs.
b Voir le chapitre 8 (tableau 6) pour la posologie chez les adultes et les enfants.
c Contre-indiqué durant la grossesse et données insuffisantes pour recommander l'utilisation chez les enfants de < 5 kg.
d Contre-indiquée chez la femme enceinte, chez la femme qui allaite et chez les enfants de < 8 ans.
e Contre-indiquée dans les cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD) et également contre-indiquée en cas de grossesse.

Régions où les souches sont sensibles à la chloroquine

Il s'agit des régions impaludées où une résistance à la chloroquine n'a pas été signalée ou n'est pas répandue à grande échelle. C'est le cas, entre autres, de Haïti, de la République dominicaine, de l'Amérique centrale à l'ouest du canal de Panama, de l'Afrique du Nord, de certaines régions du Moyen-Orient, ainsi que de l'Ouest et du centre de la Chine. On trouvera à l'annexe I les recommandations plus précises qui s'appliquent à chaque pays.

Médicaments de choix : La chloroquine (Aralen®) est le médicament de choix pour les voyageurs qui se rendent dans des régions où les souches de paludisme sont sensibles à la chloroquine. L'hydroxychloroquine (Plaquenil®) est une option équivalente acceptable[62]. La chloroquine ou l'hydroxychloroquine doit être prise une fois par semaine, le traitement commençant 1 semaine avant l'arrivée dans la région en question et se poursuivant pendant toute la durée du séjour et les 4 semaines suivant le départ de la région impaludée.

Médicaments de remplacement : Chez les personnes qui ne tolèrent pas la chloroquine ou l'hydroxychloroquine, il faut prescrire l'association atovaquone-proguanil, la doxycycline ou la méfloquine (voir la section suivante et le chapitre 8).

Régions où les souches sont résistantes à la chloroquine

Il s'agit de la plupart des régions de l'Afrique subsaharienne, de l'Amérique du Sud, de l'Océanie et de l'Asie. On trouvera à l'annexe I les recommandations qui s'appliquent à chaque pays. À noter que certaines régions frontalières de la Thaïlande, du Myanmar (Birmanie), du Laos et du Cambodge, de même que le Sud du Vietnam sont également des zones de résistance à la méfloquine[20, 66, 67] (voir la section suivante).

On dispose de données suffisantes sur les hôtes non immuns ou partiellement immuns dans diverses régions pour conclure que l'atovaquone proguanil, la doxycycline et la méfloquine ont une efficacité égale pour prévenir le paludisme chloroquinorésistant[56, 57, 58, 59, 60, 61].

Médicaments de choix : Atovaquone proguanil, doxycycline ou méfloquin[56, 57, 58, 59, 60, 61, 64] (voir le tableau 1 et le chapitre 8 pour plus de détails sur chaque médicament).

Dans le cas de l'association atovaquone-proguanil, les médicaments doivent être pris chaque jour, à partir de la journée précédant l'arrivée dans la région impaludée, puis pendant la durée du séjour et la semaine qui suit le départ[68].

La doxycycline doit être prise chaque jour, en commençant 1 jour avant l'arrivée dans la région impaludée, puis pendant la durée du séjour et les 4 semaines après le départ[57].

La méfloquine doit être prise une fois par semaine, en commençant 1 semaine avant l'arrivée dans la région impaludée (ou 3 semaines avant, pour vérifier la tolérance au produit), puis pendant la durée du séjour et les 4 semaines suivant le départ[57].

Médicaments de remplacement : Bien que l'atovaquone/proguanil, la doxycycline et la méfloquine soient des agents prophylactiques bien tolérés[69], la primaquine est un équivalent acceptable pour les personnes qui ne peuvent tolérer ces médicaments[58]. La primaquine doit être prise chaque jour, en commençant 1 jour avant l'arrivée dans la région impaludée, puis pendant la durée du séjour et les 7 jours suivant le départ.

REMARQUE : La primaquine est CONTRE INDIQUÉE en cas de déficit en G-6-PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase) et est CONTRE INDIQUÉE chez les femmes enceintes (voir les chapitres 5 et 8 pour plus de détails sur le médicament).

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

Des cas de résistance à la fois à la chloroquine et à la méfloquine sont signalés de temps à autre dans différents pays d'Asie, d'Afrique et d'Amazonie. Toutefois, cela ne pose pas de véritable problème, sauf dans les régions rurales et boisées situées le long de la frontière entre la Thaïlande, le Myanmar (Birmanie), le Cambodge[66, 67] et le Laos de même que dans le Sud du Vietnam[20, 70]. Peu de touristes visitent ces régions. Les voyageurs qui s'y rendent doivent, en plus de suivre une chimioprophylaxie, prendre des mesures rigoureuses de protection individuelle[37].

Médicaments de choix : Doxycycline ou atovaquone/proguanil (voir le tableau 1 et le chapitre 8). La doxycycline doit être prise chaque jour, en commençant 1 jour avant l'arrivée dans la région impaludée, puis pendant la durée du séjour et les 4 semaines suivant le départ.

L'atovaquone proguanil (Malarone) a été utilisé avec succès contre des souches multirésistantes de paludisme en Thaïlande[71]; cette médication peut donc être envisagée chez les voyageurs à risque pour lesquels la doxycycline est contre indiquée ou n'est pas tolérée. Dans le cas de l'association atovaquone-proguanil, les médicaments doivent être pris chaque jour, en commençant 1 jour avant l'arrivée dans la région impaludée, puis pendant la durée du séjour et la semaine qui suit le départ.

Médicaments de remplacement : Aucun autre agent prophylactique à l'intention des voyageurs dans ces régions n'a fait l'objet d'essais cliniques. Par conséquent, on déconseille les voyages non indispensables dans ces régions, particulièrement pour les femmes enceintes et les enfants d'âge préscolaire.

Prophylaxie finale par la primaquine pour la prévention des rechutes du paludisme à *P. vivax* et à *P. ovale*

Les parasites *P. vivax* et *P. ovale* peuvent persister dans le foie et causer des rechutes jusqu'à 5 ans après la fin de la chimioprophylaxie habituelle[65, 72]. Bien qu'il soit considéré comme moins virulent que *P. falciparum, P. vivax* est associé néanmoins à une morbidité importante qui peut nécessiter des soins intensifs[73]. 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 de plasmodies pouvant causer des rechutes, les personnes qui se rendent dans ces régions sont exposées à un certain risque d'infection à *P. vivax* ou à *P. ovale*. La primaquine réduit le risque de rechute en agissant sur les formes persistantes (hypnozoïtes) de *P. vivax* et de *P. ovale*, au stade hépatique. La prophylaxie finale par la primaquine est administrée après le départ du voyageur de la zone impaludée, habituellement durant ou après la période de chimioprophylaxie qui suit le retour. Les données concernant le risque de rechute sont limitées. Un paludisme à *P. vivax*. a été découvert chez un total de 38 (5,2 %) soldats d'un groupe d'une force opérationnelle de 725 Rangers de l'Armée américaine en Afghanistan après leur départ de ce pays, soit un taux d'attaque de 52,4 pour 1 000 soldats. Le diagnostic a été confirmé après une période médiane de 233 jours suivant le retour de la région impaludée[73]. Le personnel militaire, les personnes qui voyagent ou séjournent longtemps à l'étranger et les expatriés sont des groupes pour lesquels on devrait envisager une prophylaxie finale s'ils ont vécu dans des régions de forte endémicité pour *P. vivax*. Tous les voyageurs qui reviennent au Canada après avoir reçu un diagnostic d'infection à *P. vivax* ou à *P. ovale* à l'étranger sont également des candidats potentiels à une prophylaxie finale[74].
La primaquine est contre-indiquée chez les femmes enceintes et les personnes qui présentent un déficit en G-6-PD (voir le chapitre 8, pour les contre indications et les précautions à prendre).

Différences dans la conduite de la chimioprophylaxie du paludisme dans d'autres pays ou organisations

Il y a plus de similitudes que de différences marquées entre les avis des principaux groupes d'experts. Le CCMTMV consulte toutes les principales sources d'information en matière de prévention du paludisme, notamment l'OMS[75], les CDC[20] et le Health Protection Agency (HPA) Advisory Committee on Malaria Prevention (ACMP) du R. U.[76]. Conformément à ces lignes directrices, le CCMTMV recommande la chloroquine pour la prévention du paludisme dans les régions où la maladie est sensible à la chloroquine et l'atovaquone/proguanil, la doxycycline ou la méfloquine comme solutions équivalentes pour la prévention du paludisme dans les régions de chloroquinorésistance. Les recommandations détaillées concernant le moment de mise en route et d'arrêt de la chimioprophylaxie sont également les mêmes dans les principales lignes directrices. Elles offrent aussi la possibilité d'un auto traitement de réserve d'urgence dans le cas des voyageurs qui se rendent dans des régions éloignées où il peut être impossible d'obtenir une assistance médicale dans les 24 heures.

Les différences entre les lignes directrices tiennent à certains détails. Les lignes directrices fournissent des renseignements détaillés pour chaque pays sur le risque de paludisme ainsi que des recommandations concernant la chimioprophylaxie, mais certains des régimes recommandés peuvent différer de ceux décrits dans les lignes directrices du CCMTMV, en particulier dans les pays

où le risque de paludisme est plus faible et où les décisions relatives à la chimioprophylaxie doivent tenir compte également des intolérances aux médicaments. En général, les lignes directrices du CCMTMV concordent avec le *Yellow Book: Health Information for International Travel*[20] des CDC. .

Les lignes directrices du CCMTMV diffèrent de celles de l'OMS et de l'ACMP en ce qui concerne l'accessibilité des médicaments et la façon dont les données disponibles sont interprétées. Dans les régions où les souches sont sensibles à la chloroquine, l'ACMP recommande le proguanil comme solution de rechange à la chloroquine. Le proguanil seul n'est cependant pas accessible au Canada. Le CCMTMV de même que les CDC et l'OMS ne recommandent pas la prise exclusive de ce médicament. Dans les zones où les niveaux de transmission du paludisme sont faibles à modérés et où la résistance à la chloroquine est faible à modérée (p. ex. dans certaines régions de l'Asie du Sud, de l'Asie du Sud Est, de l'Afrique subsaharienne et de l'Amérique du Sud), l'OMS et l'ACMP recommandent l'association de la chloroquine et du proguanil comme traitement chimioprophylactique de première intention. Vu que la chloroquine-proguanil est moins efficace que les traitements par l'atovaquone proguanil, la doxycycline ou la méfloquine[85, 86], le CCMTMV ne recommande pas en général ce régime.

Le traitement de réserve d'urgence pour les courts séjours à l'étranger est une solution recommandée dans toutes les lignes directrices bien que dans celles du CCMTMV et des CDC, les critères d'emploi soient plus restrictifs. Dans les lignes directrices des CDC, seule l'association atovaquone/proguanil est recommandée à cet égard tandis que le CCMTMV, l'OMS et l'ACMP offrent également un plus grand nombre d'options pour le traitement de réserve d'urgence. Le CCMTMV ne recommande pas toutefois l'usage de la méfloquine à des fins thérapeutiques, quelles que soient les circonstances, à cause du risque élevé de réactions indésirables graves à des doses thérapeutiques plus fortes. Bien que le CCMTMV recommande l'auto traitement de réserve, en particulier pour les voyageurs dont le traitement chimioprophylactique est sous optimal, cette modalité ne devrait être utilisée que si un voyageur soupçonne d'être atteint de paludisme et est incapable d'obtenir une assistance médicale dans les 24 heures. Pour plus d'information sur l'auto traitement, le lecteur est prié de consulter le chapitre 7.

Administration simultanée d'antipaludéens et de vaccins

Les voyageurs qui ont besoin d'antipaludéens peuvent également devoir recevoir des vaccins bactériens oraux vivants contre certains agents. Vu qu'une réplication bactérienne est nécessaire avec ces vaccins pour induire une protection immunitaire, l'administration simultanée d'antibiotiques peut nuire à l'efficacité de ces vaccins. La doxycycline est un antibiotique et ne devrait jamais être administré en même temps qu'avec des vaccins oraux vivants atténués. La méfloquine et la chloroquine inhibent in vitro le vaccin oral contre la typhoïde[79]. Le proguanil a une certaine activité antibactérienne, mais l'administration concomitante de l'atovaquone/proguanil et des vaccins oraux vivants contre la typhoïde et le choléra chez les enfants ne semble par réduire la réponse immunitaire à ces vaccins[80]. En revanche, l'administration du proguanil et de la chloroquine en même temps que les vaccins oraux vivants contre la typhoïde et le choléra a réduit l'immunogénicité vaccinale[81]. Aucune étude n'a encore été effectuée chez les enfants ou les adultes, mesurant l'effet de l'administration simultanée d'antipaludéens (atovaquone/proguanil non inclus) et de vaccins oraux vivants contre la typhoïde et le choléra, sur les manifestations cliniques de ces deux maladies. On devrait attendre 8 heures après la prise de chloroquine, de méfloquine, d'atovaquone/proguanil ou de primaquine avant d'administrer des vaccins oraux vivants atténués[79, 81]. Les vaccins oraux inactivés par le formol ou la chaleur (tels que Dukoral[MC]) ne contiennent pas de bactéries vivantes et peuvent donc être administrés en même temps que des antipaludéens.

L'usage concomitant de chloroquine nuit à la réponse immunitaire au vaccin antirabique cultivé sur cellules diploïdes humaines et administré par voie intradermique[82]. Si ce vaccin est administré chez une personne qui prend de la chloroquine, il est recommandé d'effectuer un dosage des anticorps après la vaccination pour vérifier si la réponse immunitaire est adéquate.

Résumé des questions à aborder au moment de discuter de la chimioprophylaxie avec un patient :

1. *Dites au patient que le paludisme est une maladie potentiellement mortelle et que les médicaments entraînent rarement des effets indésirables graves s'ils sont bien choisis et utilisés correctement.*
2. *Choisissez le médicament le moins susceptible d'exacerber un problème de santé ancien ou actuel.*
3. *Indiquez que le médicament devrait être pris tel que recommandé pour réduire au minimum les effets secondaires importants.*
4. *Si le patient craint les effets secondaires d'un médicament, proposez-lui d'en faire l'essai avant son voyage.*
5. *Discutez avec le patient de la possibilité de changer de médicament s'il éprouve des effets indésirables graves pendant son voyage.*
6. *Présentez aux voyageurs toutes les options et faites-leur choisir la chimioprophylaxie qu'ils préfèrent (à moins qu'il n'y ait une contre indication); tous les régimes chimioprophylactiques de première intention recommandés sont considérés comme également efficaces contre le paludisme.*
7. *Indiquez aux voyageurs que si un antipaludéen est bien toléré, ils devraient continuer de le prendre même s'ils entendent des rumeurs négatives au sujet de ce médicament. Rien n'indique que l'usage prolongé des traitements qui sont actuellement recommandés pour les courts séjours à l'étranger comporte un risque additionnel d'événements indésirables graves.*

Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves	***Catégorie MFP***
La chloroquine (Aralen[MD]) ou l'hydroxychloroquine (Plaquenil[MD]) sont les médicaments de choix pour les voyageurs qui se rendent dans des régions où les souches de paludisme sont sensibles à la chloroquine[62].	**A I**
L'atovaquone/proguanil, la doxycycline ou la méfloquine sont des médicaments de choix pour les voyageurs qui se rendent dans des zones de résistance à la chloroquine et de sensibilité à la méfloquine[56, 57, 58, 59, 60, 61, 64]	**A I**
L'atovoquone/proguanil et la doxycycline sont des médicaments de choix pour les voyageurs qui se rendent dans des zones où le paludisme est résistant à la méfloquine[57, 68, 71]	**A I**
La primaquine est recommandée pour la chimiothérapie du paludisme chez les voyageurs qui ne veulent pas ou ne peuvent pas utiliser l'atovaquone/proguanil, la doxycycline ou la méfloquine dans des régions de résistance à la méfloquine[58].	**A I**
La primaquine est recommandée comme prophylaxie finale après le voyage chez les voyageurs qui ont souffert à l'étranger d'un paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale*[74].	**B III**
Une meilleure information des voyageurs en ce qui concerne la chimioprophylaxie du paludisme peut les inciter à mieux respecter les recommandations relatives à la prévention de la maladie et peut réduire la morbidité et la mortalité dues au paludisme.	**C III**
Le traitement de réserve par l'atovoquone/proguanil ou la quinine et la doxycycline est recommandé chez les voyageurs qui n'auront pas accès pendant plus d'un jour à une assistance pour le diagnostic du paludisme.	**C III**
La doxycycline est un antibiotique et ne devrait jamais être administrée en même temps qu'un vaccin vivant. Les vaccins devraient être donnés au moins 8 heures après la prise de chloroquine, de méfloquine, d'atovaquone/proguanil ou de primaquine[79, 80, 81].	**B III**
L'usage concomitant de chloroquine altère la réponse immunitaire à l'administration intradermique du vaccin antirabique cultivé sur cellules diploïdes humaines[82]. Si le vaccin intradermique contre la rage est administré à une personne qui prend de la chloroquine, il est recommandé d'effectuer un dosage des anticorps contre la rage après la vaccination pour vérifier si la réponse immunitaire est adéquate.	**B III**

5. Prévention - Chez certains hôtes

Prévention du paludisme chez les enfants

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*. Bien d'autres maladies infectieuses qui surviennent chez les enfants peuvent ressembler au paludisme et retarder le diagnostic, mais le paludisme demeure une cause importante de fièvre chez les enfants et les adolescents qui reviennent de voyage[83, 84]. De 20 % à 25 % des cas déclarés de paludisme chez les Canadiens depuis 1999 sont âgés de 19 ans ou moins[85] alors que seulement 9,9 % des voyageurs internationaux appartiennent à ce groupe d'âge[86]. De graves complications du paludisme, notamment un paludisme cérébral, une anémie grave, un état de choc, voire la mort peuvent apparaître plus rapidement chez les enfants[87]. Selon les données recueillies par le Réseau canadien sur le paludisme entre juin 2001 et juin 2006, 34 % des cas compliqués de paludisme au Canada qui requièrent un traitement intraveineux par la quinine étaient des enfants. La majorité d'entre eux étaient nés à l'étranger[12].

Afin de réduire le risque d'infection lorsqu'on ne peut éviter de voyager dans des zones impaludées, il faut que tous les enfants, y compris ceux qui sont allaités, soient bien protégés contre les piqûres de moustiques et, au besoin, reçoivent un traitement chimioprophylactique approprié contre le paludisme[37] si le risque le justifie. Les nourrissons allaités ne reçoivent pas dans le lait de leur mère une quantité de médicaments suffisante pour les protéger; il faut donc leur administrer des antipaludéens, même si leur mère en prend[88, 89]. Il peut être difficile de donner des antipaludéens aux jeunes enfants, parce qu'il n'existe pas de préparations pour enfants et que ces médicaments ont mauvais goût. On peut toutefois écraser les comprimés et les mélanger à une sauce au chocolat, à de la confiture, à des céréales, à des bananes ou à une préparation lactée pour en masquer le goût. Une quantité suffisante de comprimés devrait être prescrite pour compenser les quelques doses qui peuvent être vomies ou crachées, et des instructions claires devraient être données quant au moment où les doses doivent être répétées. Pour que le dosage soit plus exact et facile, on peut demander au pharmacien de couper au préalable les comprimés ou de les écraser et les insérer dans des capsules. Des décès par surdosage accidentel d'antipaludéens ont été signalés; il faut donc garder ces médicaments hors de la portée des nourrissons et des enfants et les remiser dans des contenants à l'épreuve des enfants[90]. Les familles qui prévoient séjourner longtemps à l'étranger devraient recevoir de l'information pour les aider à ajuster la dose de médicaments en tenant compte du gain de poids de leurs enfants avec le temps.

La chloroquine demeure l'agent privilégié pour la chimioprophylaxie dans les régions où sévit le paludisme sensible à la chloroquine. Bien qu'il ne soit pas vendu au Canada, le sulfate de chroroquine (p. ex. Nivaquine) est facile à obtenir sous forme de sirop dans les régions impaludées. Le sirop est souvent plus facile à administrer que les comprimés. Si les parents prévoient utiliser ce sirop, on devrait les aviser que la dose doit être soigneusement établie en fonction du poids de l'enfant et qu'il y a un risque de surdosage.

La méfloquine est un des médicaments de choix dans les zones de chloroquinorésistance, mais il n'existe aucune étude qui porte spécifiquement sur sa biodisponibilité et sa vitesse d'absorption chez les enfants. Bien que le fabricant déconseille l'administration de méfloquine aux enfants pesant moins de 5 kg, il faut néanmoins envisager d'en donner à titre prophylactique à tous les enfants qui courent un grand risque de contracter le paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine, la posologie étant de 5 mg base/kg une fois par semaine[91]. Les jeunes enfants sont moins nombreux à présenter des effets neuropsychiatriques importants après avoir reçu de la méfloquine[92], mais ils risquent davantage d'être pris de vomissements[93]. Même s'il est possible que la chloroquine et la méfloquine exacerbent des troubles convulsifs et que d'autres agents devraient être utilisés dans ces cas, rien n'indique que des convulsions fébriles chez des enfants soient une contre indication de ces médicaments.

L'association atovaquone proguanil (Malarone[MD]) est homologuée pour la prophylaxie et le traitement du paludisme chez les enfants pesant au moins 11 kg (25 lb) ou âgés de plus de 3 ans[68]. Des essais cliniques de l'atovaquone/proguanil pour traiter le paludisme chez les enfants qui pèsent 5 kg ou plus semblent indiquer que cette association peut être sûre chez les nourrissons de cette taille lorsque cette solution est requise[94]. Les doses quotidiennes pour les petits bébés ont été extrapolées à partir de celles utilisées dans les essais de traitement (le quart de la dose thérapeutique, ou 5 et 2 mg/kg/dose d'atovaquone et de proguanil, respectivement). Le comprimé pour enfants contient

62,5 mg d'atovaquone et 25 mg de proguanil; les doses quotidiennes sont donc de ½ comprimé pour enfants chez les nourrissons de 5 à 8 kg et de ¾ de comprimé pour enfants chez ceux de plus de 8 à 10 kg[94].

L'usage de la doxycycline comme médicament prophylactique chez les enfants a été étudié[95] et une dose quotidienne de 2 mg/kg (max. de 100 mg/j) peut être utilisée chez les enfants de 8 ans ou plus (≥ 25 kg)[88, 96]. Bien que la primaquine ne soit pas homologuée au Canada pour cette indication, elle peut être envisagée chez les enfants de 9 ans et plus qui sont incapables de prendre aucun des agents prophylactiques de première intention[58]. Comme il n'existe aucune limite d'âge lorsque la primaquine est employée pour une cure radicale du paludisme à *P. vivax* ou à *P. ovale*, ce médicament peut être une option raisonnable pour les enfants de tout âge tant et aussi longtemps qu'il y a eu un dépistage pour s'assurer que le niveau de G-6-PD est adéquat. Il est recommandé de consulter un spécialiste en médecine des voyages ou en maladies infectieuses à moins que le prescripteur connaisse bien l'utilisation de ce médicament chez les enfants.

Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves	***Catégorie MFP***
Il faut éviter aux jeunes enfants les voyages dans des régions de transmission intense du paludisme, surtout si la maladie est résistante à la chloroquine[88].	**C III**
Il est fortement recommandé de prendre des mesures de protection individuelle efficaces pour protéger tous les enfants qui se rendent dans les régions impaludées[38].	**A I**
Pour les enfants qui voyagent ou séjournent dans des zones de chloroquinorésistance, la méfloquine, la doxycycline (≥ 8 ans) et l'atovaquone/proguanil (≥ 5 kg) sont les médicaments de choix pour la chimioprophylaxie[68, 91, 95, 97].	**A I**
Il convient d'envisager une chimioprophylaxie à la primaquine chez les enfants qui ne peuvent prendre aucun des agents prophylactiques de première intention[58].	**B II**

Prévention du paludisme chez les femmes enceintes

Le paludisme accroît le risque de décès chez la femme enceinte et le nouveau né, ainsi que le risque de fausse couche et de mortinaissance. De plus, les femmes qui suivent une prophylaxie inefficace sont proportionnellement plus nombreuses à accoucher d'un bébé de faible poids[98]. Les femmes enceintes devraient autant que possible reporter leur voyage dans des régions impaludées, surtout dans les régions où elles risquent de contracter le paludisme à *P. falciparum* pharmacorésistant. Les femmes enceintes sont deux fois plus à risque d'être piquées par des moustiques; on pense que cela est dû à une augmentation de la température à la surface du corps, à une production accrue de CO^2 et au fait qu'elles risquent davantage la nuit de quitter la protection assurée par la moustiquaire de lit[99]. Si un voyage ne peut être évité, une attention spéciale devrait être portée aux mesures pour prévenir les piqûres de moustiques, notamment l'emploi de DEET, produit qui s'est avéré sûr durant la grossesse[100]. En outre, une chimioprophylaxie efficace devrait être utilisée conformément aux lignes directrices ci dessous.

La doxycycline est contre indiquée pour la prophylaxie du paludisme chez les femmes enceintes parce qu'elle peut avoir des effets indésirables sur le fœtus (altération de la couleur des dents, dysplasie dentaire, inhibition de la croissance osseuse, etc.). Il faut éviter de tomber enceinte pendant la semaine qui suit l'arrêt de la prophylaxie par la doxycycline afin de permettre l'excrétion complète de cette dernière. La primaquine est aussi contre indiquée durant la grossesse (catégorie C - **http://www.perinatology.com/exposures/Drugs/FDACategories.htm**), parce qu'on ne peut doser la G-6-PD chez le fœtus et que le médicament peut être transmis par voie placentaire[96]. Si un traitement radical ou une prophylaxie finale par la primaquine est indiqué chez une femme enceinte, il faut lui donner de la chloroquine une fois par semaine jusqu'à l'accouchement; par la suite, on pourra lui prescrire de la primaquine (voir la prochaine section sur l'allaitement).

On sait depuis longtemps que le proguanil est sûr durant la grossesse; on ne dispose pas par contre de données sur l'atovaquone. De petits essais de traitement du paludisme ont étudié l'association atovaquone/proguanil (Malarone[MD]), administrée seule ou avec de l'artésunate, chez des femmes à leur deuxième ou à leur troisième trimestre de gestation. Les médicaments étaient bien tolérés et l'issue de la grossesse a été favorable[93, 101]. Tant que ces données n'auront pas été étayées par d'autres essais ou expériences, l'atovaquone/proguanil ne sera pas couramment recommandé durant la grossesse. Lorsque d'autres solutions ne peuvent être utilisées et que les avantages potentiels l'emportent sur le risque potentiel pour le fœtus, cette association peut cependant être envisagée après le premier trimestre.

La méfloquine peut être employée en toute sécurité pour la chimioprophylaxie pendant une bonne partie de la grossesse. Bien que les doses de traitement (≥ 5 fois la dose pour la prophylaxie) puissent être associées à une augmentation du risque de mortinaissance[102], la majorité des données d'observation et des données d'essais cliniques ont conclu que le médicament n'amplifie pas le risque de mortinaissance ni de malformations congénitales à des doses prophylactiques durant le deuxième et le troisième trimestre[102, 103, 104]. Des données de surveillance portant sur plus de 1 500 femmes enceintes n'ont mis en évidence aucune augmentation du risque de tératogénicité ou d'avortement spontané lorsque le médicament était pris à n'importe quel moment avant la conception jusqu'au troisième trimestre inclusivement[105]. Bien que cet usage ne semble pas problématique en début de grossesse, les données sont limitées en ce qui concerne la prise avant le deuxième trimestre. Il n'y a pas lieu toutefois d'interrompre la grossesse chez une femme qui a pris de la méfloquine au moment de la conception ou durant le premier trimestre de sa grossesse[103, 106]. Par contre les voyageuses très peu enclines à courir un risque peuvent décider d'éviter de devenir enceintes jusqu'à 3 mois après l'arrêt d'un traitement par la méfloquine, étant donné la longue demi-vie de ce médicament (~3 semaines). Dans le cas des expatriées ou des voyageuses qui séjourneront longtemps dans des zones impaludées, il est plus sûr tant pour la mère que pour le fœtus d'utiliser une chimioprophylaxie efficace, compte tenu du risque persistant de maladie et du risque accru de maladie grave et de décès durant la grossesse[98].

Bien que la chloroquine et le proguanil soient tous les deux sûrs durant la grossesse, leur association est inefficace pour prévenir l'infection à *P. falciparum* résistant à la chloroquine et n'est pas recommandée.

Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves	***Catégorie MFP***
Dans la mesure du possible, les femmes enceintes devraient éviter de voyager dans des régions de transmission intense du paludisme[98].	**C III**
Il est fortement recommandé à toutes les femmes enceintes qui se rendent dans des régions impaludées de prendre des mesures de protection individuelle, notamment utiliser du DEET et des moustiquaires de lit imprégnées de pyréthroïde[108].	**A I**
Les femmes enceintes qui voyagent ou habitent dans des régions où le paludisme est sensible à la chloroquine devraient prendre de la chloroquine à titre prophylactique.	**A I**
La méfloquine est recommandée lorsqu'on ne peut éviter l'exposition au paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine de la conception au premier trimestre (**A II**) de même que durant le deuxième et le troisième trimestre de grossesse (**A I**)[102, 103, 104].	**A II, A I**
Il n'existe actuellement aucun médicament approuvé pour prévenir le paludisme chez les femmes enceintes qui voyagent dans des régions où le paludisme est résistant à la méfloquine. Chez les femmes qui ne peuvent éviter de voyager dans des zones de résistance à la méfloquine (p. ex. frontière entre la Thaïlande et le Cambodge/Myanmar), l'administration d'atovaquone/proguanil (Malarone[MD]) peut être envisagée après le premier trimestre après avoir bien soupesé les avantages et les risques[93, 101].	**B II**
Bien qu'ils puissent pris sans danger durant la grossesse, la chloroquine et le proguanil sont inadéquats et ne peuvent être recommandés dans les zones de chloroquinorésistance[107].	**E I**

Prophylaxie chez les femmes qui allaitent

La quantité d'antipaludéens présents dans le lait maternel est insuffisante pour protéger les nourrissons contre le paludisme; il faut donc administrer aux bébés nourris au sein qui ont besoin d'une chimioprophylaxie les antipaludéens indiqués, selon la posologie recommandée. L'allaitement n'est pas une contre indication de l'emploi de médicaments qui sont sûrs durant la première année de vie (chloroquine, méfloquine, atovaquone/proguanil chez les nourrissons de ≥ 5 kg). Il n'existe pas de données sur la quantité de primaquine qui passe dans le lait maternel; par conséquent, il faut vérifier si le nourrisson a un déficit en G-6-PD avant de prescrire de la primaquine à une femme qui allaite.

Comme on ne dispose pas encore de données sur l'innocuité et l'efficacité de l'atovaquone chez les nourrissons de moins de 5 kg, l'association atovaquone/proguanil ne devrait pas être administrée à une femme qui allaite un nourrisson de cette taille à moins que les avantages potentiels pour la mère ne l'emportent sur les risques pour l'enfant. Les données sur l'innocuité de la doxycycline durant l'allaitement sont limitées, mais l'American Academy of Pediatrics affirme qu'aucun effet n'a été observé chez les nourrissons allaités dont la mère prenait des tétracyclines, et l'absorption du médicament par les nourrissons est négligeable[108].

Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves	*Catégorie MFP*
Les nourrissons qui courent un risque de paludisme et qui sont nourris au sein devraient recevoir leur propre traitement chimioprophylactique adapté[94].	**A III**
L'association atovaquone/proguanil devrait être évitée le plus possible chez une femme qui allaite un enfant de < 5 kg[94].	**C II**
Des données limitées semblent indiquer que l'absorption de la doxycycline via le lait maternel est négligeable et que l'allaitement n'est pas une contre indication absolue de l'usage de la doxycycline par la mère[108].	**C III**

Prévention du paludisme chez les personnes qui voyagent ou séjournent 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 résident longtemps à l'étranger, risque qui pouvait atteindre 60 % chez les missionnaires en Afrique occidentale pendant le 19e siècle[109]. Cependant, l'établissement de recommandations fondées sur des preuves, qui s'adresseraient expressément aux personnes qui voyagent ou résident longtemps (> 6 mois) à l'étranger, est une tâche difficile, vu qu'il existe peu de publications médicales sur le sujet.

La prévention du paludisme chez les personnes qui voyagent ou séjournent longtemps à l'étranger soulève plusieurs problèmes, notamment l'innocuité des médicaments utilisés à des fins chimioprophylactiques, la crainte des effets toxiques découlant d'un usage prolongé de médicaments, les conseils contradictoires concernant la chimioprophylaxie et l'auto traitement, ainsi que la non observance du régime prophylactique et des mesures de protection individuelle.

L'avis des conseillers en matière de santé entre en concurrence avec l'opinion de ceux qui présument que les événements indésirables qu'ils ont personnellement vécus sont représentatifs de ce qui pourrait arriver à tous et chacun[110]. Certains chercheurs ont observé que l'incidence du paludisme peut être plus élevée chez les expatriés de longue date que chez leurs homologues installés depuis moins longtemps. Ces premiers peuvent avoir une confiance injustifiée en leur auto diagnostic clinique[111] qui est renforcée par des résultats de laboratoire faussement positifs[112]. Les médicaments de contrefaçon peuvent aussi donner l'impression que l'échec de la réponse au traitement est attribuable à une pharmacorésistance.

Événements indésirables

Pour le moment, rien n'indique que les traitements prolongés qui sont actuellement recommandés pour les courts séjours à l'étranger entraîneront un risque additionnel d'événements indésirables graves. La chloroquine peut faire exception à la règle, mais ce médicament est rarement indiqué, car la résistance à la chloro-

quine est très répandue. La rétinopathie chloroquinique est un événement indésirable signalé chez jusqu'à 16 % des personnes qui prennent de la chloroquine contre la polyarthrite rhumatoïde à une dose qui dépasse de beaucoup celle utilisée pour prévenir le paludisme[113]. Il reste que la dose cumulative peut prédisposer néanmoins la personne à un risque de rétinopathie[114, 115]. Lange et coll. ont examiné la corrélation entre la charge corporelle totale de chloroquine et le développement d'une rétinopathie chez 53 missionnaires qui avaient pris une dose cumulative médiane de 300 g[116]. Cette étude n'a pas mis au jour d'association entre la prise hebdomadaire de chloroquine et la rétinopathie; on a cependant fait état d'un cas de rétinopathie chez un expatrié après une dose cumulative sur 8 ans de 125 g[117]. Bien que les données à l'appui de l'usage prolongé de la doxycycline à des fins prophylactiques soient limitées, il convient de signaler que ce médicament est aussi utilisé pendant de longues périodes pour d'autres indications.

On a observé que la tolérance à la méfloquine s'améliorait avec le temps, peut être parce que les événements indésirables apparaissent relativement tôt chez les personnes qui prennent de la méfloquine à des fins prophylactiques[112].

Méthode actuelle de prévention du paludisme chez les expatriés

Les études ont clairement montré que l'utilisation de la chimioprophylaxie du paludisme chez les expatriés est sous-optimale. Un sommaire des moyens de prévention du paludisme utilisés, établi d'après les déclarations de 1 192 personnes ayant séjourné à l'étranger pendant une longue période et représentant un vaste éventail d'organisations gouvernementales et non gouvernementales en Afrique subsaharienne[121], a mis en évidence un taux d'observance d'environ 60 % (K. Gamble, donnée non-publiée). Parmi les personnes ayant suivi une chimioprophylaxie, 54 % ont déclaré avoir modifié leur traitement, 22 % d'entre elles à cause d'effets indésirables. La gravité des effets indésirables n'a pas été associée à un médicament en particulier. On a observé par contre un taux d'effets neuropsychiatriques de 10 % chez les personnes qui prenaient de la chloroquine et du proguanil, contre 17 % chez celles qui prenaient de la méfloquine. Les participants qui avaient pris de la méfloquine étaient les seuls à avoir modifié leurs habitudes à cause de l'influence des médias. Un petit nombre seulement de participants ont indiqué que l'accessibilité et le coût des médicaments avaient influencé leur choix d'un traitement prophylactique. Les participants qui n'ont pas suivi de prophylaxie ont justifié leur décision avant tout par la crainte de réactions indésirables et d'effets à long terme. Les précautions individuelles prises par les participants laissaient à désirer : seulement 38 % d'entre eux avaient des portes et des fenêtres munies de moustiquaires et seulement 53 % utilisaient des moustiquaires de lit (20 % de ces moustiquaires étant imprégnées d'insecticide).

Sur 336 expatriés canadiens qui couraient un risque de paludisme dans des pays tropicaux, seulement 56 % ont observé les lignes directrices canadiennes, 6,7 % n'ont pas suivi de traitement prophylactique et 3 % ont affirmé qu'ils ne pouvaient tolérer les modalités thérapeutiques existantes (K. Gamble, Donnée non-publiée) . Ces pourcentages se comparent à ceux obtenus dans une enquête anonyme effectuée après le déploiement de Rangers de l'Armée américaine en Afghanistan, où les taux d'observance auto déclarés étaient de 52 % pour la chimioprophylaxie hebdomadaire, 41 % pour la chimioprophylaxie finale (post déploiement), 31 % pour la chimioprophylaxie tant hebdomadaire que finale, 82 % pour le traitement des uniformes à la perméthrine et 29 % pour l'application d'insectifuge[73].

Appui à l'égard des lignes directrices établies

De façon générale, les recommandations relatives à la prévention du paludisme chez les personnes qui voyagent ou qui séjournent longtemps à l'étranger ne devraient pas différer sensiblement de celles qui s'appliquent dans le cas d'un court séjour, mais le coût limitera probablement l'utilisation de l'association atovaquone/proguanil.

On dispose de peu de données sur l'incidence du paludisme et sur l'efficacité et la tolérabilité des régimes actuellement recommandés dans le cas des longs séjours à l'étranger. Les études effectuées auprès de membres du Corps des volontaires de la paix et celles menées dans des régions de résistance à la chloroquine ont toutes démontré que l'usage prolongé de la méfloquine est bien toléré et est plus efficace que la prise de chloroquine et de proguanil[57, 77, 112, 118]. Certaines données indiquent qu'une meilleure éducation des voyageurs comporte des avantages sur le plan de

l'observance thérapeutique. L'incidence du paludisme dans une cohorte d'expatriés au Ghana variait de 1/50 à 1/25 par mois entre 1993 et 1999 (2-4 %). Un programme de prévention du paludisme a été instauré; il comportait entre autres de l'information sur les lignes directrices canadiennes, les mesures de protection individuelle ainsi que l'auto-traitement lorsque des tests de diagnostic rapide auto-administrés étaient positifs. Selon des données de surveillance, l'incidence mensuelle du paludisme a diminué entre 2000 et 2002, passant de 4/1000 à 1,7/1000 (0,4 0,17 %)(K. Gamble, Donnée non-publiée).

Moustiquaires de lit imprégnées d'insecticide

Les problèmes liés à la protection individuelle ne sont pas les mêmes dans le cas des séjours de longue durée ou de courte durée (dont il est question au chapitre 3). Il faut s'efforcer d'informer les voyageurs au sujet des changements saisonniers dans la température et du risque de paludisme. Durant la saison des pluies, il faut renouveler l'insecticide sur les moustiquaires parce que la plupart des voyageurs qui séjournent longtemps à l'étranger utilisent des moustiquaires imprégnées d'un insecticide qui perd son effet après 6 mois d'usage. La perméthrine liquide n'est pas vendue au Canada; on doit l'acheter à l'étranger. Les moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action, qui sont disponibles dans certains pays d'Europe, sont une solution à envisager[119].

Tests de diagnostic rapide (TDR)

Si une formation n'est pas offerte, rien ne permet de croire que ces tests seraient plus utiles chez les personnes qui voyagent ou séjournent longtemps à l'étranger que chez l'ensemble des voyageurs[120, 121] (voir le chapitre 7 pour des renseignements sur le diagnostic du paludisme et les TDR). Les expatriés font souvent partie d'une communauté assez stable, de sorte que des membres clés pourraient recevoir une formation adéquate sur l'utilisation des TDR et l'administration d'un auto-traitement. Il faut user de prudence parce qu'il n'existe aucune donnée provenant d'études contrôlées sur l'utilisation des TDR dans les populations d'expatriés ou de voyageurs qui séjournent longtemps à l'étranger.

Médicaments de contrefaçon

La production, la distribution et la vente d'antipaludéens, d'antirétroviraux et d'autres médicaments de contrefaçon sont répandues dans bien des régions de l'Orient, de l'Asie et de l'Afrique[122, 123, 124]. On a constaté que le tiers à la moitié des comprimés d'artésunate en Asie du Sud Est ne contenaient aucun ingrédient actif. Un grand nombre d'expatriés achètent leurs antipaludéens en vente libre et ne sont pas en mesure d'évaluer l'authenticité de ces médicaments. La recommandation d'acheter des médicaments de marque déposée peut ne pas être suffisante[122, 123, 124].

Tous les voyageurs, et en particulier ceux séjournant longtemps à l'étranger, les expatriés et les missionnaires devraient être mis en garde contre les médicaments de contrefaçon. Le Coartem® n'est pas encore homologué au Canada mais est recommandé par l'OMS comme traitement de première intention contre le paludisme à *P. falciparum* en Afrique. Si ce médicament doit être recommandé aux personnes qui voyagent ou séjournent longtemps à l'étranger, il devrait être acheté dans les pays (p. ex. Europe) où une contrefaçon est peu probable. Bien que la prophylaxie par l'atovaquone/proguanil soit trop coûteuse pour la majorité des personnes qui voyagent ou séjournent longtemps à l'étranger, la plupart pourraient se permettre d'acheter une ou deux cures afin de s'assurer d'y avoir accès rapidement à des fins d'auto-traitement.

Le problème des médicaments de contrefaçon est particulièrement vital pour les voyageurs qui partent pour une longue période parce qu'ils devront renouveler leur prescription d'antipaludéens utilisés à des fins prophylactique et de médicaments pour l'auto-traitement de réserve du paludisme dans des pharmacies situées dans des pays où la contrefaçon constitue un problème[122, 123, 124].

De nombreux expatriés achètent leurs antipaludéens en vente libre et ils ne sont pas en mesure d'évaluer l'authenticité des médicaments qu'on leur vend. La recommandation d'acheter des médicaments de marque déposée peut ne pas suffire. Il convient de mettre en garde toutes les personnes qui voyagent ou séjournent à long terme à l'étranger contre les médicaments de contrefaçon et de les encourager à acheter une provision de médicaments dans des pays qui ont mis en place des mesures strictes de contrôle de la qualité.

Prophylaxie finale

La prophylaxie finale est plus problématique lors d'un long séjour que d'un court séjour. Une attention particulière doit être portée aux expatriés et aux militaires. Consulter le chapitre 4, Prévention – Régimes chimioprophylactiques, pour avoir plus de détails.

Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves	*Catégorie MFP*
Les recommandations relatives à la prévention du paludisme chez les personnes qui voyagent ou qui séjournent longtemps à l'étranger ne devraient pas différer sensiblement de celles qui s'appliquent aux courts séjours[125].	**B III**
Il est raisonnable d'apprendre aux voyageurs qui partent pour une longue période à se servir des tests de diagnostic rapide[120, 125].	**C III**
Il est important que les voyageurs qui séjourneront longtemps à l'étranger et qui risquent d'acheter des médicaments dans des pays où il n'y a pas de contrôle soient informés au sujet des antipaludéens de contrefaçon[122, 123, 124].	**C II**
La primaquine devrait être considérée comme le médicament de choix pour la prophylaxie finale (voir le chapitre 8) chez les militaires, les voyageurs partis pour une longue période ou les expatriés qui reviennent de régions de transmission de *P. vivax*[73, 125, 126].	**A I**

Prévention du paludisme chez les voyageurs souffrant d'autres maladies

Les voyageurs ayant des problèmes de santé présentent un défi particulier, pour différentes raisons. Ils peuvent contracter plus facilement le paludisme et en présenter une forme plus grave. Par ailleurs, le paludisme peut venir aggraver une maladie existante. Enfin, on peut redouter les effets d'interactions complexes entre les antipaludéens et les médicaments pris pour traiter d'autres maladies.

Sujets immunodéprimés

i. **VIH/sida :** Des données récentes semblent indiquer l'existence d'une interaction entre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et *P. falciparum*, chacun ayant un effet délétère sur l'autre. L'infection palustre stimule la réplication du VIH-1, ce qui augmente les charges virales, qui persistent pendant des semaines après l'infection, bien que les répercussions sur la progression de la maladie ne soient pas encore très claires[127, 128]. Par contre, on a établi que ceux qui étaient infectés par le VIH couraient un plus grand risque de parasitémie et de paludisme clinique que les personnes séronégatives pour le VIH. Des modèles mathématiques laissent entrevoir une grande surincidence de l'infection à VIH et de l'infection palustre, peut-être à cause de ces interactions. Le risque d'infection palustre et la densité parasitaire augmentent au fur et à mesure que l'état immunitaire se détériore[128] et semblent plus graves chez les personnes non enceintes qui ne sont pas immunes que chez celles qui ont une immunité partielle[21]. Bien que le risque d'issues défavorables de la grossesse chez les femmes partiellement immunes soit habituellement à son plus haut niveau durant la première grossesse, le risque chez celles qui sont co infectées par le VIH s'étend à toutes les grossesses[129].

Le risque de transmission verticale du VIH peut être plus élevé chez les femmes qui sont co infectées par le VIH en raison d'une perturbation de l'architecture placentaire[130]. Malheureusement, l'échec du traitement antipaludique semble plus fréquent chez les adultes infectés par le VIH que chez ceux qui sont séronégatifs pour le VIH[131]. Le traitement de l'infection à VIH comporte souvent l'administration de nombreux antirétroviraux, dont plusieurs (particulièrement les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et les inhibiteurs de la protéase) peuvent avoir des interactions avec les antipaludéens, l'un ou l'autre médicament pouvant exercer des effets toxiques ou avoir une efficacité réduite[132]. Les profils d'effets indésirables se chevauchent, ce qui peut également causer des problèmes[133]. Divers antirétroviraux

peuvent avoir une activité antipaludique directe ou indirecte, mais leur utilité clinique n'a pas encore été établie[134]. La consultation d'un spécialiste de la médecine des voyages ou des maladies tropicales parallèlement au spécialiste du VIH du voyageur est recommandée.

ii. **Asplénie :** La rate facilite la phagocytose et favorise l'élimination des érythrocytes parasités. On a observé un retard de la clairance des parasites chez les patients aspléniques malgré le recours à un traitement antipaludique efficace[135]. La splénectomie accroît le risque et l'ampleur de la parasitémie, même chez les personnes partiellement immunes dans les pays impaludés[136], et des cas de paludisme grave ont été signalés chez des voyageurs souffrant d'asplénie[137]. Il faut envisager, *en plus* des mesures prophylactiques, un auto-traitement de réserve, si le sujet doit se rendre dans des régions isolées ou dans des régions où l'accès aux soins médicaux est limité (voir le chapitre 6). La survenue d'une fièvre chez un sujet asplénique peut être un signe de paludisme ou d'une infection par une bactérie encapsulée, de sorte qu'il faut également discuter du traitement antibactérien de réserve[132].

iii. **Autres déficits immunitaires :** Il existe peu de données sur l'histoire naturelle du paludisme chez les sujets présentant d'autres déficits immunitaires. On peut cependant présumer que l'évolution clinique du paludisme chez ces personnes est semblable ou pire que ce que l'on voit chez d'autres sujets. Le professionnel de la santé doit aussi tenir compte de tout immunodépresseur pris par son patient, car beaucoup de ces médicaments sont métabolisés dans le foie par les enzymes microsomales et pourraient donc interagir avec certains antipaludéens. Un spécialiste en médecine des voyages ou en maladies tropicales devrait travailler en étroite collaboration avec le spécialiste qui prend soin de tels voyageurs de façon à pouvoir dispenser des conseils appropriés.

Autres affections

i. **Maladies cardiovasculaires :** Bien qu'on ait signalé que la méfloquine cause des arythmies lorsqu'elle est utilisée à des fins prophylactiques[138], ce problème n'a pas été confirmé dans de petites études du médicament chez des volontaires[139]. Selon des rapports, la méfloquine, la doxycycline et le proguanil peuvent potentialiser la warfarine, ce qui entraîne des problèmes de coagulation et parfois des hémorragies[139, 140, 141, 142, 143]. Si ces médicaments sont utilisés (y compris le proguanil comme constituant du Malarone[MD]), un essai de la médication devrait cependant être effectué plusieurs semaines à l'avance afin qu'on puisse mener des dosages en série du Rapport international normalisé (RIN) et qu'on puisse ajuster la dose d'anticoagulants.

ii. **Troubles neuropsychiatriques :** Comme la chloroquine et la méfloquine peuvent exacerber certains troubles convulsifs, il faut prescrire d'autres agents. Rien n'indique que les convulsions fébriles chez les enfants soient une contre-indication de ces médicaments. L'usage concomitant d'anticonvulsivants qui stimulent les enzymes des microsomes hépatiques (p. ex. barbituriques, phénytoïne, carbamazépine) peut réduire les concentrations sériques et la demi-vie de la doxycycline, et la posologie peut devoir être ajustée (voir le chapitre 8)[143]. La méfloquine peut être associée à une augmentation du risque de troubles psychiatriques, notamment de dépression et de troubles anxieux; il importe donc de faire un interrogatoire soigneux pour écarter ces affections avant la prise de méfloquine[144]. Aucune donnée ne démontre que le trouble déficitaire de l'attention (TDA) amplifie le risque d'effets secondaires neuropsychiatriques; cependant il est prudent de s'assurer que le sujet ne souffre pas de types des troubles psychiatriques mentionnés ci-dessus[93].

iii. **Troubles hépatiques ou rénaux :** Une altération modérée ou grave de la fonction hépatique ou de la fonction rénale peut entraîner une importante modification des concentrations sériques d'antipaludéens. Si la fonction hépatique ou rénale est altérée, il faut faire preuve de prudence au moment de choisir les médicaments pour la prophylaxie et le traitement du paludisme et d'en déterminer la posologie. Si la conduite à tenir n'est pas claire après l'examen d'une source de référence standard, il est recommandé de consulter un spécialiste en médecine des voyages.

Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves	*Catégorie MFP*
Les personnes qui sont immunodéprimées ou souffrent d'autres maladies concomitantes devraient consulter un spécialiste en médecine des voyages ou en maladies infectieuses en plus du principal médecin qui les soigne pour leur maladie sous-jacente[20].	**B III**
Avant de prescrire des antipaludéens à une personne infectée par le VIH, il convient d'examiner soigneusement les interactions médicamenteuses potentielles[133].	**A I**
Avant qu'une personne traitée à la warfarine prenne de la méfloquine, de la doxycycline ou du proguanil (y compris dans l'association atovaquone/proguanil), un essai préalable avec dosage du RIN devrait être effectué[140, 141, 142, 143].	**A II**
Avant qu'on envisage l'utilisation de la méfloquine, il faut soigneusement vérifier l'existence de problèmes de santé mentale pour s'assurer que le patient ne souffre pas de troubles psychotiques, dépressifs ou anxieux[144].	**A I**

6. Diagnostic du Paludisme

Le paludisme à *P. falciparum* peut entraîner rapidement la mort, en particulier chez l'hôte non immun; c'est le diagnostic le plus urgent à confirmer ou à exclure chez le voyageur qui présente une fièvre à son retour d'un voyage dans une région impaludée. Bien que d'autres signes et symptômes puissent se manifester chez des patients atteints de paludisme, ils sont ni sensibles ni spécifiques. Par exemple, la fièvre est souvent non cyclique, et la splénomégalie est rarement présente en début d'évolution du paludisme à *P. falciparum*[145]. Une évaluation clinique, même effectuée par des experts, peut ne pas confirmer ou écarter de façon fiable un diagnostic de paludisme[146]. La plupart des cas de paludisme à *P. falciparum* consultent dans les 2 à 3 mois suivant l'exposition, bien que les manifestations cliniques puissent être retardées chez les voyageurs qui ont suivi un traitement chimioprophylactique. D'autres formes de paludisme peuvent se manifester jusqu'à plusieurs années après l'exposition.

Il est critique d'encourager fortement tout voyageur qui s'est rendu dans une zone impaludée, en particulier au cours des 3 mois précédents, et qui présente une fièvre inexpliquée de consulter un médecin et de subir des analyses en laboratoire dans les 24 heures; il devrait en outre informer la personne qui le soigne de ses antécédents pertinents de voyage. Le voyageur devrait recevoir cette information lors de l'évaluation effectuée avant un voyage. Les médecins devraient inclure un recueil des antécédents de voyage dans l'évaluation des patients fébriles.

Pour confirmer ou exclure un diagnostic de paludisme, un échantillon de sang doit être analysé. Le test standard consiste en un examen microscopique de frottis sanguins (étalement mince et goutte épaisse). Il faut beaucoup de formation et d'expérience pour bien analyser les frottis sanguins, notamment pour interpréter les gouttes épaisses et identifier l'espèce de parasites. L'absence de personnel expérimenté peut limiter l'exactitude du diagnostic du paludisme dans les laboratoires au Canada[147], alors que le diagnostic dans des pays à faible revenu est souvent peu fiable en raison de problèmes liés à la qualité du microscope ou des colorations ainsi qu'à la supervision et au contrôle de qualité du laboratoire[148]. Par exemple, le diagnostic de paludisme établi après l'analyse de frottis sanguins dans des cliniques locales en Afrique n'a pu être confirmé que chez 25 % des cas diagnostiqués parmi des membres d'un Corps de volontaires de la paix[112].

Si l'on soupçonne qu'un cas est atteint de paludisme au Canada, on devrait avoir accès moins de 1 à 2 heures après la réception d'un échantillon sanguin au laboratoire du résultat indiquant la présence ou l'absence de la maladie et, dans la plupart des cas, l'espèce en cause[148]. Dans une minorité de cas, lorsque la parasitémie est faible, un frottis initial peut être faussement négatif, ce qui oblige à effectuer un ou deux frottis additionnels à un intervalle de 12 à 24 heures pour confirmer ou exclure le diagnostic. Il est important de répéter les frottis à intervalles réguliers plutôt que de retarder potentiellement le diagnostic en essayant de planifier la prise d'échantillon avec le cycle de la fièvre[149].

Un des éléments essentiels de l'interprétation d'un frottis pour la détection du paludisme est l'identification de l'espèce du parasite. Il est essentiel de bien identifier l'espèce afin de choisir le traitement adéquat qui peut sauver la vie du patient, et de prendre des décisions judicieuses, notamment en ce qui concerne l'hospitalisation. Le dosage de la parasitémie est également important pour déterminer dès le départ si un traitement parentéral est requis ou, de façon exceptionnelle, si une exsanguino-transfusion et une admission à l'unité de soins intensifs sont nécessaires. Enfin, celle-ci permet également à la surveillance du traitement des infections à *P. falciparum*.

Tests de diagnostic rapide

Les TDR ne font pas appel à la microscopie ni à des techniques spécialisées de laboratoire et peuvent jouer un rôle d'appoint utile dans le diagnostic du paludisme[150]. Santé Canada a homologué divers tests de diagnostic rapide qui peuvent être utilisés au Canada[151]. Les TDR sont des méthodes immunochromatographiques qui utilisent des anticorps monoclonaux pour capturer les antigènes des plasmodies dans un échantillon du patient, produisant un changement de couleur visible. Tous les tests comportent une bande témoin positive qui devient visible lorsque l'échantillon migre le long de la bandelette. L'absence d'une bande témoin indique que le test n'est pas valide, mais la présence d'une bande témoin visible n'est pas un gage de fiabilité[152].

Ces tests utilisent de petites quantités de sang (2 à 50 µL) et peuvent être effectués sur des prélèvements par ponction digitale ou sur du sang traité à l'anticoagulant ou du plasma. Les cibles actuelles des TDR sont la protéine 2 riche en histidine de *P. falciparum* (Pf HRP 2) ou des enzymes de la voie glycolytique du parasite (p. ex. lactate déshydrogénase spécifique du parasite (pLDH) ou l'aldolase de *Plasmodium*, également appelé antigène pan spécifique du paludisme). Les tests basés sur la lactate déshydrogénase permettent de détecter toutes les espèces de plasmodies ou peuvent être spécifiques au *P. falciparum* ou *P. vivax*. On peut utiliser des combinaisons d'antigènes cibles pour détecter l'infection à *P. falciparum*, à *P. vivax*, l'infection mixte à *P. falciparum* et à *P. vivax* ou l'infection mixte par *P. falciparum* et d'autres espèces. Pour le moment, on ne dispose pas de tests spécifiques pour *P. malariae* et *P. ovale*[153].

Même si certains de ces tests avaient été mis au point au départ pour que les voyageurs qui n'auraient pas accès à un diagnostic efficace du paludisme puissent les utiliser en voyage, leur fiabilité dans un tel contexte s'est cependant avérée sous optimale. Des proportions importantes de voyageurs sont incapables de terminer le protocole du test ou d'interpréter correctement les résultats[154, 155] et les taux de résultats faussement négatifs sont inacceptables[156]. Cependant, lorsque ces tests sont utilisés par des employés de laboratoire formés, ils peuvent permettre un diagnostic rapide du paludisme en attendant la réalisation de tests de confirmation par microscopie ou amplification par la polymérase (PCR)[150].

Les caractéristiques de fonctionnement des TDR varient considérablement dans la littérature. En général, les TDR sont le plus efficaces pour détecter *P. falciparum*, les taux de sensibilité variant entre 8 % et 100 % et les taux de spécificité entre 92 % et 95 %[157]. À des densités parasitaires inférieures à 100/µL, la sensibilité diminue, les taux tombant à moins de 70 % à des densités de moins de 50/µL[158]. Ces tests sont moins sensibles pour détecter *P. vivax* que *P. falciparum*. On dispose de données limitées pour *P. vivax*, mais le seuil de détection satisfaisante de la parasitémie peut être plus élevé (> 1 000 parasites/µL)[154].

Les TDR ne sont pas des outils recommandés pour évaluer la réponse au traitement antipaludique. La Pf HRP-2 persiste longtemps après la clairance sanguine des parasites au stade asexué, les taux de positivité s'élevant à 68 % après 7 jours et à 27 % après 28 jours de traitement[158]. Les tests de détection de l'aldolase du parasite demeurent également positifs après la clairance des parasites au stade asexué et peuvent rester positifs encore plus longtemps que les tests basés sur la Pf HRP-2.

Les TDR ont l'avantage d'être simples à utiliser, ils peuvent être effectués par des employés de laboratoire qui n'ont pas reçu de formation sur la détection microscopique des plasmodies et ne requièrent aucun équipement. Cependant, les résultats peuvent être inexacts si les instructions ne sont pas suivies scrupuleusement. Les résultats doivent être lus dans les délais spécifiés par le fabricant, car les lignées testées peuvent devenir positives plusieurs heures après la réalisation du test même s'il n'y a pas de véritable parasitémie. La chaleur et l'humidité peuvent endommager le système de détection; il faut donc ouvrir les emballages des tests juste avant de les utiliser.

La présence d'auto anticorps, tels que le facteur rhumatoïde, les anticorps hétérophiles et les anticorps anti-souris peut donner des résultats faussement positifs dans certaines trousses de détection. La probabilité d'un faux positif en présence du facteur rhumatoïde varie selon l'anticorps testé. Chez les patients qui présentent une forte parasitémie, on signale à l'occasion des résultats négatifs aux TDR, qui sont probablement dus au phénomène de zone, phénomène où un excédent de l'antigène masque l'anticorps testé[150, 159]. Une réaction croisée peut parfois survenir entre des espèces, par exemple les tests basés sur l'aldolase ou la pLDH comportant des bandes pour *P. falciparum* et d'autres plasmodies peuvent donner une réaction positive sur les deux bandes alors que seulement une infection à *P. falciparum* est présente, ce qui complique le diagnostic exact des infections mixtes[157]. Une variation géographique dans les colorations de *P. falciparum* peut également influer sur la sensibilité des tests[160].

Amplification par la polymérase

Bien qu'elle ne soit pas pratique pour le traitement immédiat du patient parce qu'elle est rarement disponible, la PCR est de plus en plus reconnue comme l'étalon de référence à cause de sa grande sensibilité et de sa grande spécificité ainsi que de sa capacité d'identifier l'espèce (voir le tableau 2). Son utilisation ne cesse de croître pour le « contrôle de la qualité ». Les techniques de PCR (p. ex. PCR en temps réel) qui fournissent des résultats plus rapidement deviendront probablement plus accessibles dans un avenir prochain[161, 162, 163].

Tableau 2 : Comparaison des tests pour le diagnostic du paludisme

	Seuil approximatif de densité parasitaire	*Identification de l'espèce*	*Accessibilité*	*Détection de la résistance*
Microscopie – gouttes épaisses	50/µL (0,001 %)	Modérée	Limitée	Non
Microscopie – étalements minces	>100/µL (0,002 %)	Bonne	Limitée	Non
TDR	>100/µL (0,002 %)	+/- (limitée)	Bonne	Non
PCR	5/µL (0,0001 %)	Bonne	Mauvaise	Oui

Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves	*Catégorie MFP*
Tout cas suspect de paludisme est considéré comme une urgence médicale, particulièrement s'il y a des signes de dysfonctionnement viscéral comme une altération de l'état mental[147, 164, 165, 166].	A II
On devrait conseiller aux voyageurs qui se rendent dans des régions impaludées de consulter un médecin et de subir des épreuves de laboratoire le plus tôt possible (toujours dans les 24 heures suivant l'apparition d'une fièvre inexpliquée), en particulier dans les 2 à 3 premiers mois suivant leur retour, et ils devraient indiquer à leur professionnel de la santé les pays qu'ils ont visités[147].	A III
On devrait soupçonner le paludisme chez tout patient qui revient d'une région impaludée et qui présente ou a présenté une fièvre[146].	A III
Un échantillon de sang devrait être transmis immédiatement pour un examen de détection du paludisme si l'on soupçonne le paludisme. Si personne de compétent ne peut lire les frottis dans l'établissement où se présente le patient, on devrait avoir recours à un TDR pour le diagnostic et transmettre rapidement un échantillon de sang à un centre de référence. Le résultat du TDR ou du frottis sanguin initial devrait être disponible dans les 2 heures suivant le prélèvement de sang[150].	A III
Si les frottis initiaux sont négatifs, deux autres frottis et un examen devraient être effectués à un intervalle de 12 à 24 heures[167].	B III
Un étalement mince devrait être examiné au microscope avec de l'huile à immersion pendant 15 à 20 minutes (200-300 champs avec objectif à immersion grossissant 100 fois) de même qu'une goutte épaisse pendant 5 à 10 minutes (200 à 300 champs avec objectif à immersion grossissant 100 fois), par quelqu'un qui a de l'expérience dans l'analyse des gouttes épaisses, avant que les frottis ne soient déclarés négatifs pour le paludisme[168, 169].	A III
Un laboratoire devrait interpréter les frottis sanguins comme étant positifs ou négatifs pour le parasite dans l'heure ou les 2 heures qui suivent la réception de l'échantillon de sang et devrait identifier l'espèce en l'espace de 12 heures, s'il ne peut le faire immédiatement[167, 168].	B III
Les TDR sont des outils diagnostiques essentiels dans les régions du Canada où l'on ne peut obtenir les résultats de la microscopie pour le paludisme en moins de 2 heures[147].	B III
Les résultats des TDR (tant positifs que négatifs) doivent être vérifiés par microscopie spécialisée ou PCR pour déterminer l'ampleur de la parasitémie et identifier l'espèce. Il est essentiel de connaître les concentrations du parasite dans le sang pour prendre en charge le patient atteint de paludisme à *P. falciparum*[170, 171].	A II
Les TDR ne devraient pas être utilisés pour évaluer la réponse au traitement[172, 173].	E II
Les tests de diagnostic rapide ne devraient pas être systématiquement recommandés dans le cas des voyageurs[120, 147, 154].	D II

7. Traitement du paludisme

On entend par **paludisme non compliqué ou simple** un paludisme symptomatique qui ne s'accompagne d'aucun signe de maladie grave ou de dysfonctionnement d'organes vitaux. Le traitement du paludisme non compliqué vise à guérir l'infection. Cet objectif est important car le traitement préviendra, dans les cas d'infection à *P. falciparum*, la progression vers la maladie grave. Lorsqu'on choisit des régimes thérapeutiques, la tolérabilité du médicament, le profil d'effets indésirables et la rapidité de la réponse thérapeutique sont des points importants à considérer.

Le **paludisme** est dit grave ou **compliqué** lorsque la maladie symptomatique s'accompagne d'hyperparasitémie (≥ 5 %) ou de signes d'atteinte d'un organe cible ou des complications énumérées au tableau 3. Le principal objectif du traitement consiste à prévenir le décès. Dans le cas du paludisme cérébral, la prévention des déficits neurologiques est aussi importante.

Le principal objectif du traitement du paludisme grave chez la femme enceinte est de sauver la vie de la mère. La prévention d'une recrudescence et des effets secondaires mineurs demeure un objectif secondaire.

Au Canada, on devrait songer à hospitaliser tous les patients (en particulier les enfants) atteints de paludisme à *P. falciparum* ou leur administrer un traitement initial dans une unité d'observation pour vérifier s'ils tolèrent le traitement ou pour confirmer la diminution de la parasitémie grâce au traitement. Si la maladie est grave ou compliquée (tableau 3) ou si le patient ne peut tolérer le traitement par voie orale, il faut administrer un traitement parentéral et exercer une surveillance clinique étroite, de préférence dans une unité de soins intensifs. Au besoin, on peut s'adresser au Réseau canadien sur le paludisme (RCP) de la région appropriée pour la prise en charge des cas de paludisme (voir les coordonnées des personnes-ressources à l'annexe V).

Tableau 3 : Critères de diagnostic du paludisme grave à *P. falciparum**

Manifestation clinique	*Manifestation biologique*
Prostration/troubles de la conscience	Anémie sévère (Hct < 15 %; Hb ≤ 50 g/L)
Détresse respiratoire	Hypoglycémie (glycémie < 2,2 mmol/L)
Convulsions multiples	Acidose (pH artériel < 7,25 ou bicarbonate < 15 mmol/L)
Collapsus cardiovasculaire	Insuffisance rénale (créatinine > 265 Mmol/L)[181]
Œdème pulmonaire (radiologique)	Hyperlactatémie
Saignement anormal	Hyperparasitémie (> 5 %)
Ictère	
Hémoglobinurie	

* Si un patient présente une parasitémie asexuée à *P. falciparum* et s'il n'y a aucune autre cause évidente des symptômes, la présence d'une ou plusieurs des caractéristiques cliniques ou biologiques suivantes permet de classer le patient comme un cas de paludisme grave.

Adaptation de : *Directives pour le traitement du paludisme*, Organisation mondiale de la santé, 2006, Genève[126].

Principes généraux de la prise en charge

La prise en charge initiale du patient dépend de beaucoup de facteurs, dont l'espèce ayant causé l'infection, la gravité de l'infection, l'âge du patient, le profil de pharmacorésistance des souches circulant dans la région où l'infection a été contractée ainsi que l'innocuité, l'accessibilité et le coût des antipaludéens. À certains moments, les décisions relatives à la prise en charge peuvent devoir être prises avant qu'on n'obtienne les résultats du laboratoire de parasitologie. Il faut répondre à 3 questions si l'on veut amorcer un traitement efficace du paludisme :

1. **Cette infection est-elle causée par *P. falciparum*?**

Le traitement varie selon l'espèce de plasmodies en cause (voir ci dessous).

2. **S'agit-il d'une infection grave ou compliquée? (voir le tableau 3)**

Dans les cas d'accès palustre grave ou compliqué, il faut habituellement administrer le traitement par voie parentérale et parfois procéder à une exsanguino-transfusion. On peut se procurer de l'artésunate et/ou de la quinine pour administration parentérale par le biais du Réseau canadien sur le paludisme (voir l'annexe V).

3. **L'infection a-t-elle été acquise dans une région connue de pharmacorésistance au paludisme? (voir l'annexe I)**

Le traitement devrait être adapté en conséquence.

Prise en charge du paludisme à *P. falciparum*

Les lignes directrices qui suivent sont tirées, en partie, des *Directives pour le traitement du paludisme*[126] et du *Vade-mecum de la prise en charge du paludisme grave*[175] de l'OMS. Le lecteur intéressé peut se reporter à ces documents pour obtenir plus de détails sur ces questions.

En règle générale, on devrait envisager d'hospitaliser tous les patients non immuns et tous les enfants atteints de paludisme à *P. falciparum*, grave ou non, afin de s'assurer qu'ils tolèrent les antipaludéens et de détecter les complications ou un échec thérapeutique précoce. Si une hospitalisation n'est pas prévue, il faut alors observer tous les cas lorsqu'ils reçoivent leur première dose de traitement pour vérifier qu'ils tolèrent bien le médicament avant qu'ils n'obtiennent leur congé du service des urgences. Pour prévenir les réactions indésirables, on devrait fournir aux patients, avant leur congé, d'autres doses de médicaments ou les adresser à une pharmacie qui peut exécuter l'ordonnance adéquatement. Un algorithme pour la prise en charge du paludisme est présenté à la figure 1. Cet algorithme se fonde sur deux critères essentiels : obtention rapide (dans les 2 heures) du résultat du laboratoire de parasitologie et accès rapide (dans l'heure ou les 2 heures qui suivent) à un traitement antipaludique adéquat. Nous traiterons ci dessous de la prise en charge du paludisme lorsque ces conditions importantes ne sont pas réunies. Le traitement du paludisme ne consiste pas simplement à choisir les bons antipaludéens. Dans tous les cas de paludisme, une évaluation clinique devrait être effectuée chaque jour jusqu'à l'arrêt de la fièvre et chaque fois qu'il y a eu une récurrence des symptômes; dans les cas de paludisme à *P. falciparum*, des frottis devraient être répétés chaque jour jusqu'à ce qu'ils deviennent négatifs.

Paludisme grave

Le paludisme grave est habituellement causé par une infection à *P. falciparum*. Bien que l'infection à *P. vivax* soit considérée comme bénigne, elle peut entraîner à l'occasion une maladie grave, notamment une anémie sévère, une thrombocytopénie sévère, une pancytopénie, un ictère, une rupture de la rate, une insuffisance rénale aiguë et un syndrome de détresse respiratoire aiguë[176, 177, 178, 179]. Le traitement et la prise en charge de ces cas devraient être rapides et efficaces, tout comme pour le paludisme à *P. falciparum* grave et compliqué (voir ci-après).

Le paludisme grave à *P. falciparum* peut s'accompagner d'un taux de mortalité de 20 % ou plus. Les patients infectés doivent être hospitalisés immédiatement et faire l'objet d'une prise en charge médicale urgente et intensive, idéalement dans une unité de soins intensifs[180]. L'état du malade devrait être observé le plus souvent possible et les paramètres suivants devraient entre autres être contrôlés : surveillance des signes vitaux, évaluation de la fréquence et du profil respiratoires, score de coma et débit urinaire. La glycémie devrait être mesurée toutes les 4 heures à l'aide de tests rapides (bâtonnets), en particulier chez les patients inconscients. Les convulsions devraient être traitées sans délai au moyen de benzodiazépines; il n'est pas cependant utile d'administrer des anticonvulsivants à des fins prophylactiques[126]. Les personnes souffrant de paludis-

me grave à *P. falciparum* risquent de présenter tous les problèmes décrits dans le tableau 3 de même que d'autres effets indésirables, y compris des déficits neurologiques permanents ou une insuffisance rénale chronique, et risquent également de mourir.

Deux classes de médicaments sont efficaces pour le traitement parentéral du paludisme grave, les alcaloïdes du quinquina (quinine et quinidine) et les dérivés de l'artémésinine (artésunate, artéméther et artémotil). Un rapport récent d'un essai comparatif randomisé ouvert effectué chez 1 461 patients atteints de paludisme grave à *P. falciparum* en Asie a mis en évidence un taux de réduction de la mortalité de 35 % (15 % c. 22 %). Les auteurs, de même que l'Organisation mondiale de la santé, préconisent l'usage de l'artésunate comme traitement de choix contre le paludisme grave à *P. falciparum* chez les adultes[126,133, 181].

Tous les patients atteints d'une infection **grave** à *P. falciparum* et ceux qui ne tolèrent pas les médicaments administrés par voie orale doivent recevoir un traitement parentéral. On peut obtenir de l'artésunate et/ou de la quinine injectables (voir le tableau 4), 24 heures sur 24 par l'entremise du RCP (voir l'annexe V pour plus d'information). Il vaut mieux si possible administrer de l'artésunate que de la quinine par voie parentérale 1) pour le traitement du paludisme grave, 2) lorsque le patient est incapable de prendre ou ne tolère pas les médicaments administrés par voie orale ou 3) lorsqu'il y a une intolérance à la quinine, une contre-indication ou un échec du traitement. Si l'on ne peut avoir accès ni à de l'artésunate parentéral ni à la quinine ou à la quinidine parentérales dans l'heure qui suit le diagnostic du paludisme grave, un traitement oral par la quinine peut être mis en route, après l'administration au besoin d'une dose d'un anti-émétique pour réduire le risque de vomissement, ou encore de la quinine peut être administrée par une sonde nasogastrique en attendant le traitement parentéral. La quinine parentérale doit être administrée de préférence à la quinidine à cause de la cardiotoxicité de la quinidine, qui nécessite une surveillance électrocardiographique et une réduction de la dose en cas d'effets cardiotoxiques (il faut réduire le débit de perfusion si l'intervalle QT corrigé augmente de plus de 25 % par rapport à la valeur de référence). Si on administre de la quinine ou de la quinidine à un patient qui a pris de la méfloquine ou de l'halofantrine au cours des 2 semaines précédentes, on risque de provoquer une arythmie cardiaque d'origine médicamenteuse; ces patients ne devraient pas recevoir une dose d'attaque du médicament et devraient faire l'objet d'une surveillance électrocardiographique.

De nombreux traitements d'appoint ont été proposés pour la prise en charge du paludisme grave, mais peu d'entre eux ont démontré leur capacité d'améliorer l'issue de la maladie[126]. La rééquilibration hydro-électrolytique devrait être personnalisée en fonction du déficit estimatif. Le taux optimal de rééquilibration, le rôle des colloïdes par rapport aux cristalloïdes et la composition électrolytique optimale de la solution de rééquilibration n'ont pas été établis. Une hypoglycémie (potentiellement exacerbée par le traitement par la quinine, qui stimule la libération d'insuline) devrait être soupçonnée chez un patient dont l'état se détériore subitement et elle devrait être traitée sur le champ. L'usage de stéroïdes pour traiter l'accès grave ou le paludisme cérébral est associé à des issues plus défavorables et doit donc être évité[182]. Dans le cas d'une infection à *P. falciparum* compliquée s'accompagnant d'une forte parasitémie (> 10 %), une exsanguino-transfusion a été utilisée à titre expérimental comme intervention potentiellement salvatrice. Plusieurs raisons ont été invoquées à l'appui de l'exsanguino-transfusion, notamment : 1) l'élimination des érythrocytes ou globules rouges (GR) infectés de la circulation amenant l'abaissement consécutif de la charge parasitaire, 2) la réduction rapide de la charge antigénique et des quantités de toxines provenant des parasites et de métabolites, 3) l'élimination des médiateurs toxiques produits par l'hôte, et 4) le remplacement des GR non parasités par des globules plus déformables, pour réduire ainsi les obstacles à la microcirculation. L'exsanguino-transfusion exige un apport sûr en sang, des soins infirmiers intensifs et de multiples unités de culot globulaire (CG). On ne s'entend pas sur les indications ni sur le volume de sang à changer, mais un volume de 5 à 10 unités de CG est à prévoir[183, 184]. 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 des maladies tropicales (voir l'annexe V pour les coordonnées des personnes-ressources du RCP).

Tableau 4 : Chimiothérapie du paludisme à *P. falciparum* grave ou compliqué

L'artésunate ou la quinine parentéraux sont accessibles 24 heures sur 24 par l'entremise du Réseau canadien sur le paludisme (pour les coordonnées des personnes-ressources, voir l'annexe V ou http:llwww.phac-aspc.gc.caltmp-pmvlquininelpdflquinine-cmn_f.pdf)

REMARQUE : On doit passer à un traitement oral dès que possible.
ARTÉSUNATE PAR VOIE PARENTÉRALE :
L'artésunate est administré sur une période de 1 à 2 minutes, en un bolus de 2,4 mg/kg IV à 0, 12, 24, 48 et 72 heures, suivie du traitement oral (p. ex. doxycycline, atovaquone/proguanil ou clindamycine). Si le traitement oral n'est pas possible, une dose journalière d'artésunate peut être maintenue pendant 7 jours au total.

PLUS (initier 4 heures après la dose finale d'artésunate)

1. Atovaquone/proguanil: adultes, 4 comprimés par jour pendant 3 jours; enfants, 20 mg/kg atovaquone et 8 mg/kg proguanil une fois par jour x 3 jours

OU

2. Doxycycline : adultes, 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-indications : grossesse, allaitement ou âge < 8 ans).

OU

3. Clindamycine : 10 mg/kg (dose d'attaque) par voie intraveineuse, suivis de 5 mg/kg aux 8 heures pour un total de 7 jours (la clindamycine doit être administrée seulement si le patient ne peut prendre de la doxycycline ou de l'atovaquone/proguanil).

QUININE PAR VOIE PARENTÉRALE* :

1. **Si on a accès à une pompe à perfusion :** quinine base, dose d'attaque de 5,8 mg/kg (dichlorhydrate de quinine [sel], 7 mg/kg) administrée 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) diluée dans 10 mL/kg de solution isotonique par perfusion intraveineuse pendant 4 heures (dose d'entretien), avec répétition aux 8 heures 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).
2. **Si on n'a pas accès à une pompe à perfusion :** quinine base, dose d'attaque de 16,7 mg/kg de (dichlorhydrate de quinine [sel], 20 mg/kg) administrée par voie intraveineuse pendant 4 heures, puis 8,3 mg base/kg (dichlorhydrate de quinine [sel], 10 mg/kg) dilués dans 10 mL/kg de solution isotonique par perfusion intraveineuse pendant 4 heures (dose d'entretien), avec répétition aux 8 heures jusqu'à ce que le patient puisse avaler, puis quinine en comprimés pour un traitement complet de 5 à 7 jours (7 jours en Asie du Sud-Est).

PLUS (soit en même temps que la quinine, soit tout de suite après)

3. Atovaquone-proguanil : 4 comprimés une fois par jour pendant trois jours; enfants, 20 mg/kg atovaquone et 8 mg/kg proguanil une fois par jour x 3 jours (voir au tableau 6, chapitre 8, la posologie pour enfants).

OU

4. Doxycycline : 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-indications : grossesse, allaitement ou âge < 8 ans)

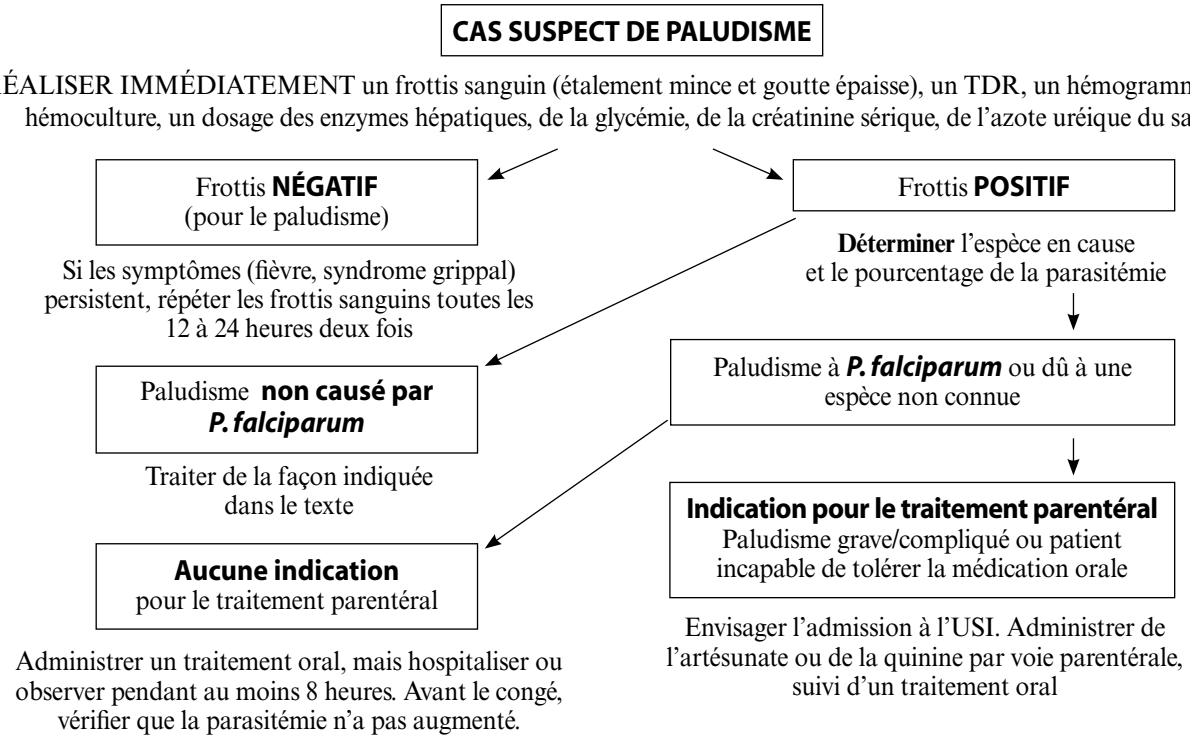
OU

5. Clindamycine : 10 mg/kg (dose d'attaque) par voie intraveineuse, suivis de 5 mg/kg aux 8 heures jusqu'à ce que le sang soit exempt de parasites sexués (la clindamycine doit être administrée seulement si le patient ne peut prendre de la doxycycline ou de l'atovoquone-proguanil).

* Il ne faut **pas** administrer de dose d'attaque si le patient a reçu de la quinine ou de la quinidine au cours des 24 heures ou de la méfloquine au cours des 2 semaines précédentes. On peut obtenir du dichlorhydrate de quinine pour administration parentérale par l'entremise du Réseau canadien sur le paludisme (voir l'annexe V pour les coordonnées des personnes-ressources). Passer au traitement oral par la quinine le plus tôt possible. Pour les patients qui ont besoin d'un traitement parentéral pendant plus de 48 heures, réduire la dose d'entretien de quinine du tiers ou de la moitié.

Remarque : On recommande d'administrer de la quinidine par voie parentérale seulement s'il est impossible d'obtenir de la quinine pour administration parentérale. Comme la quinidine entraîne un risque accru d'effets cardiotoxiques, il faut surveiller la fonction cardiaque. On peut obtenir, au cas par cas, du gluconate de quinidine pour administration parentérale par l'entremise du Programme d'accès spécial, Direction des produits thérapeutiques, 2e étage, Holland Cross, Tour A 11, av. Holland, I.A. 3002, Ottawa, Ont., K1A 0K9. **TÉL. :** 613 941 2108, **FAX :** 613-941 3194, **COURRIEL :** SAPdrugs@hc-sc.gc.ca, 613 941 3061 (après les heures normales).

Figure 1 : Algorithme pour la prise en charge du paludisme



Paludisme à P. falciparum non compliqué

Les cas de paludisme à *P. falciparum* non compliqué peuvent devenir graves s'ils ne sont pas bien traités et surveillés. Quand l'infection a été contractée dans une région où les souches sont sensibles à la chloroquine, on peut administrer de la chloroquine en monothérapie (voir le tableau 6, chapitre 8). L'OMS préconise un traitement oral associant des dérivés de l'artémésinine comme traitement oral de première intention[126]. Tant que ces agents ne sont pas disponibles et lorsqu'il est possible ou certain que l'infection a été contractée dans une région où les souches sont pharmacorésistantes (comme dans la plupart des cas de paludisme à *P. falciparum* observés au Canada), il faut administrer l'association atovaquone/proguanil ou de la quinine en plus d'un deuxième médicament (de préférence la doxycycline). Si la quinine administrée par voie orale est bien tolérée, on peut donner soit en même temps, soit l'un après l'autre (en commençant par la quinine), la quinine et le deuxième médicament (de la doxycycline ou, en cas de contre-indication, de la clindamy-cine). Si le patient ne tolère pas les médicaments administrés par voie orale, il faut administrer l'artésunate ou la quinine par voie parentérale, selon les modalités décrites dans le tableau 6, chapitre 8.

Prise en charge du paludisme dû à des espèces autres que *P. falciparum* (*P. vivax, P. ovale, P. malariae, P. knowlesi*)

La chloroquine demeure le traitement de choix pour le paludisme causé par des espèces autres que *P. falciparum* à l'extérieur de la Nouvelle Guinée (Papouasie-Nouvelle Guinée et Papouasie [Irian Jaya]), comme il est dit au tableau 6, chapitre 8. Il faut effectuer chaque jour une évaluation clinique jusqu'à ce que la fièvre ait disparu et chaque fois qu'il y a une récurrence des symptômes. Une remontée de la parasitémie asexuée moins de 30 jours après le traitement indique qu'il s'agit d'une infection à *P. vivax* chloroquinorésistante; une récurrence après 30 jours ou plus évoque une résistance de *P. vivax* à la primaquine.

Des données récentes ont confirmé la présence et la forte prévalence (80 %) du paludisme à *P. vivax* chloroquinorésistant en Papouasie (Irian Jaya). Des cas sporadiques de paludisme à *P. vivax* chloroquinorésistant ont aussi été signalés ailleurs (Indonésie, Papouasie-Nouvelle-Guinée, îles Salomon, Myanmar et Guyana)[72]. À l'heure actuelle, 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

on ignore quel est le traitement optimal dans ce cas. Une cure de quinine d'une durée de 7 jours est souvent requise pour guérir l'infection à *P. vivax* contractée en Nouvelle Guinée[126, 175]. La méfloquine et l'halofantrine se sont révélées efficaces dans le cadre d'essais cliniques de petite envergure, mais l'innocuité de ces médicaments à des doses thérapeutiques soulève des questions[126].

Des doses standard de chloroquine (25 mg base/kg sur 72 heures) associées à de fortes doses de primaquine (0,5 mg base/kg quotidiennement pendant 14 jours) 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. Selon des données limitées, une association d'une dose standard d'atovaquone/proguanil (4 comprimés par jour x 3 jours) et de primaquine (0,5 mg base/kg par jour x 14 jours) peut être efficace[190]. Pour la prise en charge de ces cas, il convient de consulter un spécialiste des maladies infectieuses ou tropicales (voir les coordonnées des personnes-ressources du RCP, annexe V).

Prise en charge du paludisme lorsque les résultats de laboratoire ou le traitement ne sont pas rapidement accessibles

Dans les cas diagnostiqués d'infection à *P. falciparum* grave ou compliquée pour lesquels de la quinine ou de l'artésunate parentéraux sont indiqués mais ne seront pas disponibles avant plus d'une heure, il convient d'amorcer le traitement oral pour la quinine (après une dose de Gravol ou par sonde nasogastrique, au besoin), jusqu'à ce qu'on obtienne le médicament parentéral. Si la présence d'une fièvre, les antécédents de voyages et les données initiales de laboratoire (petit nombre de leucocytes ou de plaquettes) évoquent un diagnostic de paludisme et si le frottis sanguin est retardé plus de 2 heures, il convient de mettre en route un traitement antipaludique.

Traitement par la primaquine

P. vivax et *P. ovale* ont un stade hépatique persistant (hypnozoïtes) qui est à l'origine des rechutes et qui ne répond qu'au traitement par la primaquine. Les rechutes causées par les formes hépatiques persistantes peuvent survenir des mois et même, dans de rares cas, jusqu'à 5 ans après l'exposition. Aucun des schémas prophylactiques actuellement recommandés ne permet de prévenir les rechutes causées par ces deux espèces de *Plasmodium*. Afin de réduire le risque de rechute après le traitement d'une infection symptomatique à *P. vivax* ou *P. ovale*, la primaquine est indiquée comme « traitement radical ». Il faut exclure la possibilité d'un déficit en G-6-PD avant de donner de la primaquine pour prévenir les rechutes. Une étude rétrospective récente portant sur 63 302 militaires américains a mis en évidence un déficit en G-6-PD chez 2,5 % des hommes et 1,6 % des femmes. Les taux étaient les plus élevés chez les Afro Américains de sexe masculin (12,2 %) suivis des hommes d'origine asiatique (4,3 %), des Afro Américaines (4,1 %), des sujets d'origine hispanique (hommes, 2 %; femmes, 1,2 %) et des femmes asiatiques (0,9 %). Les taux chez les sujets de race blanche étaient faibles (0,3 % chez les hommes et 0/4 018 chez les femmes). Aucun ne présentait un déficit de classe I, mais 46 hommes et 1 femme avaient un déficit de classe II, qui peut être associé à une hémolyse sévère menaçant un pronostic vital[186].

Dans les cas de déficit connu ou soupçonné en G-6-PD, il faut demander l'avis d'un médecin spécialiste, car la primaquine peut provoquer une hémolyse chez ces patients. La primaquine est contre-indiquée pendant la grossesse. Les infections à *P. vivax* ou *P. ovale* survenant durant la grossesse doivent être traitées à l'aide de doses standard de chloroquine (voir le tableau 6, chapitre 8). On peut prévenir les rechutes par une prophylaxie hebdomadaire à la chloroquine jusqu'à l'accouchement; par la suite, on peut prescrire sans danger de la primaquine aux mères dont le taux de G-6-PD est normal.

Il n'est pas recommandé d'administrer systématiquement de la primaquine pour prévenir les rechutes chez les voyageurs asymptomatiques à leur retour de voyage (prophylaxie finale). Toutefois, la primaquine est généralement indiquée dans le cas des personnes exposées pendant une longue période dans des régions impaludées où sévissent *P. vivax* ou *P. ovale* (p. ex. personnes ayant voyagé ou séjourné longtemps à l'étranger, voir le chapitre 5). Pour la prophylaxie finale, la primaquine est administrée après le départ du voyageur d'une zone impaludée, habituellement pendant ou après les deux dernières semaines de chimioprophylaxie (voir les recommandations concernant la posologie au chapitre 3 et au tableau 6).

Des souches de *P. vivax* présentant une sensibilité réduite à la primaquine ont été isolées en Asie du Sud-Est et, en particulier, en Papouasie-Nouvelle-Guinée et en Papouasie. Récemment, des cas d'échec du traitement radical à la primaquine ont été signalés en Thaïlande et en Somalie. Des cas d'échec du traitement radical à la primaquine ont également été recensés dans d'autres régions[187]. La posologie recommandée de la primaquine pour prévenir les rechutes a donc été portée à 30 mg (0,5 mg/kg) base par jour pendant 14 jours.

P. malariae peut persister dans le sang pendant de nombreuses années, mais l'infection ne met pas la vie en danger et est facile à éliminer par un cycle standard de traitement à la chloroquine (voir le tableau 6).

Plasmodium knowlesi est devenu une menace en Asie du Sud Est. Les microscopistes peuvent le confondre avec *P. malariae*, mais il est associé à un taux de parasitémie plus élevé (> 1 %) que ce qu'on observe dans les cas d'infection à *P. malariae*. Les symptômes et les complications systémiques peuvent imiter le paludisme à *P. falciparum*. On suggère de poser le diagnostic d'infection à *P. knowlesi* dans le cas des patients de l'Asie du Sud Est qui présentent une parasitémie supérieure à 1 % et une morphologie parasitaire analogue à celle de *P. malariae*. Le traitement par la chloroquine serait semble-t-il efficace, mais il faut surveiller de très près et traiter soigneusement les symptômes et complications systémiques similaires à celles des infections hyperparasitémiques à *P. falciparum*[1, 188].

Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves	***Catégorie MFP***
Le traitement de choix du paludisme non compliqué à *P. falciparum* consiste en l'administration de : • Atovaquone/proguanil par voie orale[126]. • Quinine orale combinée à de la doxycycline ou de la clindamycine par voie orale[126]. • Polythérapie par un dérivé de l'artémésinine (non encore disponible au Canada)[126].	B III
• Du phosphate de primaquine (30 mg base par jour pendant 2 semaines) devrait être administré après un traitement par la chloroquine du paludisme à *P. vivax* et à *P. ovale* pour prévenir les rechutes[189].	B I
• L'artésunate parentéral est recommandé comme traitement de première intention du paludisme à *P. falciparum* grave/compliqué, la quinine parentérale étant combinée à de la doxycycline ou clindamycine comme traitement de remplacement[190].	A I
• L'exsanguino transfusion peut être utile pour traiter les cas de paludisme à *P. falciparum* hyperparasitémique[184].	C III
• L'usage de stéroïdes pour traiter l'accès grave ou le paludisme cérébral est associé à des issues plus défavorables et doit donc être évité[182].	E I

Auto-traitement en cas de paludisme présumé

L'auto-traitement du paludisme a été très peu étudié, mais c'est une pratique courante qui devrait faire l'objet de lignes directrices et de recommandations à l'intention des voyageurs. Des conseils seraient en particulier utiles à tous les voyageurs qui se rendent dans des régions de forte endémicité pour le paludisme, les régions éloignées ou disposant de ressources médicales limitées. Quatre-vingt-dix pour cent de la morbidité et de la mortalité associées au paludisme dans le monde surviennent en Afrique subsaharienne; une attention particulière devrait donc être portée aux personnes qui voyagent dans cette région. Diverses considérations justifient l'auto traitement : un voyage dans des régions éloignées où l'accès à des soins de santé pose un problème, un voyage dans des régions où le risque de paludisme est faible et pour lequel le voyageur préférerait un auto-traitement de réserve plutôt qu'un traitement prophylactique prolongé[125, 191, 192, 193]. Si l'auto-traitement de présomption est prescrit, on devrait fournir au voyageur les renseignements suivants :

- ☐ Les voyageurs qui se rendent dans des régions à haut risque ne devraient pas se fier exclusivement à un auto-traitement[20, 75, 193, 194].

- Les personnes risquant de souffrir du paludisme qui ne peuvent obtenir des soins médicaux dans les 24 heures ou recevoir des antipaludéens adéquats devraient apporter des médicaments pour l'auto-traitement d'un paludisme présumé[193].
- Les signes et symptômes du paludisme sont non spécifiques; la grippe, la dengue, la typhoïde, la méningite et la gastro-entérite fébrile peuvent imiter le paludisme.
- Il ne faut donc pas entreprendre l'auto-traitement à la légère, car il peut entraîner des réactions indésirables.
- Ni les expatriés ni les médecins ne peuvent diagnostiquer le paludisme sans un test de laboratoire[121, 195, 196].
- Une polythérapie est préférable à la prise d'un seul médicament[126].
- Bien qu'un traitement partiel ne soit pas recommandé par l'OMS, les ressortissants locaux semi-immuns peuvent tirer profit d'un tel traitement; le voyageur non immun doit toujours suivre le traitement complet[126].
- Des résultats tant faussement négatifs que faussement positifs pour le paludisme sont obtenus aux frottis à une fréquence variable par tous les laboratoires de diagnostic du paludisme.
- L'auto traitement n'est pas un traitement définitif mais constitue plutôt une mesure salvatrice temporaire pendant qu'on tente d'obtenir l'aide d'un médecin dans les 24 heures.
- Le traitement de présomption par un médicament utilisé par le voyageur pour la suppression du paludisme n'est pas approprié[20, 125, 193].

Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves	***Catégorie MFP***
Dans les régions où le paludisme est sensible à la chloroquine, qu'on utilise ou non la chloroquino-prophylaxie, amorcer l'auto-traitement à la chloroquine, puis continuer ou amorcer une prophylaxie à la chloroquine[193].	**A I**
Dans les régions où *P. falciparum* est résistant à la chloroquine et à la méfloquine, l'auto-traitement devrait être une solution de rechange aux médicaments utilisés à titre prophylactique; on choisira l'une des options suivantes : a. Malarone ou b. quinine et doxycycline orales ou c. artéméther-luméfantrine acheté dans un pays où les normes pharmaceutiques sont rigoureuses (p. ex. Europe ou É.-U.). La contrefaçon d'artéméther-luméfantrine représente un important problème[122, 123].	**A I**
Un certain nombre d'antipaludéens sont contre indiqués pour différentes raisons pour le traitement du paludisme (auto traitement ou autre) : a. méfloquine[197, 198] b. sulfadoxine/pyriméthamine (Fansidar)[5] e. méfloquine/Fansidar[198] f. halofantrine[126] g. chloroquine/Fansidar[126, 191]	**E II**

8. Médicaments pour la prévention et le traitement du paludisme

Il faut rappeler aux voyageurs que les antipaludéens, comme tout autre médicament, peuvent causer des effets indésirables. Ils doivent donc être prescrits après une évaluation du risque individuel (selon les modalités décrites dans le chapitre 2) de manière que seuls les voyageurs véritablement exposés au risque d'une infection palustre reçoivent la chimioprophylaxie. L'usage de tout agent chimioprophylactique doit s'accompagner de la prise des mesures de protection individuelle nécessaires pour prévenir les piqûres de moustiques (voir le chapitre 2). Dans la plupart des cas, la chimioprophylaxie antipaludique n'entraîne pas d'effets indésirables, ou seulement des réactions mineures, qu'on peut atténuer en respectant scrupuleusement la posologie prescrite, les précautions recommandées et les contre-indications. Si l'on craint qu'un voyageur ne puisse tolérer un régime médicamenteux en particulier et que le temps le permet, on peut commencer la prophylaxie plusieurs semaines avant le départ afin d'évaluer la tolérance au médicament.

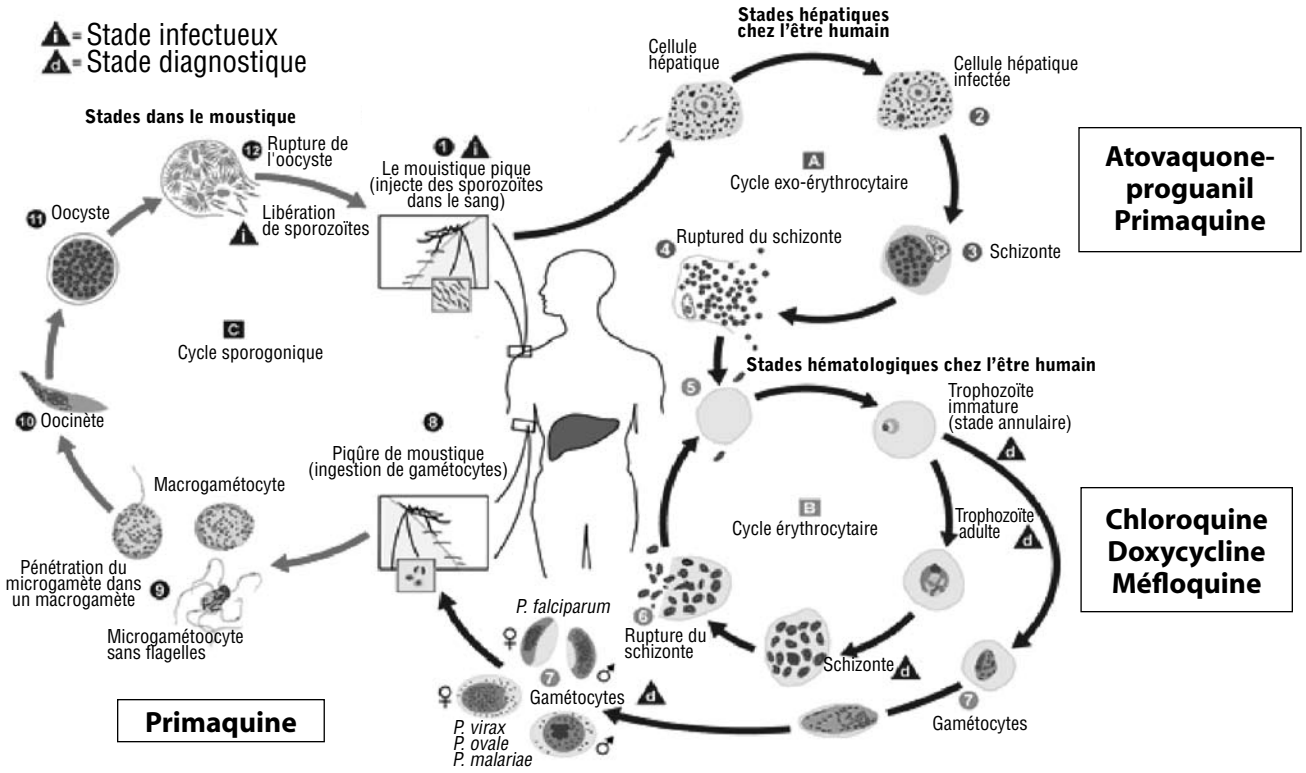
Compte tenu du nombre grandissant de médicaments contrefaits dans certains pays et des conséquences potentiellement graves d'une chimioprophylaxie ou d'un traitement inadéquats contre le paludisme, il faut recommander aux voyageurs d'acheter leurs médicaments antipaludéens avant de quitter le Canada si possible (voir la section sur les médicaments de contrefaçon au chapitre 5).

Le présent chapitre décrit les médicaments (par ordre alphabétique) utilisés pour la prévention (chimioprophylaxie) et le traitement du paludisme. Cette information n'est pas exhaustive. Il est important de rappeler que les recommandations relatives aux différents médicaments peuvent changer; les professionnels de la santé devraient donc consulter les sources d'information à jour, notamment les monographies récentes, pour se tenir au fait des nouvelles données, particulièrement en ce qui concerne la compatibilité de divers médicaments, leurs effets indésirables, les contre-indications et les précautions qui s'imposent. Le chapitre 3 et le présent chapitre exposent les recommandations relatives à l'utilisation de ces médicaments pour la prophylaxie et le traitement du paludisme, respectivement.

Le tableau 5 offre de l'information sur les équivalents base/sel de certains antipaludéens, et le tableau 6 résume l'information pertinente, notamment la posologie, sur les antipaludéens couramment utilisés au Canada.

La figure 2 illustre le cycle de vie du parasite à l'origine du paludisme et précise les stades où agissent les antipaludéens recommandés à des fins prophylactiques.

Figure 2 : Cycle de vie du parasite à l'origine du paludisme et principaux sièges d'activité des médicaments (d'après l'information figurant sur le site Internet DPDx des Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis)



Le cycle de vie du parasite à l'origine du paludisme se déroule dans deux hôtes. En piquant, l'anophèle femelle infecté par l'agent du paludisme inocule des sporozoïtes dans l'hôte humain **(1)**. Les sporozoïtes infectent les cellules hépatiques **(2)** et, à maturité, deviennent des schizontes **(3)**, qui éclatent et libèrent des mérozoïtes **(4)**. Chez *P. vivax* et *P. ovale*, une forme quiescente du parasite (hypnozoïte) peut persister dans le foie et causer des rechutes en infectant le sang des semaines ou même des années plus tard. Après cette première réplication dans le foie (schizogonie exo-érythrocytaire **A)**, les parasites se multiplient de façon asexuée dans les érythrocytes (schizogonie érythrocytaire **B)**. Les mérozoïtes infectent les hématies **(5)**. Les trophozoïtes de forme annulaire deviennent des schizontes, qui éclatent et libèrent des mérozoïtes **(6)**. Certains parasites prennent des formes sexuées différenciées pendant le stade érythrocytaire (gamétocytes) **(7)**. Les parasites au stade érythrocytaire provoquent les manifestations cliniques de la maladie.

L'association atovaquone/proguanil et la primaquine sont au nombre des agents utilisés pour la **chimioprophylaxie causale** du paludisme. Ces médicaments agissent au stade hépatique du cycle de vie du parasite, préviennent le passage au stade hématologique et doivent être consommés pendant seulement une semaine après le départ d'une région impaludée. Les agents utilisés pour la **chimioprophylaxie suppressive** (y compris la méfloquine, la chloroquine et la doxycycline) agissent pendant le stade érythrocytaire (asexué) du cycle de vie, et doivent donc être pris pendant 4 semaines après le départ d'une région impaludée.

Artémisinine et dérivés

Il s'agit d'antipaludéens naturels contenant de l'endopéroxide qui sont fabriqués à partir d'armoise annuelle (*Artemisia annua*). Les dérivés de l'artémisinine (qinghaosu), dont l'artésunate, l'artéméther, l'artééther et la dihydroartésinine, sont vendus sous forme de préparations pour administration orale, parentérale

et rectale (suppositoires). Dans l'organisme, ils se transforment en un métabolite biologiquement actif, la dihydroartémésinine, et ont un effet destructeur sur les jeunes parasites, de forme annulaire, ce qui diminue le nombre de formes parasitaires tardives qui peuvent obstruer le système microvasculaire de l'hôte. Les préparations à base d'artémisinine n'ont été étudiées et utilisées que dans le cadre d'un traitement. Elles **ne sont pas** recommandées pour la prophylaxie, parce que leur demi-vie est brève.

L'artémisinine et ses dérivés entraînent l'élimination rapide des parasites dans le sang et la résolution rapide des symptômes. Ils réduisent par un facteur d'environ 10 000 le nombre de parasites à chaque cycle asexué et ont donc une efficacité supérieure à celle des autres antipaludéens courants, qui réduisent le nombre de parasites par un facteur de 100 à 1 000 à chaque cycle[199]. Les dérivés de l'artémisinine agissent rapidement contre les souches pharmacorésistantes de *P. falciparum*, mais ils sont associés à des taux de recrudescence élevés (10 % à 50 % environ) lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie pendant moins de 5 jours. Des études ont été menées sur des traitements de plus longue durée (7 jours) et sur les associations de l'artémisinine avec la méfloquine, la luméfantrine, l'amodiaquine ou la tétracycline-doxycycline pour prévenir une recrudescence. En Thaïlande, l'administration d'artésunate par voie orale (pendant 3 à 5 jours) associée à la prise de méfloquine (de 15 à 25 mg/kg) s'est avérée plus efficace que la méfloquine ou que l'artésunate en monothérapie. Les polythérapies ont produit des taux de guérison supérieurs à 90 % des primo-infections et des infections recrudescentes à *P. falciparum*.

Le coartéméther (Riamet® en Europe, Coartem® en Afrique) est un médicament associant l'artéméther et la luméfantrine; il est homologué dans certains pays européens et aux États-Units et son usage est de plus en plus répandu en Afrique pour le traitement du paludisme. Il semble que l'administration de 6 doses d'artéméther-luméfantrine soit plus efficace que l'administration d'antipaludéens ne contenant aucun dérivé de l'artémisinine[200]. Les données dont on dispose laissent croire que l'association méfloquine-artésunate est aussi, sinon plus, efficace que l'association artéméther-luméfantrine[201]. Les associations artésunate-méfloquine semblent être les schémas thérapeutiques les plus efficaces pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* multirésistant en Asie du Sud Est[202].

Des essais randomisés comparant les effets de l'artésunate et de la quinine administrés par voie parentérale à des patients d'Asie de l'Est atteints de paludisme grave ont clairement démontré les avantages de l'artésunate. Dans le cadre du plus vaste essai multicentrique, mené auprès de 1 461 patients (dont 202 enfants de moins de 15 ans), la mortalité était 35 % plus faible dans le groupe traité à l'artésunate que dans le groupe traité à la quinine[126].

Les polythérapies à base d'artémisinine sont maintenant considérées comme le meilleur traitement contre le paludisme à *P. falciparum* non compliqué[126]. L'artésunate pour la voie parentérale est le médicament de choix recommandé par l'OMS pour traiter le paludisme grave ou compliqué[126]. L'artémisinine et ses dérivés sont maintenant vendus et de plus en plus utilisés en Asie du Sud-Est et en Afrique, et l'artésunate parentéral est maintenant accessible au Canada et peut être obtenu par l'entremise du RCP (voir l'annexe V).

L'artémisinine et ses dérivés ont été utilisés par plus d'un million de patients et sont généralement bien tolérés[203]. Des lésions neurologiques touchant le tronc cérébral ont été observées chez des rats, des chiens et des primates auxquels on avait administré des doses répétées de dérivés de l'artémisinine – en particulier les dérivés liposolubles. Aucun effet de ce genre n'a été observé lors de l'administration de dérivés de l'artémisinine par voie orale ni lors de l'administration d'artésunate par voie intraveineuse. Le traitement par le coartéméther du paludisme non compliqué peut être associé chez certains patients à une perte auditive, ce qui pourrait être attribuable à la synergie entre deux agents potentiellement ototoxiques lorsqu'ils sont combinés[204]. À ce jour, on a recensé deux cas humains de bloc cardiaque complet associés à l'usage d'artémisinine ou de ses dérivés, mais la plupart des essais cliniques et des études faites auprès de volontaires n'ont révélé aucun signe d'effets indésirables sur le cœur. L'innocuité des dérivés de l'artémisinine durant la grossesse n'a pas non plus été établie. Selon une étude récente, les données limitées dont on dispose laissent croire que l'artémisinine et ses dérivés sont efficaces et risquent peu de causer une perte fœtale ou des anomalies fœtales lorsqu'ils sont utilisés en fin de grossesse[126, 205]. Il est important de mentionner qu'aucune de ces études n'avait une efficacité statistique suffisante pour permettre d'écarter le risque d'effets indésirables graves rares, même aux deuxième et troisième trimestres.

On ne dispose pas actuellement de données suffisantes pour évaluer efficacement le rapport risques-avantages des composés de l'artémisinine chez les femmes enceintes, en particulier au cours du premier trimestre de la grossesse[205]. Bien qu'on dispose de données satisfaisantes à l'appui de l'innocuité générale des composés de l'artémisinine, il reste certaines questions à résoudre au sujet de la neurotoxicité cumulative des préparations pour injection intramusculaire. D'autres études sont nécessaires pour surveiller les changements neurologiques subtils et la perte auditive, en particulier chez les patients soumis à un traitement répété.

Les dérivés de l'artémisinine en préparations orales ne sont pas encore homologués ni vendus au Canada mais ont été approuvés récemment aux É.-U. par la Food and Drug Administration. On craint cependant que la qualité des dérivés de l'artémisinine vendus dans les pays en développement ne laisse à désirer, car les médicaments ne sont pas toujours fabriqués selon les bonnes pratiques de fabrication en vigueur en Amérique du Nord ou peuvent être contrefaits[123]. L'accès au Canada à une préparation orale d'artémisinine constituerait une option importante pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué. Les polythérapies orales à base d'artémisinine, comme l'association artémisinine-luméfantrine (Coartem®), sont recommandées par l'OMS comme traitement de choix du paludisme à *P. falciparum* non compliqué. Ces médicaments viendraient diversifier les options offertes au Canada pour le traitement oral du paludisme à *P. falciparum*, étant donné que l'association atovaquone-proguanil (Malarone[MD]) est fréquemment utilisée à des fins chimioprophylactiques (et doit donc être écartée comme option thérapeutique) et que le seul autre traitement de choix, l'association quinine-tétracycline, est souvent mal toléré. En outre, les Canadiens qui se rendent dans des régions impaludées (en particulier pendant de longues périodes) où ces médicaments sont vendus ne peuvent pas vraiment se fier à l'approvisionnement local, car la contrefaçon d'artémisinine et de ses dérivés est un problème sérieux dans de nombreux pays[123] (voir la section sur les médicaments de contrefaçon au chapitre 5).

Artémisinine et dérivés – Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves	***Catégorie MFP***
L'association artéméther-luméfantrine (Riamet® en Europe, Coartem® en Afrique et aux É.-U.) est largement distribuée en Afrique pour le traitement du paludisme à *P. falciparum*. Il semble que l'administration de 6 doses d'artéméther-luméfantrine soit plus efficace que la prise d'antipaludéens ne contenant aucun dérivé de l'artémisinine[200, 201].	**A I**
L'administration parentérale d'artésunate est recommandée comme traitement de première intention contre le paludisme à *P. falciparum* grave ou compliqué. Ce traitement doit être suivi d'une polythérapie orale complète (polythérapie à base d'artémisinine ou quinine-doxycycline ou quinine-clindamycine)[126].	**A II**
En raison de leur brève demi-vie, les composés de l'artémisinine ne devraient pas être utilisés à titre chimioprophylactique.	**C III**

Atovaquone/Proguanil (ATQ/PG)

Nom commercial : Malarone[MD], Malarone[MD] Pédiatrique. Homologué au Canada pour la chimioprophylaxie du paludisme chez les adultes et les enfants pesant 11 kg ou plus et pour le traitement du paludisme non compliqué chez les adultes et les enfants pesant 11 kg ou plus[206] (voir le chapitre 5 pour connaître la posologie auprès des enfants pesant entre 5 et 11 kg). Ce médicament est offert en deux formules : Malarone[MD] (comprimés renfermant 250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorhydrate de proguanil) et Malarone[MD] Pédiatrique (comprimés renfermant 62,5 mg d'atovaquone et 25 mg de chlorhydrate de proguanil).

Mode d'action

L'atovaquone-proguanil est une association fixe d'atovaquone et de proguanil offerte dans un même comprimé. Les deux médicaments agissent en synergie, inhibant le transport des électrons et faisant chuter le potentiel de la membrane mitochondriale. L'association atovaquone/proguanil est efficace pour la prophylaxie causale (agissant au stade hépatique) et la suppression (agissant au

stade hématologique) de l'infection. Elle doit être prise tous les jours. Comme il s'agit d'une prophylaxie causale, on peut cesser de prendre l'association atovaquone/proguanil une semaine après le départ de la région impaludée.

Indications et efficacité

Pour la **chimioprophylaxie** du paludisme, l'efficacité de l'association atovaquone/proguanil est égale à celle de la doxycycline et de la méfloquine (soit ~ 95 %) contre *P. falciparum* résistant à la chloroquine[207]; cette association est aussi efficace le long des frontières de la Thaïlande, où une résistance du parasite à la chloroquine et à la méfloquine a été relevée[75, 97]. La prise quotidienne d'atovaquone/proguanil peut désormais être considérée comme la chimioprophylaxie de première intention pour les voyageurs qui se rendent dans des régions où sévit le paludisme à *P. falciparum* multirésistant (sous réserve des contre-indications et des précautions prévues)[75, 199, 207].

Dans des essais cliniques du **traitement** du paludisme à *P. falciparum* aigu et non compliqué menés en Asie du Sud Est, en Amérique du Sud et en Afrique, l'efficacité de l'association atovaquone/proguanil (1 fois par jour pendant 3 jours) s'est avérée supérieure à 95 %[71]. De plus, on a publié des rapports de cas où cette association médicamenteuse s'est avérée efficace pour traiter le paludisme multirésistant qui n'avait pas répondu à d'autres traitements[208]. Par conséquent, l'association atovaquone/proguanil, qui est efficace et bien tolérée, est considérée comme le **traitement** de première intention du paludisme à *P. falciparum* non compliqué, y compris du paludisme à *P. falciparum* multirésistant[209]. Des cas sporadiques de paludisme à *P. falciparum* résistant à l'atovaquone/proguanil contracté en Afrique subsaharienne ont toutefois été recensés[210, 211, 212].

Les données dont on dispose actuellement ne sont pas suffisantes pour que l'on recommande l'association atovaquone/proguanil pour le traitement courant du paludisme non causé par *P. falciparum*, bien que des données limitées indiquent que cette association est efficace pour le traitement du paludisme à *P. vivax* lorsqu'elle est combinée à la primaquine (l'administration de primaquine doit suivre immédiatement le traitement de 3 jours à l'atovaquone-proguanil)[213].

Effets indésirables, contre-indications et précautions

Comparativement à d'autres traitements antipaludiques standard, l'association atovaquone/proguanil pour la chimioprophylaxie a un excellent profil d'innocuité et de tolérabilité[203]. Pendant le traitement, les effets indésirables les plus fréquents sont d'ordre digestif : 8 % à 15 % environ des adultes et des enfants ont des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales ou de la diarrhée; 5 % à 10 % présentent une élévation asymptomatique et transitoire des taux de transaminases et d'amylase. Les effets indésirables graves associés à la prise d'atovaquone/proguanil, comme des convulsions, des hépatites ou des éruptions cutanées, sont rares. L'atovaquone a été associée à de la fièvre et à des éruptions cutanées chez des patients infectés par le VIH, qui ont dû interrompre le traitement; elle a des effets tératogènes démontrés chez le lapin mais non chez le rat (médicament classé dans la catégorie C par la Food and Drug Administration). Le proguanil est bien toléré, bien que les cas d'aphtes ne soient pas rares; cependant, ils ne sont habituellement pas assez graves pour nécessiter l'interruption du traitement. Le proguanil peut potentialiser l'effet anticoagulant de la warfarine et des anticoagulants similaires (ceux qui sont métabolisés par l'enzyme CYP2C9) en raison de son interférence potentielle avec les voies métaboliques[199].

La grossesse, l'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) et l'hypersensibilité à l'un ou l'autre des médicaments qui composent l'association sont des contre-indications de l'administration d'atovaquone/proguanil.

Malarone – Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves	*Catégorie MFP*
L'administration d'atovaquone/proguanil à titre de **prophylaxie** du paludisme à *P. falciparum* chloroquinorésistant est aussi efficace (soit à ~ 95 %) que la doxycycline et la méfloquine[207, 208].	**A I**
La prise quotidienne d'atovaquone/proguanil est désormais considérée comme la chimioprophylaxie de première intention pour les voyageurs qui se rendent dans des régions où sévit le paludisme à *P. falciparum* multirésistant[75, 207].	**A I**
L'association atovaquone/proguanil est considérée comme un **traitement** de première intention contre le paludisme à *P. falciparum* aigu et non compliqué contracté en Asie du Sud Est, en Amérique du Sud et en Afrique; son efficacité est alors de ~ 95 %[208].	**A I**
On ne dispose pas actuellement de données suffisantes pour recommander l'association atovaquone/proguanil pour le traitement courant du paludisme non causé par *P. falciparum*[208, 213].	**C III**

Chloroquine (ou Hydroxychloroquine)

Nom commercial : Novo-Chloroquine (ou Plaquenil[MD], Apo-Hydroxyquine, Gen-Hydroxychloroquine)

Mode d'action

La chloroquine est une 4-aminoquinoline synthétique qui agit contre le parasite au stade intra-érythrocytaire. Elle entrave la digestion de l'hémoglobine dans les érythrocytes et entraîne la formation d'un métabolite toxique dans la vacuole alimentaire du parasite.

Indications et efficacité

Prise une fois par semaine, la chloroquine ou l'hydroxychloroquine est efficace pour **prévenir** le paludisme chez les voyageurs qui se rendent dans les régions où le paludisme est sensible à la chloroquine[75]. Elle reste le médicament de choix pour la **chimioprophylaxie** antipaludique chez les voyageurs qui se rendent dans des régions où le paludisme est chloroquinosensible. C'est également le médicament de choix pour le **traitement** du paludisme à *P. falciparum* chloroquinosensible, du paludisme à *P. vivax* chloroquinosensible et des infections causées par *P. ovale* et *P. malariae*[126, 213].

La chloroquine convient aux patients de tout âge et aux femmes enceintes. Elle est excrétée en quantité insuffisante dans le lait maternel pour protéger le nourrisson. C'est pourquoi il faut donner de la chloroquine aux bébés allaités au sein (en ajustant la dose en fonction du poids de l'enfant; voir le tableau 6). Comme les surdosages sont souvent fatals, il faut respecter rigoureusement la posologie recommandée pour les enfants et garder le médicament hors de portée des enfants.

L'administration hebdomadaire de chloroquine alliée à la prise quotidienne de proguanil (Savarine®) est moins efficace que l'association atovaquone/proguanil, la doxycycline ou la méfloquine et **n'est pas** couramment recommandée pour la **prévention** du paludisme auprès des Canadiens qui voyagent en Afrique subsaharienne[77, 207].

Effets indésirables, contre-indications et précautions

La chloroquine est généralement bien tolérée, malgré son goût amer. En prenant ce médicament avec des aliments, on peut réduire la fréquence d'autres effets indésirables bénins comme les nausées et les céphalées. Les personnes de race noire peuvent éprouver un prurit généralisé, qui ne dénote pas cependant une allergie au médicament. Au début du traitement, on peut avoir la vue légèrement brouillée, mais cet effet est passager et ne justifie pas l'interruption du traitement. Des effets toxiques pour la rétine peuvent survenir après la prise quotidienne de chloroquine pendant une longue période (dose totale > 100 g), lorsque ce médicament est utilisé pour traiter d'autres maladies; ils sont extrêmement rares lorsque la chloroquine est prise une fois par semaine à titre chimioprophylactique. La chloroquine peut aggraver le psoriasis et, dans certains cas isolés, elle a été associée à des convulsions et à des épisodes de psychose. Par conséquent, il ne faut pas donner de chloroquine aux personnes qui ont des antécédents d'épilepsie ou de psoriasis généralisé[72, 203]. L'utilisation concomitante de chloroquine entrave la réponse immunitaire au vaccin antirabique cultivé sur cellules diploïdes humaines et administré par voie intradermique.

Chloroquine – Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves	*Catégorie MFP*
L'administration hebdomadaire de chloroquine ou d'hydroxychloroquine est efficace pour **prévenir** le paludisme chez les voyageurs qui se rendent dans des régions où le paludisme est chloroquinosensible[75].	**A I**
La chloroquine est le médicament de choix pour **traiter** le paludisme à *P. falciparum* ou à *P. vivax* chloroquinosensible, ainsi que toutes les infections à *P. ovale* ou à *P. malariae*[126, 213].	**A I**
L'administration hebdomadaire de chloroquine alliée à la prise quotidienne de proguanil (Savarine®) à titre prophylactique est moins efficace que l'association atovaquone-proguanil, la doxycycline ou la méfloquine et n'est pas recommandée pour l'Afrique[77, 207].	**E I**
Il ne faut pas donner de chloroquine aux personnes qui ont des antécédents d'épilepsie ou de psoriasis généralisé[72, 203].	**C III**

Clindamycine

Nom commercial : Dalacin C^MD, Apo-Clindamycin, Novo-Clindamycin

Mode d'action

La clindamycine est un antimicrobien qui inhibe l'apicoplaste du parasite.

Indications et efficacité

La clindamycine n'est indiquée que pour le **traitement** du paludisme et que dans certaines circonstances restreintes. Bien qu'elle soit moins efficace que la doxycycline ou que l'association atovaquone/proguanil, la clindamycine est utilisée en association avec la quinine dans les cas où les agents de première intention ne sont pas tolérés ou sont contre-indiqués (p. ex. les femmes enceintes et les jeunes enfants).

Effets indésirables, contre-indications et précautions

La diarrhée et les éruptions cutanées sont les effets indésirables les plus fréquents de la clindamycine. On a signalé des cas de maladies associées à *Clostridium difficile*, y compris de colite pseudo-membraneuse.

Clindamycine – Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves	*Catégorie MFP*
Tant que l'artémisinine et ses dérivés ne seront pas facilement accessibles en Amérique du Nord, la clindamycine associée à la quinine est le traitement recommandé contre le paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine ou à la méfloquine auprès des femmes enceintes, des enfants (< 8 ans) et des adultes intolérants à la tétracycline[213].	**A I**

Doxycycline

Nom commercial : Vibra-Tabs^MC, Apo-Doxy, Doxycin, Novo-Doxylin, Nu-Doxycycline, ratio-Doxycycline

Mode d'action

La doxycycline est un antimicrobien qui inhibe la synthèse des protéines par le parasite.

Indications et efficacité

La doxycycline est efficace pour la **prévention** et le **traitement** du paludisme à *P. falciparum* chloroquinorésistant. Elle a une efficacité équivalente à celle de l'association atovaquone/proguanil et de la méfloquine pour la **prévention** du paludisme à *P. falciparum* chloroquinorésistant[75]. La doxycycline est un agent chimioprophylactique efficace contre *P. falciparum* sensible ou résistant à la méfloquine[75], mais il faut la prendre tous les jours pour que le traitement fonctionne. La principale raison de l'échec du traitement à la doxycycline est la non-observance de ce schéma posologique.

Effets indésirables, contre-indications et précautions

La doxycycline peut causer des troubles gastro-intestinaux et, dans de rares cas, des ulcères de l'œsophage. Ces effets sont moins susceptibles de survenir si on prend le médicament avec des aliments et avec une grande quantité de liquide. Il ne faut pas le prendre dans les 30 minutes précédant le coucher, ni en même temps que Pepto-bismol[MD] ou que des antiacides. La doxycycline entraînant une photosensibilité, elle peut rendre la peau plus vulnérable aux coups de soleil; l'application d'un écran solaire qui bloque les rayons UVA peut atténuer ce problème. La doxycycline peut aussi accroître le risque de candidose vaginale; aussi les femmes devraient-elles utiliser un antifongique pour l'auto-traitement de cette affection. Bien que les tétracyclines et d'autres antibiotiques aient été pointés du doigt pour des cas d'échec de la contraception orale, aucune association significative n'a pu être démontrée dans le cadre d'un essai clinique comparatif[214]. L'utilisation concomitante de doxycycline et de barbituriques, de carbamazépine ou de phénytoïne peut réduire de 50 % la concentration sérique de doxycycline, parce qu'elle stimule l'activité des enzymes microsomales hépatiques et diminue par conséquent la demi-vie de la doxycycline.

La doxycycline est **contre-indiquée** chez la femme enceinte, chez la femme qui allaite et chez les enfants de moins de 8 ans. Bien que l'innocuité de la doxycycline à long terme (> 3 mois) n'ait pas été établie, des dérivés de la tétracycline sont utilisés depuis des années, à plus faibles doses, pour traiter des affections cutanées.

Doxycycline – Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves	***Catégorie MFP***
L'efficacité de la doxycycline est équivalente à celle de la méfloquine et de l'association atovaquone/proguanil pour la **prévention** du paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine et équivalente à celle de l'association atovaquone/proguanil pour la prévention du paludisme à *P. falciparum* résistant à la méfloquine[75].	**A I**
Les voyageurs doivent être informés des faibles risques d'ulcère de l'œsophage, de candidose vaginale et de photosensibilité associés à la doxycycline[75, 126].	**A I**
La doxycycline est **contre-indiquée** chez la femme enceinte, chez la femme qui allaite et chez les enfants de moins de 8 ans[75, 126].	**A I**
L'usage concomitant de doxycycline et de barbituriques, de carbamazépine ou de phénytoïne peut réduire de 50 % la concentration sérique de doxycycline[75, 126].	**A I**

Méfloquine

Nom commercial : Lariam[MD], Apo-Mefloquine

Mode d'action

La méfloquine est un quinoline-méthanol. C'est un médicament lipophile qui agit sur les stades intra-érythrocytaires asexués du parasite, inhibant la polymérisation de l'hème dans la vacuole alimentaire.

Indications et efficacité

La méfloquine est un agent efficace de **chimioprophylaxie** et de traitement du paludisme à *P. falciparum* pharmacorésistant. Au Canada, elle est systématiquement recommandée uniquement pour la chimioprophylaxie en raison du taux plus élevé d'effets indésirables qu'elle entraîne à des doses thérapeutiques. La méfloquine est un des médicaments de choix, avec l'association atovaquone/proguanil ou la doxycycline, pour la prévention du paludisme chez les voyageurs qui se rendent dans des régions où le paludisme est chloroquinorésistant[75]. Un taux d'échec du traitement à la méfloquine supérieur à 50 % a toutefois été signalé dans les régions frontalières entre le Cambodge, le Myanmar et la Thaïlande[75,126,199].

Rien n'indique que les métabolites toxiques de la méfloquine s'accumulent. L'administration de méfloquine pendant de longues périodes (> 1 an) à des membres du Corps des volontaires de la paix en Afrique n'a pas été associée à d'autres effets indési-

rables[203]. On recommande donc de ne pas limiter arbitrairement la durée d'utilisation de la méfloquine chez les sujets qui tolèrent bien ce médicament et qui risquent de contracter le paludisme.

Pour les voyageurs qui seront exposés dans l'immédiat à un risque élevé de paludisme à *P. falciparum* pharmacorésistant, on peut envisager l'administration d'une dose d'attaque de méfloquine. Si le temps le permet, on devrait préférablement amorcer le traitement par la méfloquine jusqu'à 3 semaines avant le départ afin de voir s'il est bien toléré et d'obtenir des concentrations sanguines plus élevées avant l'arrivée du voyageur dans la zone impaludée. De cette façon, le voyageur pourra également communiquer avec son médecin au besoin pour obtenir un antipaludéen de remplacement. Des données tirées de plusieurs essais cliniques indiquent que la prise d'une dose de méfloquine chaque jour pendant 3 jours avant le départ, suivie par la prise d'une dose hebdomadaire, est également un traitement plutôt bien toléré et efficace afin d'obtenir rapidement des concentrations sanguines thérapeutiques (l'état d'équilibre est atteint en 4 jours, alors qu'il est atteint en 7 à 9 semaines avec le traitement hebdomadaire standard par la méfloquine)[143]. Dans le cadre d'études comparatives, seulement 2 % à 3 % des sujets ayant reçu une dose d'attaque ont cessé de prendre la méfloquine, et la plupart l'ont fait au cours de la première semaine.

Effets indésirables

La méfloquine est généralement bien tolérée lorsqu'elle est administrée à titre **prophylactique**. Environ 25 % à 50 % des voyageurs éprouvent des effets indésirables causés soit par la méfloquine, soit par la chloroquine; dans la plupart des cas, ces effets sont bénins et disparaissent d'eux-mêmes[215, 216]. Les effets mineurs les plus fréquents chez les sujets prenant de la méfloquine sont des nausées, des rêves étranges, des étourdissements, des sautes d'humeur, de l'insomnie, des céphalées et de la diarrhée. Dans environ 1 % à 6 % des cas, la chimioprophylaxie doit être interrompue en raison des effets indésirables. Des dizaines de millions de voyageurs ont pris de la méfloquine à titre prophylactique, et les réactions graves (convulsions, épisodes de psychose) à ce médicament sont rares (taux variant de 1 cas pour 6 000 à 1 cas pour 13 000 utilisateurs). La grande majorité des sujets (environ 95 %) n'ont éprouvé aucun effet indésirable, ou n'ont eu que des effets bénins et passagers. À l'occasion, certains voyageurs (particulièrement les femmes)[69, 203] ont une réaction neuropsychologique peu grave mais incommodante (p. ex. anxiété, sautes d'humeur) à la méfloquine, si bien qu'il faut changer de médicament (1 cas pour 250 à 1 cas pour 500 utilisateurs). On peut parfois prévenir ces effets en administrant un demi-comprimé deux fois par semaine, la dose hebdomadaire totale étant la même. Les réactions indésirables sont généralement réversibles, mais on a observé de rares cas où les effets neuropsychologiques ont persisté longtemps après la cessation du traitement par la méfloquine, ainsi que des cas isolés de suicide ou d'idées suicidaires; le rapport entre ces effets indésirables rares et le médicament n'a pas pu être confirmé.

Le CCMTMV ne recommande pas systématiquement la méfloquine pour le **traitement** du paludisme, parce qu'il est moins bien toléré à des doses thérapeutiques (25 mg base/kg). Les réactions neuropsychiatriques graves à ce médicament seraient de 10 à 60 fois plus fréquentes chez les personnes qui reçoivent des doses thérapeutiques de méfloquine, survenant dans 1 cas sur 215 à 1 cas sur 1 700[203].

Contre-indications

Hypersensibilité connue ou antécédents de réaction grave à la méfloquine; antécédents de troubles psychiatriques graves (p. ex. psychose, dépression sévère, trouble d'anxiété généralisée, schizophrénie ou autres troubles psychiatriques majeurs) ou de troubles convulsifs.

Précautions

La méfloquine doit être administrée avec précaution chez les enfants pesant moins de 5 kg, de même que chez les personnes qui exercent des professions nécessitant une coordination fine ou des activités dans lesquelles le vertige comporte des risques mortels, par exemple piloter un avion. Il faut également être prudent quant à l'usage concomitant de chloroquine et de médicaments semblables à la quinine (il ne faut pas utiliser en même temps l'halofantrine et la méfloquine; voir la section sur l'halofantrine ci-dessous). La prudence s'impose également lorsqu'on administre ce médicament à des sujets ayant des anomalies de la conduction cardiaque ou une arythmie, et aux femmes qui en sont à leur premier trimestre de grossesse.

Au moment de prescrire de la méfloquine à titre prophylactique, il faut informer le patient que des symptômes tels que l'anxiété aiguë, la dépression, l'agitation ou la confusion pourraient être les signes prodromiques d'effets indésirables plus graves. Le patient doit les signaler immédiatement et cesser de prendre de la méfloquine; le médecin doit prescrire un autre médicament.

Des réserves ont été exprimées à propos de l'administration concomitante de méfloquine et d'agents qui ont un effet connu sur la conduction cardiaque, notamment les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques, les phénothiazines, les antihistaminiques non sédatifs et les antidépresseurs tricycliques. Cependant, ces inquiétudes demeurent théoriques et l'utilisation concomitante de ces agents n'est pas contre-indiquée. Un examen des données disponibles laisse croire que la méfloquine peut être consommée en même temps que la plupart des bêta-bloquants, par les patients qui ne présentent pas de retard de conduction ou d'arythmie cardiaque. L'administration concomitante de méfloquine et d'érythromycine ou de kétoconizole peut entraîner des effets toxiques liés à la méfloquine.

La quantité de méfloquine excrétée dans le lait maternel ne suffit pas à protéger le nourrisson. Même s'il est recommandé dans la notice du fabricant de ne pas administrer de méfloquine aux enfants qui pèsent moins de 5 kg, il faut envisager d'en donner aux enfants qui risquent fort de contracter le paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine (voir le chapitre 4). Il n'existe pas de données pharmacocinétiques sur lesquelles on peut se fonder pour recommander la dose appropriée pour des enfants pesant moins de 15 kg. L'OMS a proposé pour la chimiosuppression une dose hebdomadaire de 5 mg base/kg pour les enfants pesant plus de 5 kg.

Méfloquine – Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves	***Catégorie MFP***
La méfloquine est un des médicaments de choix, avec l'association atovaquone/proguanil ou la doxycycline, pour la **prévention** du paludisme chez les voyageurs qui se rendent dans des régions où le paludisme est chloroquinorésistant[75].	A I
Un taux d'échec du traitement à la méfloquine supérieur à 50 % a toutefois été signalé dans les régions frontalières entre le Cambodge, le Myanmar et la Thaïlande[75].	**B II**
L'usage prolongé de méfloquine (> 1 an) en Afrique n'est pas associé à des effets indésirables additionnels et **ne devrait pas** être limité arbitrairement chez les patients qui tolèrent bien ce médicament[203].	**B II**
Les effets mineurs les plus fréquents chez les sujets prenant de la méfloquine sont des nausées, des rêves étranges, des étourdissements, des sautes d'humeur, de l'insomnie, des céphalées et de la diarrhée. Dans environ 1 % à 6 % des cas, la chimioprophylaxie doit être interrompue en raison des effets indésirables[215].	**B II**
La méfloquine n'est pas recommandée à titre de **traitement** du paludisme. Des réactions neuropsychiatriques graves sont signalées, à raison de 1 cas sur 215 à 1 cas sur 1 700[203].	**E III**
La méfloquine est contre indiquée dans les cas d'hypersensibilité connue, d'antécédents de réaction grave à la méfloquine, d'antécédents de troubles psychiatriques graves (p. ex. psychose, dépression sévère, trouble d'anxiété généralisée, schizophrénie ou autres troubles psychiatriques majeurs), de troubles convulsifs et de retards de conduction[75, 203].	**C1-E1**

Primaquine

Nom commercial : Primaquine (phosphate de primaquine)

Mode d'action

La primaquine est une 8-aminoquinoline antipaludéenne qui agit contre la plasmodie qui infecte les humains à plusieurs stades de son cycle de vie. Bien qu'elle soit utilisée depuis plus de 50 ans, son mode d'action n'est pas parfaitement élucidé. Cependant, on sait qu'elle agit contre le parasite au stade hépatique (effet sur la cause), prévenant ainsi l'établissement d'une infection; elle agit également contre les hypnozoïtes dans le foie, ce qui prévient les rechutes dans le cas des infections établies causées par *P. vivax* et *P. ovale*. Elle agit contre tous les stades sanguins, de même que contre les gamètes, inhibant leur transmission.

Indications et efficacité

De plus en plus de données permettent de croire que la primaquine est un **agent chimioprophylactique** efficace contre le paludisme à *P. falciparum*[216]. Des études récentes ont mis en évidence l'efficacité de cet antipaludéen chez des sujets semi-immuns et non immuns, bien qu'il existe peu de données sur les voyageurs et sur différentes régions géographiques. Administrée à raison de 0,5 mg base/kg par jour (dose de 30 mg base par jour pour les adultes) pendant 11 à 50 semaines, la primaquine assure une protection efficace dans 85 % à 93 % des cas contre les infections à *P. falciparum* et à *P. vivax*[217]. Elle est bien tolérée chez les sujets qui n'ont pas de déficit en G-6-PD. Comme elle exerce un effet sur la cause, on peut cesser de prendre la primaquine 1 semaine après avoir quitté la région impaludée. Dans tous les cas, il faut vérifier si le voyageur a un déficit en G-6-PD avant de prescrire de la primaquine. Bien qu'elle ne soit pas un agent chimioprophylactique de première intention, la primaquine peut être considérée comme un médicament de remplacement pour la chimioprophylaxie du paludisme (sous réserve des contre-indications et des précautions signalées) pour les sujets qui ne présentent pas de déficit en G-6-PD, quand d'autres traitements sont soit inappropriés, soit contre-indiqués.

P. vivax et *P. ovale* peuvent persister dans le foie et causer des rechutes jusqu'à 5 ans après le départ d'une région impaludée. 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 de plasmodies pouvant causer des rechutes, les personnes qui se rendent dans ces régions sont exposées à un certain risque d'infection à *P. vivax* ou à *P. ovale*, bien que le risque individuel réel soit difficile à évaluer. La primaquine réduit le risque de rechute en agissant contre les stades hépatiques de *P. vivax* et *P. ovale*. On prescrit la primaquine en **prophylaxie finale** une fois que le voyageur a quitté la zone impaludée, généralement pendant ou après les deux dernières semaines de la **chimioprophylaxie**. Un traitement prophylactique final par la primaquine n'est généralement indiqué qu'en cas d'exposition prolongée (p. ex. long voyage ou séjour) dans des régions de forte endémicité[74]. Aucun des autres traitements de chimioprophylaxie actuellement recommandés ne peut prévenir les rechutes attribuables à *P. vivax* et à *P. ovale*.

Pour réduire le risque de rechute après le traitement d'une infection symptomatique causée par *P. vivax* ou *P. ovale*, la primaquine est indiquée pour assurer une « **guérison radicale** ». Dans ce cas, il faut commencer à administrer la primaquine une fois que le traitement par la chloroquine est terminé et que les accès fébriles aigus sont passés (environ 1 à 2 semaines). Des isolats de *P. vivax* présentant une sensibilité réduite à la primaquine ont été observés en Asie du Sud-Est et, en particulier, en Papouasie-Nouvelle-Guinée et en Papouasie (Irian Jaya)[126]. À la suite d'une augmentation du nombre de cas de résistance signalés à la dose standard de 0,25 mg/kg de primaquine, la dose recommandée pour un traitement radical a été portée à 30 mg (0,5 mg/kg) de primaquine base une fois par jour pendant 14 jours pour les séjours en Océanie et en Asie du Sud Est[126].

Effets indésirables, contre-indications et précautions

La primaquine est généralement bien tolérée, mais elle peut causer des nausées et des douleurs abdominales, qu'il est possible d'atténuer en prenant le médicament avec des aliments. Fait plus important, la primaquine peut provoquer une méthémoglobinémie et une anémie hémolytique induite par les oxydants, particulièrement chez les sujets qui présentent un déficit en G-6-PD ; ce problème est plus fréquent chez les sujets d'ascendance méditerranéenne, africaine et asiatique. En outre, les sujets qui prennent plus de 15 mg base/jour courent un plus grand risque d'hémolyse. Par conséquent, il faut mesurer le taux de G-6-PD de tous les patients avant de leur prescrire de la primaquine.

La primaquine est contre-indiquée chez les patients qui présentent un déficit grave en G-6-PD. Dans des cas de déficit léger, la primaquine a été administrée sans danger et à plus faible dose dans le cadre d'un traitement radical visant à prévenir les rechutes du paludisme à *P. vivax* et à *P. ovale* (0,8 mg base/kg par semaine; dose pour adultes de 45 mg base une fois par semaine pendant 8 semaines). Cependant, cette dose réduite est insuffisante pour la chimioprophylaxie. On a observé des taux moyens de méthémoglobine (5,8 %) inférieurs au seuil de toxicité (> 10 %) chez des enfants et des hommes n'ayant pas de déficit en G-6-PD, qui avaient pris des doses prophylactiques de primaquine (0,5 mg base/kg par jour). Il faut aviser les patients de cesser de prendre le médicament et de consulter immédiatement un médecin en présence d'un ictère, d'une peau grisâtre ou d'une urine anormalement foncée ou brune.

Primaquine – Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves	***Catégorie MFP***
La primaquine (30 mg base/jour) est un ***agent chimioprophylactique*** efficace qui assure une protection contre les infections à *P. falciparum* et à *P. vivax* dans de 85 à 93 % des cas; on la recommande lorsque les médicaments de première intention (la méfloquine, la doxycycline et l'association atovaquone/proguanil) ne peuvent pas être utilisés ou encore comme prophylaxie contre le paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale* en l'absence d'un déficit en G-6-PD[216, 218].	**A I**
L'administration de 30 mg base par jour de primaquine pendant 2 semaines est un **traitement radical** efficace pour prévenir les rechutes dans les cas d'infection à P. vivax ou à P. ovale contractée en Asie du Sud Est[126].	**B I**

La primaquine est contre-indiquée chez la femme enceinte. Si des infections à *P. vivax* ou *P. ovale* surviennent pendant la grossesse, il faut prescrire des doses standard de chloroquine (voir le tableau 6). Pour prévenir les rechutes, on prescrira une chimioprophylaxie hebdomadaire par la chloroquine jusqu'à l'accouchement, après quoi les femmes ayant un taux normal de G-6-PD pourront prendre de la primaquine sans danger. Avant d'administrer de la primaquine aux mères qui allaitent, il faut toutefois s'assurer que leur nourrisson ne présente pas de déficit en G-6-PD.

Quinine et quinidine

Mode d'action

Ces antipaludéens qui contiennent de la quinoline sont des dérivés alcaloïdes de l'écorce de quinquina qui agissent sur le parasite du paludisme au stade asexué intra-érythrocytaire.

Indications et efficacité

La quinine et la quinidine ne sont indiquées que pour le **traitement** du paludisme et pas pour la prophylaxie. Il ne faut pas prescrire la quinine (ni la quinidine) en monothérapie; il importe d'administrer toujours de façon concomitante un deuxième médicament comme la doxycycline.

L'administration de la quinine par voie orale est indiquée pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué et en tant que traitement dégressif après l'administration parentérale de médicaments pour traiter le paludisme compliqué.

La quinine et l'artésunate sont des médicament de première intention pour le traitement parentéral du paludisme grave ou compliqué, mais l'artésunate s'est révélé être plus efficace. Étant donné les effets cardiotoxiques importants associés à l'administration parentérale de quinidine, cette dernière doit être envisagée uniquement si on n'a pas accès aux deux médicaments de première intention; dans un tel cas, une surveillance cardiaque est nécessaire.

Effets indésirables, contre-indications et précautions

La quinine et la quinidine ont souvent des effets indésirables mineurs, entre autres les suivants : cinchonisme (acouphènes, nausées, céphalées, vue brouillée), hypoglycémie (en particulier chez les femmes enceintes et les enfants), nausées et vomissements. Des cas d'hypersensibilité et de surdité nerveuse ont été signalés à l'occasion. L'administration de quinidine par voie parentérale peut allonger l'intervalle QTc et nécessite par conséquent une surveillance électrocardiographique.

Quinine – Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves	***Catégorie MFP***
L'administration de la quinine par voie orale (et d'un deuxième agent) est indiquée pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué et en tant que traitement dégressif après l'administration parentérale de médicaments pour traiter le paludisme compliqué[213].	**A I**
L'administration de quinine par voie parentérale est le traitement de remplacement contre le paludisme grave ou compliqué en l'absence d'artésunate pour administration parentérale[126].	**A I**

Autres médicaments non accessibles ou non couramment recommandés au canada (par ordre alphabétique)

Il importe que les voyageurs et les professionnels de la santé sachent que, dans les pays où le paludisme est endémique, la prise en charge de cette maladie peut différer sensiblement de son traitement au Canada. Dans les pays impaludés, il peut exister un nombre limité de médicaments efficaces pour le traitement du paludisme; certains des médicaments utilisés peuvent même être inefficaces chez les voyageurs non immuns ou être associés à une issue défavorable inacceptable. De surcroît, la piètre qualité des soins de santé dans certains de ces pays pourrait exposer les voyageurs au risque de contracter d'autres maladies infectieuses[145, 146]

L'amodiaquine est une 4-aminoquinoline qui a d'abord été offert en remplacement de la chloroquine. Une résistance à ce médicament est apparue tout comme dans le cas de la chloroquine. Une toxicité pour la moelle osseuse et pour le foie a été observée lorsque l'amodiaquine a été utilisée en guise de prophylaxie antipaludique, c'est pourquoi elle n'est pas recommandée à cette fin.

L'azithromycine (Zithromax[MC]) est un antimicrobien de la famille des macrolides qui inhibe l'apicoplaste du parasite. Des données indiquent que l'azithromycine *n'est pas* très efficace pour la prévention du paludisme à *P. falciparum*. Les études réalisées jusqu'à maintenant laissent croire que l'azithromycine est moins efficace que l'association atovaquone/proguanil, la doxycycline, la méfloquine ou la primaquine. À l'heure actuelle, les données sont insuffisantes pour que l'on puisse recommander l'azithromycine comme antipaludéen de remplacement, sauf dans les cas où d'autres médicaments plus efficaces et plus sûrs sont contre-indiqués ou impossibles à obtenir.

L'azithromycine est considérée comme sans danger chez les femmes enceintes et chez les enfants; elle existe sous forme de suspension. Cependant, étant donné les effets graves du paludisme pendant la grossesse et chez les jeunes enfants, on ne recommande habituellement pas cet antipaludéen sous-optimal.

L'halofantrine est un dérivé du méthanol de phénanthrène qui est apparenté à la méfloquine et à la quinine. L'halofantrine n'est offerte qu'en préparation orale et sa biodisponibilité est variable, ce qui en limite l'utilité. Ce médicament n'est pas homologué au Canada et il a été retiré du marché mondial en raison de craintes quant à sa cardiotoxicité. L'halofantrine est encore très facile à obtenir sous les tropiques, et les voyageurs doivent être mis au courant des dangers qu'elle comporte. L'OMS a fait état de plusieurs décès provoqués par des troubles cardiaques associés à l'halofantrine et ne recommande plus ce médicament.

La pipéraquine est un antipaludéen de la famille des bisquinolines qui a été synthétisé pour la première fois dans les années 1960 et qui a beaucoup été utilisé en Chine pendant environ 20 ans à des fins prophylactiques et thérapeutiques. Son utilisation a diminué au cours des années 1980 à la suite de l'apparition de souches de *P. falciparum* résistantes à la pipéraquine et de l'émergence de dérivés de l'artémisinine. Des chercheurs chinois ont toutefois découvert dans les années 1990 que la pipéraquine était au nombre des composés qui se prêteraient à une association avec un dérivé de l'artémisinine. Des études menées récemment en Indochine ont confirmé l'excellente efficacité clinique des associations dihydroartémisinine-pipéraquine (taux de guérison à 28 jours > 95 %) et ont montré que les régimes médicamenteux recommandés actuellement ne sont pas associés à des effets indésirables importants. Les propriétés pharmacocinétiques de la pipéraquine ont de plus été établies récemment; il s'agit d'un médicament hautement liposoluble dont le volume de distribution est élevé à l'état stationnaire, dont la demi-vie est longue et dont la clairance est beaucoup plus élevée chez les enfants que chez les adultes. La tolérabilité, l'efficacité, les propriétés pharmacocinétiques et le faible coût de la pipéraquine en font un médicament prometteur à utiliser dans le cadre d'une polythérapie à base d'artémisinine[150].

Le proguanil ne doit pas être utilisé en monothérapie à des fins prophylactiques[219]. Le proguanil est bien toléré. Bien qu'il provoque parfois des aphtes (ulcères buccaux), ses effets indésirables sont rarement assez graves pour justifier la cessation du traitement. Le proguanil est considéré comme sans danger durant la grossesse et l'allaitement, mais il n'est pas excrété en quantité suffisante dans le lait maternel pour protéger le nourrisson.

La pyriméthamine (Daraprim[MD]) n'est pas recommandée en monothérapie à des fins prophylactiques en raison de la résistance répandue à ce médicament observée en Asie et en Afrique et des preuves d'une certaine résistance à ce médicament en Haïti[219, 220].

La pyriméthamine-sulfadoxine/(Fansidar®) est une association fixe inhibant le métabolisme de l'acide folique dont le parasite a besoin. Par le passé, on utilisait ce médicament pour le traitement, y compris l'autotraitement, du paludisme à *P. falciparum*, mais l'apparition d'une résistance croissante en a limité l'utilité pour le traitement de cette maladie et il n'est plus recommandé. Des souches résistantes ont été signalées en Amazonie, en Asie du Sud Est et, de plus en plus, un peu partout en Afrique.

L'association pyriméthamine-sulfadoxine n'est pas recommandée par le CCMTMV, les CDC, ni l'OMS pour la chimioprophylaxie du paludisme en raison d'une complication potentiellement mortelle, le syndrome de Stevens-Johnson, et du risque d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse.

La pyronaridine est une benzonaphthyridine, synthétisée en Chine en 1970, qui est utilisée depuis plus de 20 ans pour traiter les infections à *P. vivax* et à *P. falciparum*. Ce médicament s'est révélé efficace contre le paludisme à *P. falciparum* chez les enfants du Cameroun. Il a cependant plus d'effets secondaires de type digestif que la chloroquine. On utilise la pyronaridine en association avec des dérivés de l'artémisinine dans le traitement du paludisme à *P. falciparum*[221].

La savarine : Le traitement combinant une dose hebdomadaire de chloroquine et une dose quotidienne de proguanil (Savarine®) est moins efficace que l'association atovaquone/proguanil, la doxycycline ou la méfloquine et **n'est pas** couramment recommandé pour la **prévention** du paludisme chez les voyageurs canadiens[77, 214, 222, 223].

La tafénoquine est une 8-aminoquinoline à longue durée d'action dont la demi-vie se mesure en semaines plutôt qu'en heures. Les premières recherches ont confirmé l'efficacité de la tafénoquine, administrée une fois par semaine, pour la prophylaxie courante ainsi que pour la prophylaxie causale. Des études sont actuellement en cours auprès de sujets semi-immuns et non immuns. Dans l'avenir, la tafénoquine pourrait bien devenir une option envisageable, en prophylaxie, chez les sujets qui ne présentent pas de déficit en G-6-PD[224, 225].

Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves	***Catégorie MFP***
Des données indiquent que l'**azithromycine** *n'est pas* très efficace pour la prévention du paludisme à *P. falciparum*[226].	**E II**
L'**amodiaquine** n'est pas recommandée en guise de chimioprophylaxie du paludisme, car il a été établi qu'elle comporte des risques de toxicité mortelle pour le foie et pour la moelle osseuse[203, 216, 227].	**D III**
L'**halofantrine** a été associée à des effets cardiotoxiques et **ne doit pas** être utilisée comme antipaludéen[203, 216]. Il faut mettre les voyageurs en garde avant leur départ, car ce produit est encore sur le marché dans certains pays.	**D III**
La tolérabilité, l'efficacité, les propriétés pharmacocinétiques et le faible coût de la **pipéraquine** en font un médicament prometteur à utiliser dans le cadre d'une polythérapie à base d'artémisinine[228].	**B II**
La **pyriméthamine** (Daraprim®) n'est pas recommandée en monothérapie à des fins prophylactiques en raison de la résistance répandue du parasite aux médicaments antifoliques[219].	**D III**
Le **proguanil ne doit pas** être utilisé en monothérapie à des fins prophylactiques en raison de la résistance répandue du parasite à ce médicament[229].	**D III**
L'**association pyriméthamine-sulfadoxine** (Fansidar®) n'est pas recommandée pour la chimioprophylaxie du paludisme en raison d'une complication potentiellement mortelle, le syndrome de Stevens-Johnson, et du risque d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse[203, 229].	**E III**
Les études sur la **pyronaridine** sont insuffisantes pour que l'on puisse la recommander comme traitement antipaludique auprès des voyageurs non immuns.	**D III**
Le médicament **Savarine** est moins efficace que la méfloquine, la doxycycline et l'association atovaquone/proguanil et n'est pas couramment recommandé pour la prophylaxie du paludisme[77, 220. 223].	**EII**
La **tafénoquine** est un médicament prometteur qui pourrait bien être utilisé dans le futur comme chimioprophylaxie prolongée chez les personnes ne présentant pas de déficit en G-6-PD[224, 225].	**B II**

Tableau 5 : Équivalents base/sel de certains antipaludéens

Médicament	*Base (mg)*	*Sel (mg)*
Phosphate de chloroquine	155,0	250,0
Sulfate de chloroquinea[a]	100,0	136,0
Chlorhydrate de clindamycine	150,0	225,0
Méfloquine	250,0	274,0
Primiquine	15,0	26,3
Gluconate de quinidine	5,0	8,0
	7,5	12,0
	10,0	16,0
	15,0	24,0
Sulfate de quinidine[b]	7,5	9,0
	10,0	12,0
	15,0	18,0
Dichlorhydrate de quinine	5,0	6,0
	7,5	9,0
	15,0	18,0
	16,7	20,0
Sulfate de quinine	250,0	300,0

[a] Non vendu au Canada. [b] Les préparations destinées à être administrées par voie intramusculaire ne doivent pas l'être par voie intraveineuse.

Tableau 6 : Médicaments utilisés pour la prévention et le traitement du paludisme

Médicament, nom générique (commercial)	*Indication*	*Posologie pour adultes*	*Posologie pour enfants*	*Avantages*	*Inconvénients*	*Effets indésirables*
ATOVAQUONE-PROGUANIL (ATQ-PG) (Malarone[MD]) (Malarone[MD] Pédiatrique)	Prévention et traitement du paludisme à *P. falciparum*	**Comprimé pour adultes :** 250 mg d'atovaquone plus 100 mg de chlorhydrate de proguanil **Prévention :** 1 comprimé par jour; commencer 1 journée avant d'entrer dans la région impaludée et continuer pendant 7 jours après l'avoir quittée **Traitement :** 1 000 mg d'atovaquone ET 400 mg de proguanil (4 comprimés) 1 fois par jour x 3 jours	**Comprimé pour enfants** 62,5 mg d'atovaquone plus 25 mg de chlorhydrate de proguanil **Comprimé pour adultes :** 250 mg d'atovaquone plus 100 mg de chlorhydrate de proguanil **Prévention :** commencer 1 journée avant d'entrer dans la région impaludée et continuer pendant 7 jours après l'avoir quittée < 11 kg : voir le chapitre 4 11-20 kg : 1 comprimé pour enfants par jour > 20-30 kg : 2 comprimés pour enfants par jour (en dose unique) > 30-40 kg : 3 comprimés pour enfants par jour (en dose unique) > 40 kg : 1 comprimé pour adultes par jour **Traitement :** 20 mg/kg d'atovaquone ET 8 mg/kg de proguanil une fois par jour x 3 jours < 11 kg : voir le chapitre 4 (avec les comprimés pour enfants de 62,5 mg d'atovaquone-25 mg de proguanil, la dose quotidienne est de ½ comprimé pour les enfants de 5 à 8 kg, et de ¾ comprimé pour les enfants de > 8 à 10 kg) 11-20 kg : 1 comprimé pour adultes par jour > 20-30 kg : 2 comprimés pour adultes par jour > 30-40 kg : 3 comprimés pour adultes par jour > 40 kg : 4 comprimés pour adultes par jour	Prophylaxie causale : ne doit se poursuivre que pendant 7 jours après l'exposition	Il faut prendre le médicament chaque jour en chimioprophylaxie.	**Fréquents :** Nausées, vomissements, douleur abdominale, diarrhée, transaminases élevées **Rares :** Convulsions, éruptions cutanées, ulcères buccaux, hépatite
ARTÉSUNATE Poudre en flacon de 110 mg et diluant tamponné en flacon	Traitement du paludisme grave et compliqué	**Traitement :** 2,4 mg/kg aux heures 0, 12, 24 et 48 avec des doses quotidiennes possibles pour un total de 7 jours si la prise concomitante de doxycycline, d'atovaquone/proguanil ou de clindamycine n'est pas tolérée	**Traitement :** 2,4 mg/kg aux heures 0, 12, 24 et 48 avec des doses quotidiennes possibles pour un total de 7 jours si la prise concomitante de doxycycline, d'atovaquone/proguanil ou de clindamycine n'est pas tolérée	Réponse plus rapide qu'avec la quinine parentérale; aucun effet cardio-vasculaire ou hypoglycémique	Nécessite l'administration concomitante d'un deuxième médicament	
CHLOROQUINE (Novo-Chloroquine) Comprimé : 155 mg base	Prévention et traitement du paludisme à *P. falciparum* sensible à la chloroquine Traitement du paludisme à *P. vivax, P. ovale, P. malariae*	**Prévention :** 310 mg base une fois par semaine; commencer 1 semaine avant d'entrer dans la région impaludée et continuer pendant 4 semaines **Traitement :** Dose d'attaque de 620 mg base, suivie de 310 mg base 6 h plus tard. Prendre ensuite 310 mg base chacun des 2 jours suivants, pour un total de 1,55 g base	**Prévention :** 1 dose par semaine; commencer 1 semaine avant d'entrer dans la région impaludée et continuer pendant 4 semaines après l'avoir quittée < 15 kg : 5 mg base/kg 15≤20 kg : ½ comprimé (125 mg de diphosphate de chloroquine) 20≤25 kg : ¾ de comprimé (187,5 mg) 25≤35 kg : 1 comprimé (250 mg) 35-50 kg : 1 ½ comprimé (375 mg) > 50 kg : 2 comprimés (500 mg) **Traitement :** 25 mg base/kg au total sur 3 jours : 10 mg base/kg les jours 1 et 2, 5 mg base/kg le jour 3	Données confirmant son innocuité en prophylaxie à long terme	Chloroquinorésistance maintenant signalée dans la plupart des régions	**Fréquents :** Prurit chez les personnes à la peau noire, nausées, céphalées **Occasionnels :** Éruptions cutanées, opacité cornéenne réversible **Rares :** Changement de couleur des ongles et des muqueuses, alopécie partielle, photophobie, surdité nerveuse, myopathie, rétinopathie en cas de prise quotidienne, dyscrasie, psychose et convulsions

CLINDAMYCINE (Dalacin C[MD], Apo Clindamycin, Novo Clindamycin)	Médicament de remplacement pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* en association avec un autre médicament lorsque le traitement standard est contre-indiqué	**Prévention :** Aucune indication **Traitement oral :** 300 mg base toutes les 6 h pendant 7 jours **Traitement IV :** 10 mg/kg IV (dose d'attaque) suivis de 5 mg/kg toutes les 8 h jusqu'à ce que les parasites asexués aient disparu du sang ou que le traitement par voie orale soit toléré. REMARQUE : Utiliser uniquement si le patient ne peut pas prendre de doxycycline ni d'atovaquone/proguanil	**Prévention :** Aucune indication **Traitement oral :** 5 mg base/kg toutes les 6 h pendant 7 jours **Treatment IV:** 10 mg/kg IV (dose d'attaque) suivis de 5 mg/kg toutes les 8 h jusqu'à ce que les parasites asexués aient disparu du sang ou que le traitement par voie orale soit toléré. NOTE: Utiliser uniquement si le patient ne peut pas prendre de doxycycline ni d'atovaquone/proguanil	Médicament sans danger chez la femme enceinte et le jeune enfant	Efficacité inférieure à l'atovaquone/proguanil seul et à la doxycycline associée à la quinine	**Fréquents :** Diarrhée, éruptions cutanées **Occasionnels :** Colite pseudo-membraneuse **Rares :** Hépatotoxicité, dyscrasie
DOXYCYCLINE (Vibra-Tabs[MC], Apo-Doxy, Doxycin, Novo-Doxylin, Nu Doxycycline, ratio-Doxycycline)	Prévention et traitement du paludisme à *P. falciparum* chloroquino-résistant	**Prévention :** 1 comprimé (100 mg) une fois par jour; commencer 1 journée avant d'entrer dans la région impaludée et continuer pendant 4 semaines après l'avoir quittée **Traitement :** 1 comprimé (100 mg) deux fois par jour x 7 jours	**Prévention :** < 25 kg ou < 8 ans : contre-indiquée commencer 1 journée avant d'entrer dans la région impaludée et continuer pendant 4 semaines après l'avoir quittée 2 mg base/kg une fois par jour (max. 100 mg par jour) 25-35 kg : 50 mg par jour > 35-50 kg : 75 mg par jour > 50 kg : 100 mg par jour **Traitement :** < 25 kg ou < 8 ans : contre-indiqué 2 mg base/kg deux fois par jour (max. 200 mg par jour) 25-35 kg : 50 mg deux fois par jour > 35-50 kg : 75 mg deux fois par jour > 50 kg : 100 mg deux fois par jour	Protection contre la leptospirose	Il faut prendre le médicament chaque jour en chimio-prophylaxie	**Fréquents :** Gêne gastro-intestinale, candidose vaginale, photosensibilité **Occasionnels :** Azotémie dans les maladies rénales **Rares :** Réactions allergiques, dyscrasie, ulcères œsophagiens
HYDROXY-CHLOROQUINE (Plaquenil, Apo Hydroxyquine, Gen Hydroxychloroquine) Comprimé : 155 mg base	Prévention et traitement du paludisme à *P. falciparum* sensible à la chloroquine Traitement du paludisme à *P. vivax, P. ovale, P. malariae*	**Prévention :** 310 mg base une fois par semaine; commencer 1 semaine avant d'entrer dans la région impaludée et continuer pendant 4 semaines après l'avoir quittée **Traitement :** Dose d'attaque de 620 mg base, suivie de 310 mg base 6 h plus tard. Prendre ensuite 310 mg base chacun des 2 jours suivants, pour un total de 1,55 g base	**Prévention :** 5 mg base/kg une fois par semaine; maximum de 310 mg base par semaine; commencer 1 semaine avant d'entrer dans la région impaludée et continuer pendant 4 semaines après l'avoir quittée **Traitement :** Dose totale de 25 mg base/kg sur 3 jours : 10 mg base/kg (ne pas dépasser 620 mg base) les jours 1 et 2, 5 mg base/kg le jour 3	Données confirmant son innocuité en prophylaxie à long terme	Chloroquinorésistance maintenant signalée dans la plupart des régions	**Fréquents :** Prurit chez les personnes à la peau noire, nausées, céphalées **Occasionnels :** Éruptions cutanées, opacité cornéenne réversible **Rares :** Changement de couleur des ongles et des muqueuses, alopécie partielle, photophobie, surdité nerveuse, myopathie, rétinopathie en cas de prise quotidienne, dyscrasie, psychose et convulsions

MÉFLOQUINE (Lariam[MD], Apo Mefloquine)	Prévention du paludisme à *P. falciparum*	**Prévention :** Commencer au moins 1 semaine (de préférence 2 ou 3 semaines) avant le départ et continuer pendant 4 semaines après avoir quitté la région impaludée **Dose d'attaque** : voir le texte, 250 mg une fois par semaine **Traitement :** Non recommandé systématiquement, voir le texte	**Prévention :** Commencer au moins 1 semaine (de préférence 2 ou 3 semaines) avant le départ et continuer pendant 4 semaines après avoir quitté la région impaludée **Dose d'attaque** : voir le texte 5 mg/kg une fois par semaine < 5 kg : aucune donnée. Voir le chapitre 4 5-10 kg : 1/8 de comprimé > 10-20 kg : ¼ de comprimé > 20-30 kg : ½ comprimé > 30-45 kg : ¾ de comprimé > 45 kg : 1 comprimé **Traitement :** Non recommandé systématiquement, voir le texte	Posologie hebdomadaire Données confirmant l'innocuité à long terme	Des cas occasionnels d'intolérance grave à la méfloquine ont été publicisés, ce qui a amplifié les craintes. Si la méfloquine est le médicament de choix, mais que le patient exprime des craintes, envisager de prescrire une dose d'attaque ou commencer le traitement 3 semaines avant le départ pour vérifier la tolérabilité (voir le chapitre 9)	**Fréquents :** Étourdissements, céphalées, troubles du sommeil, cauchemars, nausées, vomissements, diarrhée **Occasionnels :** Neuropathies sensorielles et motrices, convulsions, anomalies de la coordination, confusion, hallucinations, perte de mémoire, troubles émotifs, notamment anxiété, agressivité, agitation, dépression, sautes d'humeur, crises de panique, réactions psychotiques ou paranoïdes **Rares :** Idées suicidaires et suicide (relation non établie avec la prise du médicament)
PRIMAQUINE (Phosphate de primaquine)	Prévention du paludisme à *P. falciparum* chloroquino-résistant Prophylaxie finale contre *P. vivax* et *P. ovale* Traitement radical des infections à *P. vivax* et *P. ovale*	**Prévention : Prophylaxie primaire** 30 mg base par jour; commencer 1 journée avant d'entrer dans la région impaludée et continuer pendant 7 jours après l'avoir quittée **Prophylaxie finale ou traitement radical :** 30 mg base/jour pendant 14 jours	**Prévention : Prophylaxie primaire** 0,5 mg base/kg par jour; commencer 1 journée avant d'entrer dans la région impaludée et continuer pendant 7 jours après l'avoir quittée **Terminal prophylaxis or radical cure:** 0,5 mg base/kg par jour pendant 14 jours	Prophylaxie causale : ne doit être poursuivie que pendant 7 jours après l'exposition	Prise quotidienne du médicament Dosage de la G6PD* nécessaire, voir le texte	**Occasionnels :** Troubles digestifs, hémolyse chez les sujets ayant un déficit en G6PD, méthémoglobinémie
QUINIDINE, GLUCONATE/ SULFATE DE		**Prévention :** Aucune indication **Traitement :** Voir le tableau 4	**Prévention :** Aucune indication **Traitement :** Voir le tableau 4 28 mg base/kg par jour, divisé en trois doses toutes les 8 h**		Monitorage cardiaque nécessaire en cas de traitement parentéral	**Fréquents :** Vomissements, crampes, cinchonisme (acouphènes, nausées, céphalées, vision trouble) **Occasionnels :** Élargissement du complexe QRS, troubles cardiaques, fièvre, délire, éruptions cutanées **Rares :** Anémie hémolytique aiguë
QUININE, DICHLORHYDRATE DE		**Prévention :** Aucune indication **Traitement :** Voir le tableau 4	**Prévention :** Aucune indication **Traitement :** Voir le tableau 4			**Fréquents :** Cinchonisme (acouphènes, nausées, céphalées, vision trouble), hypoglycémie **Occasionnels :** Troubles de la conduction électrique, hypersensibilité **Rares :** Hémolyse

QUININE, SULFATE DE (Novo-QuinineMD, Apo Quinine, Quinine Odan)		**Prévention :** Aucune indication **Treatment oral:** 500 mg base 3 fois par jour pendant 3-7 jours (7 jours pour l'Asie du S. E.) **IV :** Voir le tableau 4	**Prévention :** Aucune indication **Treatment oral:** 7,5 mg base/kg (max. 500 mg base) 3 fois par jour pendant 3 7 jours (7 jours pour l'Asie du S. E.) **IV :** Voir le tableau 4			Semblables à ceux décrits ci-dessus

* Glucose-6-phosphate déshydrogénase.

** Instructions de mélange suggérées : pour obtenir une solution de 120 mL à une concentration de 8,3 mg base/mL, mélanger 60 mL d'Orasweet et 60 mL d'Oraplus avec 6 comprimés de 200 mg de sulfate de quinine écrasés.

Annexe I

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

Remarque : Bien que les données sur les régions à risque, l'altitude et les saisons soient relativement exactes à court terme, elles ne peuvent pas être considérées comme absolues, car elles peuvent changer d'une année et d'une saison à l'autre. Dans les pays où le risque de paludisme est élevé, partout et toute l'année, les variations d'une année à l'autre ne devraient pas être assez importantes pour avoir un effet sur les recommandations à l'égard de la chimioprophylaxie. Cependant, dans d'autres régions, le risque peut varier; par conséquent, il est recommandé aux praticiens en médecine des voyages de se tenir au courant des éventuels changements, par exemple en consultant régulièrement le site de l'Agence de la santé publique du Canada intitulé La Santé des voyageurs (**http://www.phac-aspc.gc.ca**), le rapport de l'Organisation mondiale de la santé intitulé *International Travel and Health 2008* (**http://www.who.int/ith/en/**, en anglais seulement) et le document des Centers for Disease Control and Prevention des États Unis intitulé *Health Information for International Travel, 2008* (**http://wwwn.cdc.gov/travel/contentYellowBook.aspx**).

Clé :

CQ = chloroquine, MEF = méfloquine, DOXY = doxycycline, A P = atovaquone/proguanil

Pays[1]	Régions impaludées[2]	Saison (inclusivement)[3]	% de *Plasmodium falciparum (Pf)*[(4)]	*Pf* chloroquino-résistant signalé[(2)]	Chemoprophylaxis recommandée par le CCMTMV
Afghanistan	Toutes les régions jusqu'à 2 000 m d'altitude	Mai à nov.	10	Oui	MEF, DOXY, A/P
Afrique du Sud	Régions à basse altitude de la province de Mpumalanga, la province du Nord Limpopo et la partie nord-est du KwaZulu-Natal jusqu'au fleuve Tugela au sud; également, risque dans le parc national Kruger	Janv. à déc.	99	Oui	MEF, DOXY, A/P
Algérie	Un petit foyer dans la région du Sahara, à Ihrir (département d'Illizi)	Non signalé; probablement de janv. à déc.	< 1	Non	Risque très faible; par conséquent aucune prophylaxie n'est recommandée
Angola	Toutes	Janv. à déc.	90	Oui	MEF, DOXY, A/P
Arabie saoudite	Provinces d'Al Bahah, Al Madinah, Asir (sauf les régions à plus de 2 000 m d'altitude), Jizan, Makkah, Najran et Tabuk. Aucun risque dans les régions urbaines de Djeddah, La Mecque, Médine et Ta'if	Janv. à déc.	88	Oui	MEF, DOXY, A/P
Argentine	Régions rurales des provinces de Salta et de Jujuy (le long de la frontière bolivienne) et des provinces de Misiones et Corrientes (le long de la frontière du Paraguay)	Oct. à mai[(3)]	0	Non	CQ
Arménie	Uniquement la vallée de l'Ararat dans la région d'Ararat et d'Artashat; risque le plus élevé dans le district de Masis	Juin à oct.	0	Non	CQ
Azerbaïdjan	Basses terres rurales près du fleuve Kura et de la rivière Arax dans les provinces d'Agcabadi, Barda, Beylaqan, Bilasuvar, Calilabad, Fuzuli, Imisli, Kurdamir, Nakhichivan, Sabirabad, Saatli et Zardab	Juin à oct.	0	Non	CQ
Bahamas	Cas rares signalés par intermittence dans l'île Great Exuma	Janv. à déc.[(4)]		Non	Risque très faible; par conséquent, aucune prophylaxie n'est recommandée
Bangladesh	Toutes, sauf la ville de Dhaka	Janv. à déc.	44	Oui	MEF, DOXY, A/P
Belize	Toutes, sauf à Belize City	Janv. à déc.[(3)]	14	Non	CQ
Bénin	Toutes	Janv. à déc.	87	Oui	MEF, DOXY, A/P

Bhoutan	Les cinq districts du sud suivants : Chirang, Samchi, Samdrup Jongkhar, Sarpang et Shemgang à une altitude inférieure à 1 700 m[2]	Janv. à déc.	41	Oui	MEF, DOXY, A/P
Bolivie	Les départements suivants : Beni, Chuquisaca, Cochabamba, La Paz, Pando, Santa Cruz et Tarija. Aucun risque dans la ville de La Paz ou à une altitude de plus de 2 500 m	Janv. à déc.	5	Oui	MEF, DOXY, A/P
Botswana	Au nord du 22°S dans les provinces du nord suivantes : Centrale, Chobe, Ghanzi et Ngamiland, y compris la région du delta de l'Okavango où se font des safaris. Aucun risque dans la ville de Gaborone	Nov. à juin	95	Oui	MEF, DOXY, A/P
Brésil	États suivants : Acre, Rondônia, Amapá, Amazonas, Roraima et Tocantins. Parties des états suivants : Maranhão (partie ouest), Mato Grosso (partie nord) et Pará (sauf la ville de Belem). La transmission s'effectue aussi dans des régions urbaines, y compris en périphérie de grandes villes comme Porto Velho, Boa Vista, Macapa, Manaus, Santarem et Maraba. Risque à une altitude allant jusqu'à 900 m	Janv. à déc. [3]	23	Oui	MEF, DOXY, A/P
Burkina Faso	Toutes	Janv. à déc.	> 85	Oui	MEF, DOXY, A/P
Burundi	Toutes	Janv. à déc.	> 85	Oui	MEF, DOXY, A/P
Cambodge	Dans tout le pays, y compris au temple d'Angkor Wat. Aucun risque à Phnom Penh ni autour du lac Tonle Sap	Janv. à déc.	90	Oui (aussi : résistance à la méfloquine signalée dans les provinces de l'ouest qui bordent la Thaïlande)	DOXY, A/P dans les provinces de Preah Vihear, Siem Reap, Oddar Meanchey, Banteay Meanchey, Battambang, Païlin, Kaoh Kong et Pursat, qui bordent la Thaïlande. Dans toutes les autres régions : MEF, DOXY, A/P
Cameroun	Toutes	Janv. à déc.	> 85	Oui	MEF, DOXY, A/P
Cap Vert	Île de Saõ Tiago seulement	Aug. à nov.	Non signalé	Oui	MEF, DOXY, A/P
Chine	Régions rurales seulement des provinces suivantes : Hainan, Yunnan, Fujian, Guangdong, Guangxi, Guizhou, Sichuan, Tibet (dans la vallée de la rivière Zangbo seulement), Anhui, Hebei, Hunan, Jiangsu, Jiangxi et Shandong à 1 500 m d'altitude et moins	Au nord du 33º N, juil. à nov; entre le 25º N et le 33º N, mai à déc.; au sud du 25º N, janv. à déc.[2]	9	Oui	DOXY, A-P le long de la frontière du Myanmar dans la partie ouest de la province de Yunnan; MEF, DOXY, A/P à Hainan et dans d'autres parties de la province de Yunnan (REMARQUE : Les voyageurs qui se rendent dans des villes ou d'autres régions touristiques populaires, y compris ceux qui font une croisière sur le fleuve Yangzi jiang, ne courent aucun risque et n'ont pas besoin de chimioprophylaxie.)
Colombie	Toutes les régions rurales à moins de 800 m d'altitude; aucun risque à Bogotá et dans les environs	Janv. à déc.	55	Oui	MEF, DOXY, A/P
Comores	Toutes	Janv. à déc.	88	Oui	MEF, DOXY, A/P
Congo	Toutes	Janv. à déc.	90	Oui	MEF, DOXY, A/P
Corée du Nord (République populaire démocratique de Corée)	Risque faible dans certaines régions du sud	Non signalé; probablement janv. à déc.	0	Non	CQ
Corée du Sud (République de Corée)	Zone démilitarisée (DMZ), et régions rurales dans les parties nord des provinces de Kyonggi et de Kangwon	Non signalé; probablement janv. à déc.	0	Non	CQ
Costa Rica	Dans les provinces d'Alajuela, Limón, Guanacaste et Heredia; aucun risque dans la ville de Puerto Limón	Janv. à déc.	< 1	Non	CQ

Côte d'Ivoire	Toutes	Janv. à déc.	88	Oui	MEF, DOXY, A/P
Djibouti	Toutes	Janv. à déc.	98	Oui	MEF, DOXY, A/P
Égypte	Risque très faible dans la région d'El Faiyûm seulement; aucun risque dans les régions touristiques, y compris pour les personnes qui font une croisière sur le Nil	Juin à oct.	< 1	Non	Aucune (risque très faible; par conséquent, aucune prophylaxie n'est recommandée)
El Salvador	Les régions rurlaes de Santa Ana, Ahuachapan et le département de La Union. Aucun risque dans la ville de San Salvador	Janv. à déc.[3]	<1	Non	CQ
Équateur	Toutes les régions à 1 500 m d'altitude et moins; aucun risque dans les villes de Guayaquil et Quito, les régions touristiques des hautes terres centrales ni les îles Galápagos	Janv. à déc.	15	Oui	MEF, DOXY, A/P
Érythrée	Toutes les régions à 2 200 m d'altitude ou moins; aucun risque à Asmara	Janv. à déc.	85	Oui	MEF, DOXY, A/P
Éthiopie	Toutes les régions à 2 000 m d'altitude ou moins; aucun risque à Addis-Abeba	Janv. à déc.	> 85	Oui	MEF, DOXY, A/P
Gabon	Toutes	Janv. à déc.	95	Oui	MEF, DOXY, A/P
Gambie	Toutes	Janv. à déc.	> 85	Oui	MEF, DOXY, A/P
Géorgie	Dans la partie sud-est du pays, près de la frontière de l'Azerbaïdjan et du fleuve Kura ainsi que dans les districts de Gardabanis, Marneulis et Sighnaghis, dans les régions de Kakhétie et de Kvemo Kartli; aucun risque à Tbilissi	Juil. à oct.	0	Non	CQ
Ghana	Toutes	Janv. à déc.	> 85	Oui	MEF, DOXY, A/P
Guatemala	Régions rurales à 1 500 m d'altitude ou moins; aucun risque à Guatemala City, à Antigua ni au lac Atitlán	Janv. à déc.	5	Non	CQ
Guinée	Toutes	Janv. à déc.	92	Oui	MEF, DOXY, A/P
Guinée équatoriale	Toutes	Janv. à déc.	> 85	Oui	MEF, DOXY, A/P
Guinée-Bissau	Toutes	Janv. à déc.	90	Oui	MEF, DOXY, A/P
Guyana	Toutes les régions rurales à 900 m d'altitude ou moins	Janv. à déc.	50	Oui	MEF, DOXY, A/P
Guyane française	Toutes les régions à l'exception de l'île du Diable et des autres îles côtières	Janv. à déc.	45	Oui	MEF, DOXY, A/P
Haïti	Toutes	Janv. à déc.	100	Non	CQ
Honduras	Toutes les parties du pays à moins de 1 000 m d'altitude ainsi que l'île de Roatán et d'autres îles de la Baie; risque en périphérie de Tegucigalpa et de San Pedro Sula	Janv. à déc.	3	Non	CQ
Îles Salomon	Toutes, sauf la province méridionale de Rennell et Bellona, la province orientale de Temotu, et les îles éloignées de Tikopia, Anuta et Fatutaka	Janv. à déc.	62	Oui	MEF, DOXY, A/P
Inde	Toutes les régions du pays. Risque dans les régions urbaines à moins de 2 000 m d'altitude, y compris Delhi et Mumbai (Bombay)	Janv. à déc.	45	Oui	MEF, DOXY, A/P
Indonésie	Régions rurales de Sumatra, Sulawesi, Kalimantan et Nusa Tenggara occidental (aucun risque dans les régions urbaines); toutes les régions de l'est de l'Indonésie (provinces de Papouasie, Irian Jaya occidental, Nusa Tenggara oriental, Moluques et Moluques du Nord); aucun risque à Jakarta, dans les stations balnéaires de Bali ni sur l'île de Java, à l'exception des monts Menoreh, dans le centre de Java	Janv. à déc.	66	Oui	MEF, DOXY, A/P

Iran	Régions rurales du Sistan Baluchestan, partie sud tropicale de la province de Kerman et province de Hormozgan; provinces d'Ardébil et d'Azerbaïdjan oriental, au nord des monts Zagros	Mars à nov. dans la partie tropicale de la province de Kerman, dans la province d'Hormozgan et dans le sud du Sistan-Baluchestan; durant les mois d'été dans les provinces d'Ardébil et d'Azerbaïdjan oriental, au nord des monts Zagros	41	Oui	MEF, DOXY, A/P
Iraq	Province de Bassorah, et à moins de 1 500 m d'altitude dans les provinces de Duhok, Erbil, Ninawa, Sulaimaniya et Ta'mim; aucun risque à Bagdad, Tikrit et Ramadi	Mai à nov.	0	Non	CQ
Jamaïque	Risque très faible, y compris de paludisme à *P. falciparum*, dans les paroisses de St Andrew et de Kingston	Janv. à déc.[4]	Non signalé	Non	CQ
Kenya	Toutes les régions (y compris les réserves animalières) à moins de 2 500 m d'altitude; aucun risque à Nairobi	Janv. à déc.	> 85	Oui	MEF, DOXY, A/P
Kirghizistan	Certaines parties du sud et de l'ouest du pays, surtout dans les parties des provinces de Batken, Och et Jalal-Abad qui bordent le Tadjikistan et l'Ouzbékistan; aussi dans la capitale Bishkek	Juin à oct.	0	Non	CQ
Laos (République démocratique populaire lao)	Toutes, sauf la ville de Vientiane	Janv. à déc.	97	Oui	DOXY, A/P dans les provinces de Bokèo et de Luang Namtha, le long de la frontière du Myanmar, et le long de la frontière de la Thaïlande dans les provinces de Saravane et Champassack. Toutes les autres régions : MEF, DOXY, A/P
Liberia	Toutes	Janv. à déc.	90	Oui	MEF, DOXY, A/P
Madagascar	Toutes	Janv. à déc.	> 85	Oui	MEF, DOXY, A/P
Malaisie	Régions rurales, surtout dans les régions boisées, montagneuses et sous-développées de l'intérieur; aucun risque dans les régions urbaines et côtières. Remarque : Aucun risque à Singapour	Janv. à déc.[3]	65	Oui	MEF, DOXY, A/P
Malawi	Toutes	Janv. à déc.	90	Oui	MEF, DOXY, A/P
Mali	Toutes	Janv. à déc.	> 85	Oui	MEF, DOXY, A/P
Maroc (y compris le Sahara occidental)	Régions rurales de la province de Chefchaouen; aucun risque à Tanger, Rabat, Casablanca, Marrakech et Fès	Mai à oct.	< 1	Non	Aucune (risque très faible; par conséquent, aucune prophylaxie n'est recommandée)
Maurice	Régions rurales seulement; aucun risque sur l'île Rodrigues	Janv. à déc.[3]	0	Non	CQ
Mauritanie	Toutes, sauf les régions de Dakhlet-Nouadhibou et de Tiris-Zemmour	Janv. à déc. dans toutes les régions, sauf les régions d'Adrar et d'Inchiri (juil. à oct.)	> 85	Probablement	MEF, DOXY, A/P
Mayotte (Collectivité territoriale de Mayotte)	Toutes	Janv. à déc.	Non signalé	Oui	MEF, DOXY, A/P

Mexique	Régions peu fréquemment visitées par les voyageurs, y compris de petits foyers près des frontières du Guatemala et du Belize dans les états de Chiapas, Quintana Roo et Tabasco; régions rurales dans les états de Nayarit, Oaxaca et Sinaloa; et une région située entre le 24° N et le 28°N de latitude et le 106°O et le 110°O de longitude, divisé entre les états de Sonora, Chihuahua et Durango. Aucun risque le long de la frontière des États Unis. Aucun risque dans les grandes stations balnéaires le long de la côte du Pacifique et de la côte du Golfe du Mexique	Janv. à déc.	1	Non	CQ (Risque très faible; par conséquent, aucune prophylaxie n'est recommandée pour la plupart des voyageurs qui se rendent au Mexique. Les travailleurs devraient utiliser des mesures de protection individuelle telles que des insecticides pour prévenir le paludisme. La chimioprophylaxie est recommandée pour les rares voyageurs qui se rendent dans une région à risque.)
Mozambique	Toutes	Janv. à déc.	95	Oui	MEF, DOXY, A/P
Myanmar (nouveau nom de la Birmanie)	Régions rurales de tout le pays à moins de 1 000 m d'altitude; aucun risque dans les villes de Rangoon (Yangon) et de Mandalay	Janv. à déc.	85	Oui	DOXY, A/P dans les provinces de Shan, Kayah, Kachin, Kayin et Tenasserim; MEF, DOXY, A/P dans toutes les autres régions.
Namibie	Provinces de Kunene, Ohangwena, Okavango, Omaheke, Omusati, Oshana, Oshikoto et Otjozondjupa, et bande de Caprivi	Nov. à juin dans les provinces d'Oshana, Oshikoto, Omusati, Omaheke, Ohangwena et Otjozondjupa. Janv. à déc. le long des rivières Kunene et Kavango et dans la bande de Caprivi	90	Oui	MEF, DOXY, A/P
Népal	Régions rurales à moins de 1 200 m d'altitude dans les districts de Téraï et Hill qui bordent l'Inde et dans les régions de la vallée du Téraï intérieur d'Udayapur, Sindhupalchowk, Makwanpur, Chitwan et Dang; aucun risque à Katmandou ni dans les sentiers typiques de l'Himalaya	Janv. à déc.	12	Oui	MEF, DOXY, A/P
Nicaragua	Régions rurales en périphérie de Managua	Janv. à déc.	10	Non	CQ
Niger	Toutes	Janv. à déc.	> 85	Oui	MEF, DOXY, A/P
Nigeria	Toutes	Janv. à déc.	> 85	Oui	MEF, DOXY, A/P
Oman	Risque faible dans les régions éloignées de la province de Musandam	Janv. à déc.[3]	90	Oui	Aucune (Risque très faible; par conséquent, aucune prophylaxie n'est recommandée)
Ouganda	Toutes	Janv. à déc.	> 85	Oui	MEF, DOXY, A/P
Ouzbékistan	Cas sporadiques signalés dans les districts d'Uzunskiy, Sariassiskiy et Shurchinskiy (région de Surkhandarinskaya)	Typical Mai à oct.[3]	0	Non	CQ
Pakistan	Toutes, y compris toutes les villes à moins de 2 000 m d'altitude	Janv. à déc.	46	Oui	MEF, DOXY, A/P
Panama	Régions rurales des provinces de Bocas Del Toro, Darién et San Blas, et îles San Blas; aucun risque à Panama City ni dans l'ancienne zone du canal	Janv. à déc.	13	Oui	CQ dans la province de Bocas Del Tora; MEF, DOXY, A/P dans les provinces de Darién et de San Blas
Papouasie-Nouvelle-Guinée	Toutes les régions à moins de 1 800 m d'altitude	Janv. à déc.	82	Oui	MEF, DOXY, A/P
Paraguay	Départements d'Alto Paraná, Caaguazú et Canindeyú	Oct. à mai[3]	4	Non	CQ

Pérou	À moins de 2 000 m d'altitude dans tous les départements, sauf Arequipa, Moquegua, Puno et Tacna; risque à Puerto Maldonado	Janv. à déc.	15	Oui	MEF, DOXY, A/P (REMARQUE : Les voyageurs qui ne se rendent qu'à Lima et dans ses environs, dans les régions côtières au sud de Lima ou dans les régions touristiques en haute altitude [Cuzco, Machu Picchu et lac Titicaca] ne sont pas à risque et n'ont pas besoin de prophylaxie.)
Philippines	Toutes les régions à moins de 600 m d'altitude, sauf les îles Bohol, Borocay, Catanduanes et Cebu. Aucun risque prévu à Manille ou les autres régions urbaines	Janv. à déc.	74	Oui	MEF, DOXY, A/P
République centrafricaine	Toutes	Janv. à déc.	> 85	Oui	MEF, DOXY, A/P
République démocratique du Congo (nouveau nom du Zaïre)	Toutes	Janv. à déc.	93	Oui	MEF, DOXY, A/P
République dominicaine	Régions rurales, en particulier dans les provinces qui bordent Haïti; de plus, risque dans toute la province de La Altagracia, y compris les stations balnéaires	Janv. à déc.	99	Non	CQ
Rwanda	Toutes	Janv. à déc.	90	Oui	MEF, DOXY, A/P
Salvador	Régions rurales des départements de Santa Ana, Ahuachapán et La Unión; aucun risque dans la ville de San Salvador	Janv. à déc.	< 1	Non	CQ
Sao Tomé-et-Principe	Toutes	Janv. à déc.	> 85	Oui	MEF, DOXY, A/P
Sénégal	Toutes	Janv. à déc.	> 85	Oui	MEF, DOXY, A/P
Sierra Leone	Toutes	Janv. à déc.	> 85	Oui	MEF, DOXY, A/P
Somalie	Toutes	Janv. à déc.	95	Oui	MEF, DOXY, A/P
Soudan	Toutes	Janv. à déc.	90	Oui	MEF, DOXY, A/P
Sri Lanka	Toutes, sauf les districts de Colombo, Galle, Kalutara et Nuwara Eliya	Janv. à déc.	12	Oui	MEF, DOXY, A/P
Suriname	Toutes, sauf le district de Paramaribo et les districts côtiers de Nickerie, Coronie, Saramacca, Wanica, Commewijne et Marowijne au nord du 5° N	Janv. à déc.	81	Oui (aussi : résistance à la méfloquine signalée)	MEF, DOXY, A/P
Swaziland	Régions des basses terres du nord et de l'est qui bordent le Mozambique dans le district de Lubombo, en particulier autour des villages/villes de Big Bend, Mhlume, Simunye et Tshaneni	Janv. à déc.	99	Oui	MEF, DOXY, A/P
Syrie (République arabe syrienne)	Le long de la frontière nord dans la province d'Al Hassaka	Mai à oct.	0	Non	CQ
Tadjikistan	Toutes les régions à moins de 2 500 m d'altitude, surtout le long de la frontière sud dans la région de Khatlon Oblast; dans les régions du centre (Dushanbe), de l'ouest (Gorno-Badakhshan) et du nord (Leninabad)	Juin à oct.	9	Oui	MEF, DOXY, A/P
Tanzanie	Toutes les régions à moins de 1 800 m d'altitude	Janv. à déc.	> 85	Oui	MEF, DOXY, A/P
Tchad	Toutes	Janv. à déc.	> 85	Oui	MEF, DOXY, A/P

Thaïlande	Régions rurales à la frontière du Cambodge, du Laos et du Myanmar; risque à Koh Phangan. Aucun risque dans les villes et les grandes stations balnéaires. Aucun risque à Bangkok, Chiang Mai, Chiang Rai, Pattaya, Phuket et Ko Samui	Janv. à déc.	56	Oui (aussi : résistance à la méfloquine signalée dans des régions situées près de la frontière du Cambodge et du Myanmar)	DOXY, A/P
Timor Leste (nouveau nom du Timor Oriental)	Toutes	Janv. à déc.	Prédominant[2]	Oui	MEF, DOXY, A/P
Togo	Toutes	Janv. à déc.	> 85	Oui	MEF, DOXY, A/P
Turkménistan	Région sud-est de Mary et plaines inondables entre les fleuves Murgab et Tedzhen	Juin à oct.	0	Non	CQ
Turquie	Provinces d'Adana, Adiyaman, Batman, Bingöl, Bitlis, Diyarbakir, Elazig, Gaziantep, Hakkari, Hatay, Icel, Karhamanmaras, Kilis, Mardin, Mus, Osmaniye, Sanliurfa, Siirt, Sirnak et Van; aucun risque à la base aérienne américaine d'Incirlik ni sur le trajet habituel des croisières	Mai à oct.	0	Non	CQ
Vanuatu	Toutes	Janv. à déc.	62	Oui	MEF, DOXY, A/P
Venezuela	Régions rurales des états suivants : Apure, Amazonas, Barinas, Bolivar, Sucre, Tachira et Delta Amacuro; risque à la chute de l'Ange	Janv. à déc.	10	Oui	MEF, DOXY, A/P
Vietnam	Régions rurales, sauf dans le delta du fleuve Rouge et dans la plaine côtière au nord de Nha Trang; aucun risque à Hanoï, Hô Chi Minh-Ville (Saigon), Da Nang, Nha Trang, Qui Nhon et Haiphong	Janv. à déc.[3]	72	Oui (aussi : résistance à la méfloquine signalée)	MEF, DOXY, A/P
Yémen	Toutes les régions à moins de 2 000 m d'altitude; aucun risque à Sana'a	Janv. à déc.	95	Oui	MEF, DOXY, A/P
Zambie	Toutes	Janv. à déc.	90	Oui	MEF, DOXY, A/P
Zimbabwe	Toutes, sauf les villes de Harare et Bulawayo	Nov. à juin dans les régions à moins de 1 200 m d'altitude; janv. à déc. dans la vallée de Zambezi	97	Oui	MEF, DOXY, A/P

Références

1 Organisation mondiale de la santé (OMS), liste des pays à **http://www.who.int/ith/countries/en/** (en anglais seulement, consulté pour la dernière fois le 23 avril 2009).
2 Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis, Health Information for International Travel, 2007-2008 (consulté pour la dernière fois le 13 avril 2009).
3 International Association for Medical Assistance to Travellers, à **http://www.iamat.org/pdf/WorldMalariaRisk.pdf** (en anglais, consulté pour la dernière fois le 13 avril 2009).
4 provenant d'autres sources que l'OMS.
5 provenant d'autres sources que l'IAMAT.

Annexe II

Aide-mémoire pour conseiller les voyageurs qui se rendent dans les régions impaludées

Voici la liste des principales questions à aborder lorsqu'on conseille des voyageurs.

☐ **Évaluer le risque de paludisme** (voir le chapitre 2 et l'annexe I)

- Destination et distribution du paludisme dans le pays de destination.
- Est-ce que le paludisme est saisonnier dans le pays de destination?
- Quelle espèce ou quelles espèces de *Plasmodium* sont présentes à destination?
- Est-ce qu'une résistance aux antipaludéens a été signalée?

Il faut informer les voyageurs de leur risque de paludisme et de la présence de paludisme à *P. falciparum* résistant aux médicaments dans les régions où ils ont l'intention de se rendre.

Les femmes enceintes, les adultes qui voyagent avec de jeunes enfants et ceux qui sont plus vulnérables au paludisme à cause de leur état de santé (voir le chapitre 5) devraient évaluer soigneusement les risques et les avantages liés au choix d'une destination où le paludisme est endémique.

☐ **Recommandations concernant la chimioprophylaxie**

- Le voyageur est-il allergique à un médicament?
- Les antipaludéens sont-ils contre indiqués chez le voyageur?
- Le voyageur présente-t-il une affection qui pourrait influer sur le choix de l'antipaludéen?
- Le voyageur a-t-il déjà pris un antipaludéen?
- Le voyageur a-t-il une opinion bien arrêtée en faveur ou en défaveur d'un agent en particulier?

☐ **Fournir de l'information au sujet de la chimioprophylaxie contre le paludisme**

- Commencer la chimioprophylaxie avant le départ selon les directives.
- Suivre la chimioprophylaxie sans interruption pendant tout le séjour dans la région impaludée et 4 semaines après avoir quitté cette région (sauf dans le cas de l'association atovaquone/proguanil et de la primaquine, qu'on doit prendre pendant 1 semaine après avoir quitté la région impaludée).
- Il faut savoir que tous les antipaludéens peuvent causer des effets secondaires; la plupart des effets secondaires mineurs s'atténuent même lorsque l'antipaludéen est pris de façon continue, et ils ne devraient pas justifier l'arrêt de la chimioprophylaxie. Si les effets secondaires persistent, il faut consulter un médecin.
- En cas d'effets secondaires sérieux, il faut consulter sans délai un médecin et interrompre la chimioprophylaxie.
- Les voyageurs qui cessent de prendre un antipaludéen en raison d'effets secondaires devraient prendre un autre médicament efficace contre le paludisme.
- Les voyageurs doivent savoir qu'ils peuvent contracter le paludisme même s'ils ont recours à la chimioprophylaxie.
- Les voyageurs doivent savoir qu'ils pourraient recevoir des renseignements contradictoires sur les antipaludéens de la part de presque n'importe quelle source, que ce soit d'autres voyageurs, de sites Web ou des professionnels de la santé dans les pays d'endémicité. De tels renseignements sont souvent inexacts ou basés sur la compréhension du paludisme dans des populations semi-immunes. Les voyageurs devraient continuer de prendre les médicaments prescrits à moins de présenter des effets secondaires au moins modérés à graves.

- Les voyageurs doivent savoir que l'efficacité de certaines mesures populaires utilisées contre le paludisme (p. ex. thé à la papaye) dans les régions endémiques n'a pas été prouvée et que ces mesures ne devraient pas remplacer les agents chimio-prophylactiques dont l'efficacité est reconnue.

☐ **Fournir des renseignements au sujet des mesures de protection individuelle (contre les moustiques)**
Il faut informer les voyageurs des moyens de se protéger contre les piqûres de moustiques.

- Tous les voyageurs qui se rendent dans une région impaludée doivent être encouragés à utiliser une moustiquaire de lit imprégnée d'insecticide s'ils ne dorment pas dans une chambre munie d'un climatiseur d'air.
- Le DEET est l'insectifuge le plus efficace sur le marché. Les préparations de DEET à efficacité prolongée sont recommandées dans les régions impaludées. S'il est impossible de se procurer une préparation de ce genre, il faut utiliser un produit contenant de 30 % à 35 % de DEET.
- L'insectifuge à base de DEET doit être appliqué uniformément sur toutes les parties exposées de la peau. En cas de piqûre avant la fin de l'intervalle d'application recommandé sur l'étiquette, il faut appliquer de nouveau le produit.
- Si le voyageur ne peut pas employer d'insectifuge à base de DEET, il peut avoir recours à l'un des produits suivants : Picardin (Bayrepel[MC]), huile d'eucalyptus citronnée ou huile de soja à 2 %. Comme la durée de l'activité varie d'un produit à l'autre, il faut lire le mode d'emploi et le suivre à la lettre.
- De nombreux autres insectifuges qui ne sont pas à base de DEET ont une efficacité limitée et n'offrent habituellement qu'une protection temporaire. Il faut éviter d'utiliser des insectifuges à base de citronnelle à cause de leur très courte activité.

Pour de plus amples renseignements, consulter la *Déclaration relative aux mesures de protection individuelle pour prévenir les piqûres ou morsures d'arthropodes* du CCMTMV : **http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/05vol31/asc-dcc-4/index_f.html**.

☐ **Fournir de l'information au sujet du paludisme** (voir le chapitre 6)

- Les symptômes du paludisme peuvent être légers et non spécifiques, et il faut donc envisager la présence de cette maladie en cas de **fièvre inexplicable** ou de **syndrome grippal** pendant ou après un voyage dans une région impaludée.
- Les voyageurs devraient aviser leur médecin de leur voyage dans une région impaludée.
- Le diagnostic de paludisme doit se faire au moyen de tests de laboratoire (frottis sanguins, PCR ou tests de diagnostic rapide). Le diagnostic basé uniquement sur les symptômes est très incertain.
- Il faut consulter rapidement un médecin si l'on croit être atteint de paludisme, et l'épreuve diagnostique doit être effectuée plus d'une fois. Si le patient voyage pendant que ses symptômes se manifestent, il devrait demander des frottis sanguins, qu'il ramènera dans son pays afin qu'ils soient examinés.
- Le paludisme peut devenir très grave et même entraîner la mort si le traitement est retardé. Un paludisme dont les symptômes sont bénins peut évoluer rapidement : il peut mettre la vie en jeu à n'importe quel stade et en quelques heures seulement.
- L'auto traitement (s'il est prescrit) ne doit être mis en route que s'il est impossible d'obtenir rapidement des soins médicaux. Il convient de consulter un médecin aussi tôt que possible après un auto-traitement.
- La chimioprophylaxie doit se poursuivre même en cas de paludisme (cas confirmé ou suspect).

☐ **Voyageurs spéciaux** (voir les chapitres 4 et 5)

- Il faut porter une attention particulière aux femmes enceintes, aux jeunes enfants et aux personnes atteintes d'une affection sous jacente, étant donné les effets possibles du paludisme et la contre-indication de certains médicaments (p. ex. doxycycline pour les femmes enceintes et les jeunes enfants).

- Les femmes enceintes (ou celles qui pourraient le devenir pendant qu'elles voyagent ou vivent dans une région impaludée) doivent être avisées que le risque d'infection palustre et de conséquences défavorables sur la mère et le fœtus augmente pendant la grossesse.
- Les personnes qui ont passé de nombreuses années dans des régions impaludées croient souvent qu'elles sont immunisées contre le paludisme. Lorsque ces personnes retournent dans une région impaludée, elles décident souvent de ne pas prendre de précautions contre la maladie et courent un risque d'infection palustre et de paludisme grave. L'immunité contre le paludisme n'est acquise que contre une souche spécifique, est de courte durée et est toujours incomplète. Même les personnes qui ont été fortement exposées au paludisme dans le passé devraient utiliser des mesures de prévention efficaces contre cette maladie, dont la chimioprophylaxie.
- Les personnes qui voyagent pendant longtemps pourraient décider de cesser la chimioprophylaxie contre le paludisme parce qu'elles s'inquiètent des conséquences de l'utilisation du médicament pendant une longue période ou parce qu'elles tentent, de façon malavisée, de « développer une immunité contre le paludisme ». Ces voyageurs devraient être avisés qu'ils demeurent à risque de paludisme (y compris de paludisme grave) et qu'il n'y a pas de durée limite d'utilisation de la chimioprophylaxie antipaludique chez les personnes qui tolèrent le médicament et le prennent sans effets secondaires sérieux.

(Adaptation de *Voyages internationaux et santé*, Organisation mondiale de la santé, Genève, 2006).

Annexe III

Foire aux questions (FAQ) au sujet du paludisme

**Ce document peut être copié et distribué sans restrictions.*

1. Le paludisme est-il une maladie grave chez les gens en santé?

Le paludisme est une importante cause de mortalité dans le monde et c'est la principale maladie infectieuse mortelle à laquelle les Canadiens sont exposés lorsqu'ils voyagent dans des régions impaludées. Les voyageurs canadiens qui sont nés, ont été élevés ou ont déjà vécu dans une région impaludée NE SONT PAS protégés contre le paludisme et demeurent à risque même s'ils ont déjà été exposés à la maladie ou en ont souffert. De 400 à 1 000 cas de paludisme sont signalés chaque année parmi les voyageurs canadiens, et un ou deux de ces voyageurs en meurent chaque année.

2. Est-ce que tous les voyageurs qui se rendent dans les Antilles doivent prendre une prophylaxie antipaludique?

Dans un grand nombre de destinations dans les Antilles, le risque de paludisme est inexistant ou tellement faible qu'une prophylaxie n'est pas nécessaire. Par ailleurs, même s'ils se rendent dans des pays où il existe un risque connu de paludisme, certains voyageurs n'ont pas besoin de prophylaxie antipaludique parce que la maladie ne se transmet que dans des régions précises du pays (habituellement des régions rurales) ou est saisonnière. Par exemple, la plupart des gens qui ne voyagent que dans de grands centres urbains ou qui restent dans des stations balnéaires en Amérique centrale, en Amérique du Sud ou en Asie du Sud-Est n'ont pas besoin de suivre un traitement prophylactique. Cependant, 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 lit imprégnées d'insecticide, pour éviter les piqûres de moustiques. Le risque de paludisme peut changer rapidement dans les régions exemptes de la maladie, mais situées dans un pays où un risque est présent. Par conséquent, il est essentiel de disposer d'information à jour pour déterminer le risque.

3. Que dois-je faire si je ne vois aucun moustique lorsque j'arrive à destination? Est-ce que je peux arrêter de prendre les médicaments préventifs ou d'utiliser les précautions contre les moustiques?

Non, même si vous ne voyez pas de moustiques, vous devriez continuer de prendre les médicaments préventifs contre le paludisme. Les moustiques qui transmettent le paludisme aux humains sont habituellement au repos durant le jour et deviennent actifs la nuit et au crépuscule, alors qu'ils sont difficiles à voir. De plus, les humains n'entendent pas ces espèces de moustiques.

4. Doit-on administrer une prophylaxie antipaludique aux femmes enceintes, aux bébés et aux enfants?

Les femmes enceintes, les bébés et les jeunes enfants sont particulièrement à risque de paludisme grave ou de ses complications. Si ces personnes doivent se rendre dans une région à risque élevé, elles doivent prendre les meilleurs médicaments préventifs disponibles et respecter à la lettre les mesures de protection individuelle. Il existe plusieurs traitements prophylactiques efficaces qui sont sans danger pour ces catégories de personnes. Il faut cependant rappeler que le médicament pris par une femme qui allaite ne protège pas son nourrisson.

5. La plupart des personnes qui suivent une prophylaxie contre le paludisme présentent-elles des effets indésirables graves?

Pour les voyageurs qui se rendent dans des régions à risque élevé, le risque de contracter le paludisme et d'en mourir est sensiblement plus grand que le risque de présenter des effets secondaires graves à cause des médicaments utilisés pour la prophylaxie. La grande majorité des sujets (de 95 % à 99 %) ne présentent aucun effet indésirable ou n'ont que des effets bénins et passagers. Dans la plupart des études, 1 % à 6 % seulement des personnes changent de médicament en raison d'effets secondaires. Les réactions aux médicaments prophylactiques antipaludiques sont presque toujours

réversibles. La mort attribuable au paludisme ne l'est cependant pas. En définitive, le choix du médicament à utiliser doit se fonder sur une évaluation individuelle du risque faite par un spécialiste de la médecine des voyages et tenant compte de facteurs comme l'efficacité des médicaments, l'acceptation par le voyageur des éventuels effets indésirables, la commodité du schéma posologique (prise quotidienne ou hebdomadaire), le coût des médicaments et les antécédents du voyageur, y compris les contre indications des antipaludéens.

6. Existe-t-il des antipaludéens particulièrement sûrs ou efficaces?

Pour les régions à risque élevé où le paludisme est résistant à la chloroquine, il existe trois médicaments homologués au Canada qui ont une efficacité équivalente : l'association atovaquone-proguanil (Malarone[MD]), la doxycycline et la méfloquine (Lariam[MD]). Chacun d'eux présente des avantages et des inconvénients. Les voyageurs doivent savoir que les médicaments moins coûteux achetés sur place, tels la chloroquine, le proguanil (Paludrine[MD]), l'amodiaquine (Camoquine[MD]), la pyriméthamine (Daraprim[MD]), la pyriméthamine en association avec la sulfadoxine (Fansidar[MD]) et la pyriméthamine en association avec la dapsone (Maloprim[MD]), peuvent être inefficaces, contrefaits, plus toxiques ou inadéquats pour les personnes à risque élevé. Les voyageurs peuvent obtenir des conseils auprès de nombreuses sources différentes, dont des sites Web, d'autres voyageurs et des résidents ou travailleurs de la santé des pays d'endémicité. Cependant, avant de quitter le Canada, les voyageurs devraient consulter un professionnel de la santé ayant de bonnes connaissances en médecine des voyages qui saura leur donner des conseils judicieux au sujet de la prophylaxie antipaludique, en fonction de l'itinéraire prévu.

7. Si je prends un médicament préventif contre le paludisme, est-il possible que je contracte tout de même la maladie?

L'utilisation adéquate d'un médicament préventif efficace contre le paludisme offre un degré de protection élevé et peut réduire le risque de paludisme de plus de 90 %. Cependant, aucun médicament préventif n'est efficace à 100 %. Par conséquent, même si vous prenez un médicament préventif, vous pouvez tout de même contracter le paludisme, et cette possibilité devrait vous venir à l'esprit si vous êtes atteint d'une maladie accompagnée de fièvre pendant ou après un séjour dans une région impaludée.

8. Si je prends un médicament prophylactique, est-ce que ce ne sera pas plus difficile de diagnostiquer le paludisme si je le contracte?

L'utilisation d'un médicament prophylactique contre le paludisme peut réduire la gravité des symptômes et le nombre de parasites dans le sang, et il peut donc arriver, mais rarement, que le diagnostic définitif établi par certaines méthodes soit légèrement retardé. Toutefois, l'utilisation adéquate des médicaments prophylactiques préviendra la grande majorité des épisodes de paludisme, réduira le risque de maladie grave et n'empêchera pas le diagnostic définitif si les tests adéquats sont effectués. Le faible risque de léger retard de diagnostic doit être pesé par rapport aux bienfaits importants que constituent la prévention de la maladie et la réduction du risque de paludisme grave.

9. Si je suis une prophylaxie et que je contracte le paludisme, sera-t-il plus résistant au traitement?

La prise d'antipaludéens à des fins prophylactiques ne favorise pas le développement de parasites résistants aux médicaments. Au contraire, une bonne prophylaxie peut plutôt réduire la résistance en atténuant le fardeau de la maladie.

10. Y a-t-il une limite à la période pendant laquelle on peut suivre une prophylaxie sans danger?

Il n'y a pas de limite absolue quant à la durée du traitement prophylactique contre le paludisme, quel que soit le médicament que l'on prend. Les effets indésirables marqués que les antipaludéens peuvent causer chez certaines personnes peu nombreuses se manifestent généralement pendant les premières semaines du traitement. S'ils sont graves, on devrait opter pour un autre médicament prophylactique. De nombreux effets secondaires légers diminuent souvent avec le temps, même lorsque le médicament est utilisé continuellement. Les voyageurs qui s'inquiètent de leur capacité à tolérer le médicament peuvent consulter un praticien en médecine des voyages bien avant la date du départ et envisager d'essayer le médicament avant de partir. Les voyageurs qui partent pour une longue période ne devraient pas interrompre le traitement s'il est bien toléré et efficace simplement parce qu'ils l'ont suivi pendant une période arbitraire.

11. Est-il vrai que certains cas de paludisme ne peuvent pas être traités?

Dans presque tous les cas, le paludisme peut être complètement guéri s'il est diagnostiqué rapidement et traité correctement. Cependant, tout retard, même léger, dans le diagnostic peut compliquer le traitement, influer sur son succès et augmenter le risque de complications graves.

12. Une fois qu'on a contracté le paludisme, est-on infecté pour la vie?

Non. Un traitement et un suivi appropriés peuvent assurer une guérison complète.

13. Est-il vrai que les personnes qui sont nées et ont grandi dans un pays impaludé sont immunisées à vie?

Les personnes qui grandissent dans une région où le paludisme est courant ont souvent des crises de paludisme répétées durant leur enfance (et bon nombre meurent de paludisme sévère). Les personnes qui survivent développent lentement une immunité partielle qui réduit la fréquence et la gravité de la maladie. Cependant, cette immunité ne les protège jamais totalement contre l'infection (ou la maladie grave) et diminue rapidement lorsqu'elles quittent la région impaludée. Les voyageurs qui sont nés dans un pays impaludé et qui y retournent après une période d'absence courent un grand risque d'infection et de paludisme grave et doivent prendre des mesures de protection individuelle contre les piqûres de moustiques ainsi que des médicaments préventifs contre le paludisme.

14. Comment saurais-je si je contracte le paludisme?

Toute personne qui a voyagé dans une région impaludée et qui présente par la suite une fièvre doit de toute urgence consulter un médecin (même si la fièvre se manifeste des mois après le retour au Canada) et demander que l'on effectue des tests pour écarter la possibilité de paludisme. Les premiers symptômes sont les suivants : maux de tête, douleurs musculaires ou articulaires, maux de dos, fatigue, nausées et manque d'appétit. Les symptômes classiques du paludisme (survenue cyclique de grands frissons, de fièvre élevée et de sueurs) sont souvent absents chez les cas légers ou précoces. Les symptômes peuvent ressembler à ceux d'autres maladies courantes telles qu'une infection virale mineure, la grippe, la gastro-entérite et la pneumonie, et il est facile de passer à côté du diagnostic de paludisme si aucun test spécifique n'est effectué.

15. Pourquoi dois-je continuer à prendre les médicaments même après avoir quitté la région à risque de paludisme?

La plupart des médicaments préventifs contre le paludisme ne préviennent pas les stades initiaux de l'infection palustre, lorsque le parasite est présent dans le foie, mais agissent plutôt lorsque le parasite a terminé son développement dans le foie et a pénétré dans la circulation sanguine. La phase initiale d'infection dans le foie peut durer de 8 jours à plusieurs mois, mais la majorité des cas de paludisme surviennent au cours du premier mois après que la personne a quitté la région impaludée. Il faut continuer de prendre la plupart des médicaments préventifs (chloroquine, méfloquine, doxycycline) pendant 4 semaines après que l'exposition a cessé pour prévenir le paludisme causé par les parasites qui se trouvent dans le foie lorsque le voyageur quitte la région impaludée.

Plusieurs médicaments préventifs contre le paludisme (atovaquone/proguanil, primaquine) sont efficaces contre l'infection aux stades hépatiques, et les voyageurs pourront cesser de les prendre plusieurs jours à une semaine après avoir quitté la région à risque de paludisme. La personne qui prescrira un tel médicament dira au voyageur combien de temps il doit le prendre après avoir quitté la région à risque de paludisme.

Vous trouverez plus de renseignements concernant la médecine des voyages sur le site de l'Agence de la santé publique du Canada intitulé Recommandations générales aux voyageurs, à l'adresse suivante : **http://www.phac-aspc.gc.ca/travelhealth.gc.ca**.

Annexe IV

Fermeté et qualité des preuves – Tableau récapitulatif

Catégorie	*Définition*
Catégories relatives à la **fermeté de chaque recommandation**	
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	
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 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.

Tiré de MacPherson DW. Une approche de la médecine fondée sur les preuves, RMTC 1994; 20:145-47.

Annexe IV

Réseau canadien sur le Paludisme : Accès aux préparations parentérales d'Artésunate ou de Quinine

Coordonnées des personnes-ressources du Réseau canadien sur le paludisme

Le Réseau canadien sur le paludisme (RCP), en collaboration avec le Programme d'accès spécial de Santé Canada et l'Agence de la santé publique du Canada, maintient des stocks stratégiquement situés de préparations intraveineuses d'artésunate et de quinine dans les grands centres médicaux un peu partout au pays pour permettre un accès rapide à un traitement efficace contre le paludisme grave. On peut obtenir ces médicaments salvateurs 24 heures sur 24 en communiquant avec les pharmacies figurant dans la liste ci dessous.

Le paludisme grave n'est pas une maladie fréquente au Canada, 14 cas étant recensés en moyenne par année (intervalle de 8 à 20 cas par année entre 2001 et 2008). Toutefois, ces cas étaient dispersés sur le territoire canadien; il faut donc que ces médicaments rares soient distribués dans les différentes régions du pays. Le lecteur est prié de consulter le **chapitre 7** pour obtenir plus d'information sur la prise en charge du paludisme. De même, chacun des centres participants compte sur les services d'un médecin désigné qui a de l'expérience dans le traitement du paludisme et qui est prêt à collaborer à la prestation de soins aux patients, au besoin. Pour avoir de l'aide en dehors des heures normales, veuillez communiquer avec le conseiller en maladies infectieuses du centre dans votre région.

Chaque dose de traitement sera accompagnée de renseignements posologiques de même que de formulaires de surveillance (FORMULAIRE A et FORMULAIRE B). Ces formulaires devraient être remplis par le médecin traitant au moment où il a accès ou présente une demande d'accès à une préparation intraveineuse d'artésunate ou de quinine (FORMULAIRE A), ainsi qu'au moment du congé ou de la fin du traitement antipaludique (FORMULAIRE B). Cette information est essentielle pour orienter l'élaboration de politiques régissant la distribution de ces médicaments et est exigée par les organisations qui fournissent les médicaments aux fins de la notification de tout événement indésirable associé aux médicaments.

Pour obtenir des préparations parentérales de quinine, veuillez communiquer avec la pharmacie de votre région qui figure sur la liste ci dessous.

Coordonnatrice national du programme

Nom : D[re] Anne E. McCarthy

Adresse : Directrice de la Clinique de médecine tropicale et de santé internationale
Division des maladies infectieuses
Hôpital d'Ottawa (Campus Général)
501, chemin Smyth
Ottawa (Ontario) K1H 8L6

Téléphone : (613) 737-8184
Fax : (613) 737-8682
Courriel : amccarthy@ottawahospital.on.ca

Coordonnateur national des pharmacies

Nom : Kim Lamont, R. Ph. Tech.

Adresse : Hôpital d'Ottawa (Campus Général)
Service de la pharmacie
501, chemin Smyth,
Ottawa (Ontario) K1H 8L6

Téléphone : 613-737-8899 (x72276)
Fax : 613-737-8891
Courriel : canadianmalarianetwork@toh.on.ca

Participants, selon la province

Colombie-Britannique

Nom : Dr William Bowie

Adresse : Division of Infectious Diseases
Vancouver General Hospital
452D-2733 Heather Street
Vancouver (Colombie-Britannique) V5Z 3J5

Téléphone : (604) 875-4147 or (604) 875-4111
(spécialiste en MI de garde)

Fax : (604) 875-4013

Courriel : bowie@interchange.ubc.ca

Nom : Dr Tim Lau, Pharmacist &
Kaldip Mattu, technicien en pharmacie

Adresse : Pharmaceutical Sciences
Vancouver General Hospital
902 West 10th Avenue
Vancouver (Colombie-Britannique)
V5Z 1M9

Téléphone : (604) 875-4111, local 63361 ou local 61571

Fax : (604) 875-5267

Courriel : Kaldip.Mattu@vch.ca ou Tim.Lau@vch.ca

Centre satellite : 1. Vancouver Island Health Authority, Royal Jubilee Hospital, Tammy Larkin, # 250 370 8673
2. Interior Health Authority, Kelowna General Hospital, Terry MacLeod, # 250 491 6380

Alberta

Nom : Dr Stan Houston

Adresse : 2E4.12 WC Mackenzie Health
Sciences Ctr.
University of Alberta
Edmonton (Alberta) T6G 2B7

Phone #: (780) 407-8035

Fax : (780) 407-7137

Courriel : shouston@ualberta.ca

Nom : Wilson Cheng, pharmacien

Adresse : University of Alberta Hospital
Pharmacy
WMC OG1, 8440-112 Street
Edmonton (Alberta) T6G 2B7

Phone #: (780) 407-1586

Fax : (780) 407-8848

Courriel : wilson.cheng@capitalhealth.ca

Nom : Dre Susan M. Kuhn

Adresse : Alberta Children's Hospital
2888 Shaganappi Tr NW
Calgary (Alberta) T3B 6A8

Téléphone : (403) 955-7553

Fax : (403) 955-3045

Courriel : susan.kuhn@calgaryhealthregion.ca

Nom : Leah Boulter, Pharmacienne, Information
sur les médicaments

Adresse : Alberta Children's Hospital
2888 Shaganappi Tr NW
Calgary (Alberta) T3B 6A8

Téléphone : (403) 955-2999 (or 7204)

Fax : (403) 955-2719

Courriel : leah.boulter@calgaryhealthregion.ca

Saskatchewan

Nom : Dre Karen McClean
Adresse : Division of Infectious Diseases
Royal University Hospital
103 Hospital Drive
Saskatoon (Saskatchewan) S7N 0W8
Téléphone : (306) 655-1000
(Radiomessagerie de l'hôpital)
Fax : (306) 975-0383
Courriel : karen.mcclean@usask.ca

Nom : Christina Swiatecki, pharmacienne
Adresse : Royal University Hospital Pharmacie
103 Hospital Drive
Saskatoon (Saskatchewan)
S7N 0W8
Téléphone : (306) 655-2279
Courriel : christina.swiatecki@saskatoonhealthregion.ca

Manitoba

Nom : Dr Pierre Plourde
Adresse : Office régional de la santé de Winnipeg
490, Hargrave Street
Winnipeg (Manitoba) R3C 4Y1
Téléphone : (204) 940-1683 ou (204) 237-2053
(spécialiste en MI de garde)
Fax : (204) 956-4494
Courriel : pplourde@wrha.mb.ca

Nom : Luke McKenzie, pharmacien
Adresse : Pharmacie de l'Hôp. gén. de St-Boniface
409, avenue Taché
Winnipeg (Manitoba) R2H 2A6
Téléphone : (204) 237- 2166
Fax : (204) 237-2165
Courriel : lmckenzi@sbgh.mb.ca

Ontario

Nom : Dr Kevin C. Kain
Adresse : Hôpital général de Toronto
200, rue Elizabeth
Eaton North 13-214
Toronto (Ontario) M5G 2C4
Téléphone : (416) 340-3535
Fax : (416) 595-5826
Courriel : Kevin.Kain@uhn.on.ca

Nom : Tamara Rumsey, C. Ph. Tech.
Adresse : Hôpital général de Toronto
Réseau universitaire de santé
200, rue Elizabeth ENB 310
Toronto (Ontario) M5G 2C4
Téléphone : (416) 340-4800 ext. 3499
Fax : (416) 340-3685
Courriel : tamara.rumsey@uhn.on.ca

Nom : Dre Anne E. McCarthy
Adresse : Division des maladies infectieuses
Hôpital d'Ottawa (Campus Général)
501, chemin Smyth
Ottawa (Ontario) K1H 8L6
Téléphone : (613) 737-8184
Fax : (613) 737-8682
Courriel : amccarthy@toh.on.ca

Nom : Kim Lamont, R. Ph. Tech.
Adresse : Hôpital d'Ottawa (Campus Général)
Service de pharmacie
501 Smyth Road
Ottawa (Ontario) K1H 8L6
Téléphone : 613-737-8899 (x72276)
Fax : 613-737-8891
Courriel : klamont@toh.on.ca

Centre satellites : 1) Hôpital d'Ottawa-Campus civic, Candace Teakles, 613-737-8899 poste 16642
2) Hôpital pour enfants de l'Est de l'Ontario (HEEO), Mary Malcomson, 613-737-2222
3) Kingston General Hospital, Susan McKenna, 613-549-6666 poste 6286 (ou Chris Gray poste 3654)
4) Hôpital de Hull (CSSS de Gatineau), Alain Parenteau, 819-595-6006
5) Thunder Bay Regional Health Science Centre, Jeff Chan, 807-684-6327
6) North Bay General Hospital, Patti Euler, 705-474-8600 poste 2098

Nom : Dr Shariq Haider
Adresse : Microbiology and Infectious Diseases
Room 3V51B
McMaster University Medical Centre
1200 Main Street West
Hamilton (Ontario) L6M 3Z8
Téléphone : (905) 521-2100 poste 26287
(après les heures normales 905 521-5030, téléav. no # 8020)
Fax : (905) 521-4971
Courriel : haider@univmail.cis.mcmaster.ca

Nom : Gita Sobhi, pharmacien
Adresse : McMaster University Pharmacy
1200 Main Street West
Hamilton (Ontario) L8S 4J9
Téléphone : (905) 521-2100 poste 73447
Courriel : sobhi@hhsc.ca

Québec

Nom : Dre Louise Côté
Adresse : Microbiologie et maladies infectieuses
Centre hospitalier universitaire de Québec
Pavillon CHUL
2705, boul. Laurier, PL S-413
Sainte-Foy (Québec) G1V 4G2
Téléphone : (418) 656-4141 poste: 7882
Fax : (418) 654-2147
Courriel : micro.pchul@chuq.ulaval.ca

Nom : Luc Bergeron, Msc, pharmacien
Adresse : Département de pharmacie
Centre hospitalier universitaire de Québec
Pavillon CHUL
2705, boul. Laurier, PL S-413
Sainte-Foy (Québec) G1V 4G2
Téléphone : (418) 656-4141 ext 47916
Fax : (418) 654-2775
Courriel : luc.bergeron@chuq.qc.ca

Nom : Dr Brian Ward
Adresse : Hôpital général de Montréal
1650, avenue Cedar, Pièce D7-153
Montréal, (Québec) H3G 1A4
Téléphone : (514) 921-6953 or (514) 934-8075
(radiomessagerie de l'hôpital)
Fax : (514) 934-8347
Courriel : brian.ward@mcgill.ca

Nom : Denise Kalyvas, pharmacienne
Adresse : Hôpital général de Montréal - Pharmacie
1650, avenue Cedar, Pièce C1-200
Montréal, (Québec) H3G 1A4
Téléphone : (514) 934-1934 ext. 44933
Courriel : Denise.kalyvas@muhc.mcgill.ca

Centre satellites : 1. Hôpital général juif, Montréal, Caroline Robitaille, 514-340-8222, poste 2825
2. Hôpital Fleurimont, Sherbrooke, Sylvie Cloutier, pharmaciecrc.chus.ssss.gouv.qc.ca

Nouvelle-Écosse

Nom :	Dr David Haldane	Nom :	Patti Gallant, technicienne de recherche en pharmacie
Adresse :	Microbiology Laboratory Mackenzie Building VG Site, QE II HSC 5788 University Avenue **Halifax** (Nouvelle-Écosse) B1H 1V8	Adresse :	Pharmacy Department VG Site, QE II HSC 1276 South Park St. Attn: Patti Gallant, Rm #2042 Halifax (N.-É.) B3H 2Y9
Téléphone :	(902) 473-6624	Téléphone :	(902) 473-6601
Fax :	(902) 473-4432	Fax :	(902) 473-1606
Courriel :	David.Haldane@cdha.nshealth.ca	Courriel :	patrice.gallant@cdha.nshealth.ca

Terre-Neuve

Nom :	Dr Chau Nguyen	Nom :	Frank Pinsent, pharmacien
Adresse :	Division of Infectious Diseases General Hospital The Health Care Corporation 300 Prince Philip Drive **St. John's** (Terre-Neuve) A1B 3V6	Adresse :	Department of Pharmacy Health Science Centre 300 Prince Philip Drive St. John's (Terre-Neuve) A1B 3V6
Téléphone :	(709) 777-8437	Téléphone :	(709) 777-6455
Fax :	(709) 777-7655	Fax :	(709) 777-8120
Courriel :	eskinner@mun.ca	Courriel :	hcc.pinf@hccsj.nf.ca

Références

1 Singh B, Kim Sung L, Matusop A. Radhakrishnan A, Shamsul SS, Cox-Singh J, Thomas A, Conway DJ. *A large focus of naturally acquired Plasmodium knowlesi infections in human beings.* Lancet 2004;363(9414):1017-24.

2 Jongwutiwes S, Putaporntip C, Iwasaki T, Sata T, Kanbara H. *Naturally acquired Plasmodium knowlesi malaria in humans, Thailand.* Emerg Infect Dis 2004;10(12):2211-3.

3 Slinger R, Giulivi A, Bodie-Collins M, Hindieh F, John RS, Sher G, Goldman M, Ricketts M, Kain KC. *Transfusion-transmitted malaria in Canada.* CMAJ 2001;164(3):377-9.

4 Davies HD, Keystone J, Lester ML, Gold R. *Congenital malaria in infants of asymptomatic women.* CMAJ 1992;146(10):1755-6.

5 World Health Organization. *World Malaria Report 2005.* Geneva: WHO and UNICEF, 2005.

6 Humar A, Sharma S, Zoutman D, Kain KC. *Fatal falciparum malaria in Canadian travellers.* CMAJ 1997; 156(8):1165-7.

7 Snow RW, Guerra CA, Noor AM, Myint HY, Hay SI. *The global distribution of clinical episodes of Plasmodium falciparum malaria.* Nature 2005;434(7030):214-7.

8 Kain KC, MacPherson DW, Kelton T, Keystone JS, Mendelson J, MacLean JD. *Malaria deaths in visitors to Canada and in Canadian travellers: a case series.* CMAJ 2001;164(5):654-9.

9 Quach C, Kain K, MacPherson D, Mendelson J, MacLean J. *Malaria deaths in Canadian travellers.* CCDR 1999;25(6):50-3.

10 Watkins K, McCarthy AE, Molnar-Szakacs H, Kwak EJ, Bodie-Collins M. *A survey of the accuracy of malaria reporting by the laboratories in Ontario and British Columbia.* CCDR 2003;29(14):121-5.

11 MacLean JD, Demers AM, Ndao M, Kokoskin E, Ward BJ, Gyorkos TW. *Malaria epidemics and surveillance systems in Canada.* Emerg Infect Dis 2007;10(7):1195-201.

12 McCarthy AE, Plourde P, Kuhn S, Bodie M. *Parenteral quinine for severe malaria: five year surveillance data from the Canadian Malaria Network.* 10th Conference of the International Society of Travel Medicine, May 10-20, 2007. Vancouver, Canada.

13 Murphy GS, Oldfield EC. *Falciparum malaria.* Infect Dis Clin North Am 1996;10(4):747-75.

14 Loutan L. *Malaria: still a threat to travellers.* Int J Antimicrob Agents. 2003;21(2):158-63.

15 Steffen R, deBernardis C, Banos A. *Travel epidemiology–a global perspective.* Int J Antimicrob Agents 2003;21(2):89-95.

16 Leder K, Black J, O'Brien D, Greenwood Z, Kain KC, Schwartz E, Brown G, Torresi J. *Malaria in travelers: a review of the GeoSentinel Surveillance Network.* Clin Infect Dis 2004;39(8):1104-12.

17 Centers for Disease Control and Prevention. *Transmission of malaria in resort areas–Dominican Republic, 2004.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005;53(51-52):1195-8.

18 Centers for Disease Control and Prevention. *Malaria–Great Exuma, Bahamas, May-June 2006.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006;55(37):1013-6.

19 Centers for Disease Control and Prevention. *Malaria Surveillance --- United States, 2006.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008;57(SS05):24-39.

20 Arquin PM, Kozarsky PE, Reed C. *CDC Health Information for International Travel 2008.* Philadelphia: Elsevier Inc., 2008.

21 Cohen C, Karstaedt A, Frean J, Thomas J, Govender N, Prentice E, Dini L, Galpin J, Crewe-Brown H. *Increased prevalence of severe malaria in HIV-infected adults in South Africa.* Clin Infect Dis 2005;41(11):1631-7.

22 Keystone JS. *The sound of hoof beats does not always mean that it is a zebra.* Clin Infect Dis 2004;39(11):1589-90.

23 Hill DR. *Health problems in a large cohort of Americans traveling to developing countries.* J Travel Med 2000;7(5):259-66.

24 Gyorkos TW, Svenson JE, MacLean JD, Mohamed N, Remondin MH, Franco ED. *Compliance with antimalarial chemoprophylaxis and the subsequent development of malaria: a matched case-control study.* Am J Trop Med Hyg 1995;53(5):511-7.

25 Chatterjee S. *Compliance of malaria chemoprophylax is among travelers to India*. J Travel Med 1999;6(1):7-11.

26 Laver SM, Wetzels J, Behrens RH. *Knowledge of malaria, risk perception, and compliance with prophylaxis and personal and environmental preventive measures in travelers exiting Zimbabwe from Harare and Victoria Falls International airport.* J Travel Med 2001;8(6): 298-303.

27 Landry P, Iorillo D, Darioli R, Burnier M, Genton B. *Do travelers really take their mefloquine malaria chemoprophylaxis? Estimation of adherence by an electronic pillbox.* J Travel Med 2006;13(1):8-14.

[28] Banerjee D, Stanley PJ. *Malaria chemoprophylaxis in UK general practitioners traveling to South Asia.* J Travel Med 2001;8(4):173-5.

[29] Molle I, Christensen KL, Hansen PS, Dragsted UB, Aarup M, Buhl MR. *Use of medical chemoprophylaxis and antimosquito precautions in Danish malaria patients and their traveling companions.* J Travel Med 2000;7(5):253-8.

[30] Lobel HO, Baker MA, Gras FA, Stennies GM, Meerburg P, Hiemstra E, Parise M, Odero M, Waiyaki P. *Use of malaria prevention measures by North American and European travelers to East Africa.* J Travel Med 2001;8(4):167-72.

[31] Leonard L, VanLandingham M. *Adherence to travel health guidelines: the experience of Nigerian immigrants in Houston, Texas.* J Immigr Health 2001;3(1):31-45.

[32] Morgan M, Figueroa-Munoz JI. *Barriers to uptake and adherence with malaria prophylaxis by the African community in London, England: focus group study.* Ethn Health 2005;10(4):355-72.

[33] Abraham C, Clift S, Grabowski P. *Cognitive predictors of adherence to malaria prophylaxis regimens on return from a malarious region: a prospective study.* Soc Sci Med 1999;48(11):1641-54.

[34] Keystone JS, Dismukes R, Sawyer L, Kozarsky PE. *Inadequacies in health recommendations provided for international travelers by North American travel health advisors.* J Travel Med 1994;1(2):72-8.

[35] Held TK, Weinke T, Mansmann U, Trautmann M, Pohle HD. *Malaria prophylaxis: identifying risk groups for non-compliance.* Q J Med 1994;87(1):17-22.

[36] Hatz C, Krause E, Grundmann H. *Travel advice: a study among Swiss and German general practitioners.* Trop Med Int Health 1997;2(1):6-12.

[37] Plourde PJ, Tepper M, Schofield S. *Statement on personal protective measures to prevent arthropod bites–update.* Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). CCDR 2005;31(ACS13):1-20.

[38] Fradin MS, Day JF. *Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites.* N Engl J Med 2002;347(1):13-8.

[39] Rowland M, Freeman T, Downey G, Hadi A, Saeed M. *DEET mosquito repellent sold through social marketing provides personal protection against malaria in an area of all-night mosquito biting and partial coverage of insecticide-treated nets: a case-control study of effectiveness.* Trop Med Int Health 2004;9(3):343-50.

[40] Pest Management Regulatory Agency, Health Canada. *Personal Insect Repellents Containing DEET(N,N-dimethyl-m-toluamide) and Related Compounds.* 2002. Report No.: Re-evaluation Decision Document RRD2002-01.

[41] Schreck C, Kline D. *Personal protection afforded by control-release topical repellents and permethrin-treated clothing against natural populations of Aedes taeniorhychus.* J Am Mosq Control Assoc 1989;5:77-80.

[42] Domb AJ, Marlinsky A, Maniar M, Teomim L. *Insect repellent formulations of N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) in a liposphere system: efficacy and skin uptake.* J Am Mosq Control Assoc 1995;11(1):29-34.

[43] Montemarano AD, Gupta RK, Burge JR, Klein K. *Insect repellents and the efficacy of sunscreens.* Lancet 1997;349(9066):1670-1.

[44] Pest Management Regulatory Agency, Health Canada. *P-Menthane-3,8-diol.* 2002. Report No.: Proposed Regulatory Decision Document PRDD2002-02.

[45] Pest Management Regulatory Agency, Health Canada. *Soybean oil.* 1999. Report No.: Proposed Regulatory Decision Document PRDD99-02.

[46] Yap HH, Jajangir K, Zairi J. *Field efficacy of four distinct repellent products against vector mosquitoes in a tropical environment.* J Am Mosq Control Assoc 2000;16(3):241-4.

[47] Abramowicz M, ed. *Picardin–a new insect repellent.* Med Lett Drugs Ther 2005;47(1210):46-7.

[48] Choi HW, Breman JG, Teutsch SM, Liu S, Hightower AW, Sexton JD. *The effectiveness of insecticide-impregnated bed nets in reducing cases of malaria infection: a meta-analysis of published results.* Am J Trop Med Hyg 1995;52(5):377-82.

[49] Fradin MS. *Mosquitoes and mosquito repellents: a clinician's guide.* Ann Intern Med 1998;128(11):931-40.

[50] Lengeler C, Cattani J, Savigny D, eds. *Net Gain: A New Method for Preventing Malaria Deaths.* World Health Organization and International Development Research Centre. 1996.

[51] Msangi S, Lyatuu E, Masenga C, Kihumo E. *The effects of washing and duration of use of long-lasting insecticidal nets (PermaNets) on insecticidal effectiveness.* Acta Trop 2008;107(1):43-7.

[52] Schreck CE, Posey K, Smith D. *Durability of permethrin as a potential clothing treatment to protect against blood-feeding arthropods.* J Econ Entomol 1978;71(3):397-400.

[53] Schoepke A, Steffen R, Gratz N. *Effectiveness of personal protection measures against mosquito bites for malaria prophylaxis in travelers.* J Travel Med 1998;5(4):188-92.

[54] Koren G, Matsui D, Bailey B. *DEET-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women.* CMAJ 2003:169(3):209-12.

[55] Wang T, Gu X. *In vitro percutaneous permeation of the repellent DEET and the sunscreen oxybenzone across human skin.* J Pharm Pharm Sci 2007;10(1):17-25.

[56] Sanchez JL, DeFraites RF, Sharp TW, Hanson RK. *Mefloquine or doxycycline prophylaxis in US troops in Somalia.* Lancet 1993;341(8851):1021-2.

[57] Ohrt C, Richie TL, Widjaja H, Shanks GD, Fitriadi J, Fryauff DJ et al. *Mefloquine compared with doxycycline for the prophylaxis of malaria in Indonesian soldiers. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Ann Intern Med 1997;126(12):963-72.

[58] Weiss WR, Oloo AJ, Johnson A, Koech D, Hoffman SL. *Daily primaquine is effective for prophylaxis against falciparum malaria in Kenya: comparison with mefloquine, doxycycline, and chloroquine plus proguanil.* J Infect Dis 1995;171(6):1569-75.

[59] Sukwa TY, Mulenga M, Chisdaka N, Roskell NS, Scott TR. *A randomized, double-blind, placebo-controlled field trial to determine the efficacy and safety of Malarone (atovaquone/proguanil) for the prophylaxis of malaria in Zambia.* Am J Trop Med Hyg 1999;60(4):521-5.

[60] Shanks GD, Kremsner PG, Sukwa TY, Van Der Berg JD, Shapiro TA, Scott TR, Chulay JD. *Atovaquone and proguanil hydrochloride for prophylaxis of malaria.* J Travel Med 1999;6:S21-S27.

[61] Shanks GD, Gordon DM, Klotz FW, Aleman GM, Oloo AJ, Sadie D, Scott TR. *Efficacy and safety of atovaquone/proguanil as suppressive prophylaxis for Plasmodium falciparum malaria.* Clin Infect Dis 1998;27(3):494-9.

[62] Newman RD, Parise ME, Barber AM, Steketee RW. *Malaria-related deaths among U.S. travelers, 1963-2001.* Ann Intern Med 2004;141(7):547-55.

[63] Centers for Disease Control and Prevention. *Malaria deaths following inappropriate malaria chemoprophylaxis–United States, 2001*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001;50(28):597-9.

[64] Lell B, Luckner D, Ndjave M, Scott T, Kremsner PG. *Randomised placebo-controlled study of atovaquone plus proguanil for malaria prophylaxis in children.* Lancet 1998;351(9104):709-13.

[65] Shwartz E, Parise M, Kozarsky P, Cetron M. *Delayed onset of malaria–implications for chemoprophylaxis in travelers.* N Engl J Med 2003;349(16):1510-6.

[66] Wongsrichanalai C, Pickard AL, Wernsdorfer WH, Meshnick SR. *Epidemiology of drug-resistant malaria.* Lancet Infect Dis 2002;2(4):209-18.

[67] Wongsrichanalai C, Sirichaisinthop J, Karwacki JJ, Congpuong K, Miller RS, Pang L, Thimasarn K. *Drug resistant malaria on the Thai-Myanmar and Thai-Cambodian borders.* Southeast Asian J Trop Med Public Health 2001;32(1):41-9.

[68] Camus D, Djossou F, Schilthuis HJ, Hogh B, Dutoit E, Malvy D et al. *Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in nonimmune pediatric travelers: results of an international, randomized, open-label study.* Clin Infect Dis 2004;38(12):1716-23.

[69] Schlagenhauf P, Tschopp A, Johnson R, Nothdurft HD, Beck B, Schwartz E, et al. *Tolerability of malaria chemoprophylaxis in non-immune travellers to sub-Saharan Africa: multicentre, randomised, double blind, four arm study.* BMJ 2003;327(7423):1078-81.

[70] Kozarsky P, Arguin P, Navin A. Malaria. In: *CDC Health Information for International Travel, 2005-2006.* Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005.

[71] Krudsood S, Patel SN, Tangpukdee N, Thanachartwet W, Leowattana W, Pornpininworakij K et al. *Efficacy of atovaquone-proguanil for treatment of acute multidrug-resistant Plasmodium falciparum malaria in Thailand.* Am J Trop Med Hyg 2007;76(4):655-8.

[72] Baird JK. *Chloroquine resistance in Plasmodium vivax.* Antimicrob Agents Chemother 2004;48(11):4075-83.

[73] Kotwal RS, Wenzel RB, Sterling RA, Porter WD, Jordan NN, Petruccelli BP. *An outbreak of malaria in US Army Rangers returning from Afghanistan.* JAMA 2005;293(2):212-6.

[74] Hill DR, Baird JK, Parise ME, Lewis LS, Ryan ET, Magill AJ. *Primaquine: report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I.* Am J Trop Med Hyg 2006;75(3):402-15.

[75] World Health Organization. *International Travel and Health.* Geneva: World Health Organization, 2008.

[76] Bradley DJ, Bannister B. *Health Protection Agency ACMP for UK travelers, Guidelines for malaria prevention in travelers from the United Kingdom for 2003.* Commun Dis Public Health 2003;6(3):180-199.

77 Lobel HO, Miani M, Eng T, Bernard KW, Hightower AW, Campbell CC. *Long-term malaria prophylaxis with weekly mefloquine.* Lancet1993;341(8849):848-51.

78 Steffen R, Fuchs E, Schildknecht J, Naef U, Funk M, Schlagenhauf P et al. *Mefloquine compared with other malaria chemoprophylactic regimens in tourists visiting east Africa.* Lancet 1993;341(8856):1299-303.

79 Horowitz H, Carbonaro CA. *Inhibition of the Salmonella typhi oral vaccine strain, Ty21a, by mefloquine and chloroquine.* J Infect Dis 1992;166(6):1462-4.

80 Faucher JF, Binder R, Missinou MA, Matsiegui PB, Gruss H, Neubauer R et al. *Efficacy of atovaquone/proguanil for malaria prophylaxis in children and its effect on the immunogenicity of live oral typhoid and cholera vaccines.* Clin Infect Dis 2002;35(10):1147-54.

81 Kollaritsch H, Que JU, Kunz C, Wiedermann G, Herzog C, Cryz SJ, Jr. *Safety and immunogenicity of live oral cholera and typhoid vaccines administered alone or in combination with antimalarial drugs, oral polio vaccine, or yellow fever vaccine.* J Infect Dis 1997;175(4):871-5.

82 Pappaioanou M, Fishbein DB, Dreesen DW, Schwartz IK, Campbell GH, Sumner JW et al. *Antibody response to preexposure human diploid-cell rabies vaccine given concurrently with chloroquine.* N Engl J Med 1986;314(5):280-4.

83 Klein JL, Millman GC. *Prospective, hospital based study of fever in children in the United Kingdom who had recently spent time in the tropics.* BMJ 1998;316(7142):1425-6.

84 Bottieau E, Clerinx J, Van Gompel A, Van Esbroeck M, Wocjiechowski M, Van den Ende J. *Etiology and outcome of imported fevers in children.* 9th Conference of the International Society of Travel Medicine. May 1-5, 2005. Lisbon, Portugal.

85 Public Health Agency of Canada. *Notifiable Diseases On-Line.* Notifiable Disease, Malaria, 1999-2004.

86 Statistics Canada. Table 20: *Trip characteristics of Canadian residents returning after a stay of one or more nights abroad. In: International Travel.* 2008.

87 Maitland K, Marsh K. *Pathophysiology of severe malaria in children.* Acta Trop 2004;90(2):131-40.

88 Pickering LK, ed. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases,* 27th ed. Elk Grove Village, Illinois: American Academy of Pediatrics, 2006.

89 Parfit K, Martindale. *The Complete Drug Reference,* 35th ed. London: Pharmaceutical Press, 2008.

90 Smith ER, Klein-Schwartz W. *Are 1-2 dangerous? Chloroquine and hydroxychloroquine exposure in toddlers.* J Emerg Med 2005;28(4):437-43.

91 Centers for Disease Control and Prevention. *Information for health care providers: preventing malaria in infants and children.* 2006. Available from: **http://www.cdc.gov/malaria/travel/drugs_children_hcp.htm**.

92 Luxemburger C, Price RN, Nosten F, Ter Kuile FO, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ. *Mefloquine in infants and young children.* Ann Trop Paediatr 1996;16(4):281-6.

93 Stauffer WM, Kamat D, Magill AJ. *Traveling with infants and children. Part IV: insect avoidance and malaria prevention.* J Travel Med 2003;10(4):225-40.

94 Boggild AK, Parise ME, Lewis LS, Kain KC. *Atovaquone-proguanil: report from the CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis (II).* Am J Trop Med Hyg 2007;76(2):208-23.

95 Pang LW, Limsomwong N, Boudreau EF, Singharaj P. *Doxycycline prophylaxis for falciparum malaria.* Lancet 1987;1(8543):1161-4.

96 Rietveld AE. Special groups: pregnant women, infants, and young children. In: Schlagenhauf-Lawlor P, ed. *Travelers' Malaria,* 1st ed. Hamilton: BC Decker Inc., 2001:303-23.

97 Overbosch D, Schilthuis H, Bienzle U, Behrens RH, Kain KC, Clarke PD et al. *Atovaquone-proguanil versus mefloquine for malaria prophylaxis in nonimmune travelers: results from a randomized, double-blind study.* Clin Infect Dis 2001;33(7):1015-21.

98 Shulman CE, Dorman EK. *Importance and prevention of malaria in pregnancy*. Trans R Soc Trop Med Hyg 2003;97(1):30-5.

99 Lindsay S, Ansell J, Selman C, Cox V, Hamilton K, Walraven G. *Effect of pregnancy on exposure to malaria mosquitoes.* Lancet 2000;355(9219):1972.

100 McGready R, Hamilton KA, Simpson JA, Cho T, Luxemburger C, Edwards R et al. *Safety of the insect repellent N,N-diethyl-M-toluamide (DEET) in pregnancy.* Am J Trop Med Hyg 2001;65(4):285-9.

101 Na-Bangchang K, Manyando C, Ruengweerayut R, Kioy D, Mulenga M, Miller GB, Konsil J. *The pharmacokinetics and pharmacodynamics of atovaquone and proguanil for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in third-trimester pregnant women.* Eur J Clin Pharmacol 2005;61(8):573-82.

[102] Nosten F, Vincenti M, Simpson J, Yei P, Thwai KL, de Vries A, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ. *The effects of mefloquine treatment in pregnancy.* Clin Infect Dis 1999;28(4):808-15.

[103] Balocco RB, Bonati M. *Mefloquine prophylaxis against malaria for female travelers of childbearing age*. Lancet 1992;340:309-10.

[104] Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L, Roberts JM, Khoromana CO, Heymann DL, Breman JG. *Malaria parasite infection during pregnancy and at delivery in mother, placenta, and newborn: efficacy of chloroquine and mefloquine in rural Malawi.* Am J Trop Med Hyg 1996;55(1):24-32.

[105] Vanhauwere B, Maradit H, Kerr L. *Post-marketing surveillance of prophylactic mefloquine (Lariam) use in pregnancy.* Am J Trop Med Hyg 1998;58(1):17-21.

[106] Nosten F, Terkuile F, Maelankiri L, Chong suphajaisiddhi T, Nopdonrattakoon L, Tangkitchot S et al. *Mefloquine prophylaxis prevents malaria during pregnancy: a double-blind, placebo-controlled study.* J Infect Dis 1994;169(3):595-603.

[107] Hogh B, Clarke PD, Camus D, Nothdurft HD, Overbosch D, Gunther M et al. *Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in non-immune travellers: a randomised, double-blind study. Malarone International Study Team.* Lancet 2000;356(9245):1888-94.

[108] Ward RM, Bates BA, Benitz WE, Burchfield DJ. *The transfer of drugs and other chemicals into human milk.* Pediatrics 2001;108(3):776-89.

[109] Frame JD, Lange WR, Frankenfield DL. *Mortality trends of American missionaries in Africa, 1945-1985.* Am J Trop Med Hyg 1992;46(6):686-90.

[110] Schneider G. *Malaria prevention for long-term workers overseas, choice or necessary evil?* [dissertation]. University of London, London School of Hygiene and Tropical Medicine, 1998.

[111] Adera T, Wolfe MS, McGuirerugh K, Calhoun N, Marum L. *Risk factors for malaria among expatriates living in Kampala, Uganda: the need for adherence to chemoprophylactic regimens.* Am J Trop Med Hyg 1995;52(3):207-12.

[112] Lobel HO, Varma JK, Miani M, Green M, Todd GD, Grady K, Barber AM. *Monitoring for mefloquine-resistant Plasmodium falciparum in Africa: implications for travelers' health.* Am J Trop Med Hyg 1998;59(1):129-32.

[113] Nylander U. *Ocular damage in chloroquine therapy.* Acta Ophthalmol(Copenh) 1967;S:5.

[114] Ducousso F, Ballion JC, Kovalski JL, Labrouze JM, Bazin S, Bourguignon G, Saliou G. *Antimalarial macular intoxication: a case report.* J Fr Ophtalmol 1995;18(8-9):553-8.

[115] Balo KP, Mensah A, Mihluedo H. *Chloroquine maculopathy and prophylaxy of malaria.* J Fr Ophtalmol 1996;19(12):770-6.

[116] Lange WR, Frankenfield DL, Moriarty-Sheehan M, Contoreggi CS, Frame JD. *No evidence for chloroquine-associated retinopathy among missionaries on long-term malaria chemoprophylaxis.* Am J Trop Med Hyg 1994;51(4):389-92.

[117] Bertagnolio S, Tacconelli E, Camilli G, Tumbarello M. *Case report: retinopathy after malaria prophylaxis with chloroquine.* Am J Trop Med Hyg 2001;65(5):637-8.

[118] Lobel HO, Bernard KW, Williams SL, Hightower AW, Patchen LC, Campbell CC. *Effectiveness and tolerance of long-term malaria prophylaxis with mefloquine. Need for a better dosing regimen.* JAMA 1991;265(3):361-4.

[119] World Health Organization. *Report of the 11th WHOPES Working Group meeting; 2007 Dec 10-13.* Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008.

[120] Funk M, Schlagenhauf P, Tschopp A, Steffen R. *MalaQuick versus ParaSight F as a diagnostic aid in travellers' malaria.* Trans R Soc Trop Med Hyg 1999;93(3): 268-72.

[121] Schlagenhauf P, Steffen R, Tschopp A, Van DP, Mittelholzer ML, Leuenberger H, Reinke C. *Behavioural aspects of travellers in their use of malaria presumptive treatment.* Bull World Health Organ 1995;73(2):215-21.

[122] Cockburn R, Newton PN, Agyarko EK, Akunyili D, White NJ. *The global threat of counterfeit drugs: why industry and governments must communicate the dangers.* PLoS Med. 2005;2(5):e100.

[123] Newton PN, Proux S, Green M, Smithuis FM, Rozendaal J, Prakongpan S, Chotivanich K, Mayxay M et al. *Fake artesunate in Southeast Asia.* Lancet 2001;357(9272):1948-50.

[124] Dondorp AM, Newton PN, Mayxay M, Van DW, Smithuis FM, Yeung S et al. *Fake antimalarials in Southeast Asia are a major impediment to malaria control: multinational cross-sectional survey on the prevalence of fake antimalarials.* Trop Med Int Health 2004;9(12):1241-6.

[125] Chen LH, Wilson ME, Schlagenhauf P. *Prevention of malaria in long-term travelers.* JAMA 2006 Nov 8;296(18): 2234-44.

[126] World Health Organization. *Guidelines for the Treatment of Malaria.* Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2006.

[127] Kublin JG, Patnaik P, Jere CS, Miller WC, Hoffman IF, Chimbiya N et al. *Effect of plasmodium falciparum malaria on concentration of HIV-1-RNA in the blood of adults in rural Malawi: a prospective cohort study.* Lancet 2005;365 (9455):233-40.

[128] Abu-Raddad LJ, Patnaik P, Kublin JG. *Dual infection with HIV and malaria fuels the spread of both diseases in sub-Saharan Africa.* Science 2006;314(5805):1603-6.

[129] Verhoeff FH, Brabin BJ, Hart CA, Chimsuku L, Kazembe P, Broadhead RL. *Increased prevalence of malaria in HIV-infected pregnant women and its implications for malaria control.* Trop Med Int Health 1999;4(1):5-12.

[130] Brahmbhatt H, Kigozi G, Wabwire-Mangen F, Serwadda D, Sewankambo N, Lutalo T et al. *The effects of placental malaria on mother-to-child HIV transmission in Rakai, Uganda.* AIDS 2003;17(17):2539-41.

[131] Kamya MR, Gasasira AF, Yeka A, Bakyaita N, Nsobya SL, Francis D et al. *Effect of HIV-1 infection on antimalarial treatment outcomes in Uganda: a population-based study.* J Infect Dis 2006;193:9-15.

[132] Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). *The immunocompromised traveler.* CCDR 2007;33:1-24.

[133] Khoo S, Back D, Winstanley P. *The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs.* AIDS 2005;19(10):995-1005.

[134] Skinner-Adams TS, McCarthy JS, Gardiner DL, Hilton PM, Andrews KT. *Antiretrovirals as antimalarial agents.* J Infect Dis 2004;190:1998-2000.

[135] Chotivanich K, Udomsangpetch R, McGready R, Proux S, Newton P, Pukrittayakamee S et al. *Central role of the spleen in malaria parasite clearance.* J Infect Dis 2002;185:1538-41.

[136] Bach O, Baier M, Pullwitt A, Fosiko N, Chagaluka G, Kalima M et al. *Falciparum malaria after splenectomy: a prospective controlled study of 33 previously splenectomized Malawian adults.* Trans R Soc Trop Med Hyg 2005;99(11):861-7.

[137] Demar M, Legrand E, Hommel D, Esterre P, Carme B. *Plasmodium falciparum malaria in splenectomized patients: two case reports in French Guiana and a literature review.* Am J Trop Med Hyg 2004;71(3):290-3.

[138] Richter J, Burbach G, Hellgren U, Dengler A, Bi enzle U. *Aberrant atrioventricular conduction triggered by antimalarial prophylaxis with mefloquine.* Lancet 1997;349(9045):101-2.

[139] Touze JE, Heno P, Fourcade L, Deharo JC, Thomas G, Bohan S et al. *The effects of antimalarial drugs on ventricular repolarization*. Am J Trop Med Hyg 2002;67(1):54-60.

[140] Westfall LK, Mintzer DL, Wiser TH. *Potentiation of warfarin by tetracycline.* Am J Hosp Pharm 1980;37(12):1620,1625.

[141] *Warfarin potentiated by proguanil.* BMJ. 1991;303(6805):789.

[142] Loefler I. *Mefloquine and anticoagulant interaction.* J Travel Med 2003;10(3):194-5.

[143] *Doxycycline* [product monograph] 2007. Doxycycline: Cautions (Drug Interactions).

[144] Schlagenhauf P. *Mefloquine for malaria chemoprophylaxis 1992-1998: a review.* J Travel Med 1999;6(2):122-33.

[145] Svenson JE, MacLean JD, Gyorkos TW, Keystone J. *Imported malaria. Clinical presentation and examination of symptomatic travelers.* Arch Intern Med 1995;155(8):861-8.

[146] Svenson JE, Gyorkos TW, MacLean JD. *Diagnosis of malaria in the febrile traveler.* Am J Trop Med Hyg 1995;53(5):518-21.

[147] Kain KC, Harrington MA, Tennyson S, Keystone JS. *Imported malaria: prospective analysis of problems in diagnosis and management.* Clin Infect Dis 1998;27(1):142-9.

[148] Reyburn H, Mbatia R, Drakeley C, Carneiro I, Mwakasungula E, Mwerinde O et al. *Overdiagnosis of malaria in patients with severe febrile illness in Tanzania: a prospective study.* BMJ 2004;329(7476):1212.

[149] Strickland GT. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases.* 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000.

[150] Marx A, Pewsner D, Egger M, Nuesch R, Bucher HC, Genton B, Hatz C, Juni P. *Meta-analysis: accuracy of rapid tests for malaria in travelers returning from endemic areas.* Ann Intern Med 2005;142(10):836-46.

[151] Health Canada. *Medical Devices Active Licence: Malaria.* Products DH, ed. 2008.

[152] Bell D, Wongsrichanalai C, Barnwell JW. *Ensuring quality and access for malaria diagnosis: how can it be achieved?* Nat Rev Microbiol 2006;4(9):682-95.

[153] Farcas GA, Zhong KJ, Lovegrove FE, Graham CM, Kain KC. *Evaluation of the binax NOW ICT test versus polymerase chain reaction and microscopy for the detection of malaria in returned travelers.* Am J Trop Med Hyg 2003;69(6):589-92.

[154] Jelinek T, Amsler L, Grobusch MP, Nothdurft HD. *Self-use of rapid tests for malaria diagnosis by tourists.* Lancet 1999;354:1609.

[155] Whitty CJM, Armstrong M, Behrens RH. *Self-testing for falciparum malaria with antigen-capture cards by travelers with symptoms of malaria.* Am J Trop Med Hyg 2000;63(5-6):295-7.

[156] Trachsler M, Schlagenhauf P, Steffen R. *Feasibility of a rapid dipstick antigen-capture assay for self-testing of travellers' malaria.* Trop Med Int Health 1999;4(6):442-7.

[157] Chilton D, Malik AN, Armstrong M, Kettelhut M, Parker-Williams J, Chiodini PL. *Use of rapid diagnostic tests for diagnosis of malaria in the UK.* J Clin.Pathol 2006;59:862-6.

[158] Iqbal J, Siddique A, Jameel M, Hira PR. *Persistent histidine-rich protein 2, parasite lactate dehydrogenase, and panmalarial antigen reactivity after clearance of Plasmodium falciparum monoinfection.* J Clin Microbiol 2004;42(9): 4237-41.

[159] Jelinek T, Grobusch MP, Schwenke S, Steidl S, von Sonnenburg F, Nothdurft HD et al. *Sensitivity and specificity of dipstick tests for rapid diagnosis of malaria in nonimmune travelers.* J Clin Microbiol 1999;37:721.

[160] Lee N, Baker J, Andrews KT, Gatton ML, Bell D, Cheng Q, McCarthy J. *Effect of sequence variation in Plasmodium falciparum histidine-rich protein 2 on binding of specific monoclonal antibodies: implications for rapid diagnostic tests for malaria.* J Clin Microbiol 2006;44(8):2773-8.

[161] Hawkes M, Kain KC. *Advances in malaria diagnosis.* Expert Rev Anti Infect Ther 2007;5(3):485-95.

[162] Farcas GA, Zhong KJ, Mazzulli T, Kain KC. *Evaluation of the RealArt Malaria LC real-time PCR assay for malaria diagnosis*. J Clin Microbiol 2004;42: 636-8.

[163] Farcas GA, Soeller R, Zhong K, Zahirieh A, Kain KC. *Real-time polymerase chain reaction assay for the rapid detection and characterization of chloroquine-resistant Plasmodium falciparum malaria in returned travelers.* Clin Infect Dis 2006;42:622-7.

[164] Legros F, Bouchaud O, Ancelle T, Arnaud A, Cojean S, Le Bras J et al. *Risk factors for imported fatal Plasmodium falciparum malaria, France, 1996-2003.* Emerg Infect Dis 2007;13(6):883-8.

[165] Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, Wolff M, Chevret S, Bedos JP et al. *The clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the intensive care unit: report of 188 cases in adults.* Am J Respir Crit Care Med 2003;167(5):684-9.

[166] Marsh K, Forster D, Waruiru C, Mwangi I, Winstanley M, Marsh V et al. *Indicators of life-threatening malaria in African children.* N Engl J Med 1995;332(21):1399-404.

[167] Lalloo DG, Shingadia D, Pasvol G, Chiodini PL, Whitty CJ, Beeching NJ et al. *UK malaria treatment guidelines.* J Infect 2007;54(2):111-21.

[168] Yu B. *Examination of blood smears for malaria parasites.* Toronto: Laboratories Branch, Ontario Ministry of Health and Long-term Care, 2005.

[169] Garcia LS, Johnston SP, Linscott AJ, Shimizu RY. *Laboratory procedures for diagnosis of blood-borne parasitic diseases.* Washington: American Society of Microbiology Press, 2008.

[170] Craig MH, Bredenkamp BL, Williams CH, Rossouw EJ, Kelly VJ, Kleinschmidt I et al. *Field and laboratory comparative evaluation of ten rapid malaria diagnostic tests.* Trans R Soc Trop Med Hyg 2002;96(3):258-65.

[171] Bigaillon C, Fontan E, Cavallo JD, Hernandez E, Spiegel A. *Ineffectiveness of the Binax NOW malaria test for diagnosis of plasmodium ovale malaria.* J Clin Microbiol 2005;43(2):1011.

[172] Mueller I, Betuela I, Ginny M, Reeder JC, Genton B. *The sensitivity of the OptiMAL rapid diagnostic test to the presence of Plasmodium falciparum gametocytes compromises its ability to monitor treatment outcomes in an area of Papua New Guinea in which malaria is endemic.* J Clin Microbiol 2007;45(2):627-30.

[173] Swarthout TD, Counihan H, Senga RK, van den Broek I. *Paracheck-Pf accuracy and recently treated Plasmodium falciparum infections: is there a risk of over-diagnosis?* Malar J 2007;6:58.

[174] Mishra SK, Das BS. *Malaria and acute kidney injury.* Semin Nephrol 2008;28(4):395-408.

[175] World Health Organization. *Management of Severe Malaria: A Practical Handbook.* 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2000.

[176] Lomar AV, Vidal JE, Lomar FP, Barbas CV, de Matos GJ, Boulos M. *Acute respiratory distress syndrome due to vivax malaria: case report and literature review.* Braz J Infect Dis 2005;9(5):425-30.

[177] Muhlberger N, Jelinek T, Gascon J, Probst M, Zoller T, Schunk M et al. *Epidemiology and clinical features of vivax malaria imported to Europe: sentinel surveillance data from TropNetEurop.* Malar J 2004;3:5.

[178] Ozen M, Gungor S, Atambay M, Daldal N. *Cerebral malaria owing to plasmodium vivax: case report.* Ann Trop Paediatr 2006;26(2):141-4.

[179] Tanios MA, Kogelman L, McGovern B, Hassoun PM. *Acute respiratory distress syndrome complicating plasmodium vivax malaria.* Crit Care Med 2001;29(3):665-7.

[180] Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu RM. *Clinical review: severe malaria.* Crit Care 2003;7(4):315-23.

[181] Group, S.E.A.Q.A.M.T., *Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomized trial.* Lancet 2005;366:717-25.

[182] Prasad K, Garner P. *Steroids for treating cerebral malaria.* Cochrane Database Syst Rev 1999;(3):CD000972.

[183] Nieuwenhuis JA, Meertens JH, Zijlstra JG, Ligtenberg JJ, Tulleken JE, van der Werf TS. *Automated erythrocytapheresis in severe falciparum malaria: a critical appraisal.* Acta Trop 2006;98(3):201-6.

[184] Riddle MS, Jackson JL, Sanders JW, Blazes DL. *Exchange transfusion as an adjunct therapy in severe plasmodium falciparum malaria: a meta-analysis.* Clin Infect Dis 2002;34:1192-8.

[185] Lacy MD, Maguire JD, Barcus MJ, Ling J, Bangs MJ, Gramzinski R et al. *Atovaquone/proguanil therapy for plasmodium falciparum and plasmodium vivax malaria in Indonesians who lack clinical immunity.* Clin Infect Dis 2002;35(9):e92-5.

[186] Chinevere TD, Murray CK, Grant E, Jr., Johnson GA, Duelm F, Hospenthal DR. *Prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in U.S. army personnel.* Mil Med 2006;171(9):905-7.

[187] Smoak BL, DeFraites RF, Magill AJ, Kain KC, Wellde BT. *Plasmodium vivax infections in U.S. army troops: failure of primaquine to prevent relapse in studies from Somalia.* Am J Trop Med Hyg 1997;56(2):231-4.

[188] White NJ. *Plasmodium knowlesi: the fifth human malaria parasite.* Clin Infect Dis 2008;46(2):172-3.

[189] Leslie T, Mayan I, Mohammed N, Erasmus P, Kolaczinski J, Whitty CJ, Rowland M. *A randomised trial of an eight-week, once weekly primaquine regimen to prevent relapse of plasmodium vivax in northwest frontier province, Pakistan.* PLoS ONE. 2008 Aug 6;3(8):e2861.

[190] Jones KL, Donegan S, Lalloo DG, 2007. *Artesunate versus quinine for treating severe malaria.* Cochrane Database Systematic Review: CD005967.

[191] Chen LH, Wilson ME, Schlagenhauf P. *Controversies and misconceptions in malaria chemoprophylaxis for travelers.* JAMA 2007;297(20):2251-63.

[192] Schlagenhauf P, Petersen E. *Malaria chemoprophylaxis: strategies for risk groups.* Clin Microbiol Rev 2008;21(3):466-72.

[193] Schlagenhauf P. *Standby emergency treatment by travelers.* In: Schlagenhauf P, ed. *Traveler's Malaria.* 1st ed. Hamilton, ON: BC Decker Inc., 2001:261-9.

[194] Swales CA, Chiodini PL, Bannister BA. *New guidelines on malaria prevention: a summary.* J Infect 2007;54(2):107-10.

[195] World Health Organization. *WHO Expert Committee on Malaria: Twentieth Report.* Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2000. Report No. 892.

[196] Nothdurft HD, Jelinek T, Pechel SM, Hess F, Maiwald H, Marschang A et al. *Stand-by treatment of suspected malaria in travellers.* Trop Med Parasitol 1995;46(3):161-3.

[197] Weinke T, Trautmann M, Held T, Weber G, Eichenlaub D, Fleischer K et al. *Neuropsychiatric side effects after the use of mefloquine.* Am J Trop Med Hyg 1991;45(1):86-91.

[198] Luxemburger C, Nosten F, ter Kuiile F, Frejacques L, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ. *Mefloquine for multidrug-resistant malaria.* Lancet 1991;338(8777):1268.

[199] World Health Organization. *International Travel and Health.* Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2005.

[200] Davis TM, Karunajeewa HA, Ilett KF. *Artemisinin-based combination therapies for uncomplicated malaria.* Med J Aust 2005;182:181-5.

[201] Omari AA, Gamble C, Garner P. *Artemether-lumefantrine (six-dose regimen) for treating uncomplicated falciparum malaria.* Cochrane Database Syst Rev 2005;(4):CD005564.

[202] Bukirwa H, Orton L. *Artesunate plus mefloquine versus mefloquine for treating uncomplicated malaria.* Cochrane Database Syst Rev 2005;(4):CD004531.

[203] Taylor WR, White NJ. *Antimalarial drug toxicity: a review.* Drug Saf 2004;27(1):25-61.

[204] Toovey S, Jamieson A. *Audiometric changes associated with the treatment of uncomplicated falciparum malaria with co-artemether.* Trans R Soc Trop Med Hyg 2004;98:261-7.

[205] Dellicour S, Hall S, Chandramohan D, Greenwood B. *The safety of artemisinins during pregnancy: a pressing question.* Malar J 2007;6:15.

[206] *Malarone* (atovaquone/proguanil) [product monograph]. Mississauga, Ontario. GlaxoSmithKline Inc. 2005.

[207] Peterson E. *Malaria chemoprophylaxis: when should we use it and what are the options?* Expert Rev Anti Infect Ther 2004;2(1):119-32.

[208] Patel SN, Kain KC. *Atovaquone/proguanil for the prophylaxis and treatment of malaria.* Expert Rev Anti Infect Ther 2005;3(6):849-61.

[209] Osei-Akoto A, Orton L, Owusu-Ofori SP. *Atovaquone-proguanil for treating uncomplicated malaria.* Cochrane Database Syst Rev 2005;(4):CD004529.

[210] Schwartz E, Bujanover S, Kain KC. *Genetic confirmation of atovaquone-proguanil-resistant Plasmodium falciparum malaria acquired by a nonimmune traveler to East Africa.* Clin Infect Dis 2003;37(3):451-1.

[211] Kuhn S, Gill MJ, Kain KC. *Emergence of atovaquone-proguanil resistance during treatment of plasmodium falciparum malaria acquired by a non-immune north American traveller to west Africa*. Am J Trop Med Hyg 2005;72(4):407-9.

[212] Farnert A, Lindberg J, Gil P, Swedberg G, Berqvist Y, Thapar MM et al. *Evidence of plasmodium falciparum malaria resistant to atovaquone and proguanil hydrochloride: case reports.* BMJ 2003;326(7390):628-9.

[213] Griffith KS, Lewis LS, Mali S, Parise ME. *Treatment of malaria in the United States.* JAMA 2007;297(20):2264-77.

[214] Neely JL, Abate M, Swinker M, D'Angio R. *The effect of doxycycline on serum levels of ethinyl estradiol, norethindrone, and endogenous progesterone.* Obstet Gynecol 1991;77(3):416-20.

[215] Kain KC, Shanks GD, Keystone JS. *Malaria chemoprophylaxis in the age of drug resistance. I. Currently recommended drug regimens.* Clin Infect Dis 2001;33(2):226-34.

[216] Shanks GD, Kain KC, Keystone JS. *Malaria chemoprophylaxis in the age of drug resistance. II. Drugs that may be available in the future.* Clin Infect Dis 2001;33(3):381-5.

[217] Baird JK, Fryauff DJ, Hoffman SL. *Primaquine for prevention of malaria in travelers.* Clin Infect Dis 2003;37(12):1659-67.

[218] Chen LH, Keystone JS. *New strategies for the prevention of malaria in travelers.* Infect Dis Clin North Am 2005;19(1):185-210.

[219] Shanks GD. *Treatment of falciparum malaria in the age of drug resistance.* J Postgrad Med 2006;52(4):277-80.

[220] Fontanet AL, Houze S, Keundjian A, Schiemann R, Ralaimazava P, Durand R et al. *Efficacy of antimalarial chemoprophylaxis among French residents travelling to Africa.* Trans R Soc Trop Med Hyg 2005;99(2):91-100.

[221] Ramharter M, Kurth F, Schreier AC, Nemeth J, Glasenapp I, Bélard S, Schlie M, Kammer J, Koumba PK, Cisse B, Mordmüller B, Lell B, Issifou S, Oeuvray C, Fleckenstein L, Kremsner PG., *Fixed-Dose Pyronaridine-Artesunate Comination for Treatment of Uncomplicated Falciparum Malaria in Pediatric Patients in Gabon.* J Infect Dis. 2008 Sep 15;198(6):911-9.

[222] Kofoed K, Petersen E. *The efficacy of chemoprophylaxis against malaria with chloroquine plus proguanil, mefloquine, and atovaquone plus proguanil in travelers from Denmark.* J Travel Med 2003;10(3):150-4.

[223] Sutherland CJ, Haustein T, Gadalla N, Armstrong M, Doherty JF, Chiodini PL. *Chloroquine-resistant plasmodium falciparum infections among UK travellers returning with malaria after chloroquine prophylaxis.* J Antimicrob Chemother 2007;59(6):1197-9.

[224] Shanks GD, Oloo AJ, Aleman GM, Ohrt C, Klotz FW, Braitman D, Horton J, Brueckner R. *A new primaquine analogue, tafenoquine (WR 238605), for prophylaxis against plasmodium falciparum malaria.* Clin Infect Dis 2001;33(12):1968-74.

[225] Lell B, Faucher JF, Missinou MA, Borrmann S, Dangelmaier O, Horton J, Kremsner PG. *Malaria chemoprophylaxis with tafenoquine: a randomised study.* Lancet 2000;355(9220):2041-5.

[226] Taylor WR, Richie TL, Fryauff DJ, Picarima H, Ohrt C, Tang D et al. *Malaria prophylaxis using azithromycin: a double-blind, placebo-controlled trial in Irian Jaya, Indonesia.* Clin Infect Dis 1999;28:74-81.

[227] Croft AM. *Malaria: prevention in travellers.* Clin Evid 2003;(10)911-30.

[228] Davis TM, Hung TY, Sim IK, Karunajeewa HA, Ilett KF. *Piperaquine: a resurgent antimalarial drug.* Drugs 2005;65(1):75-87.

[229] World Health Organization. *Susceptibility of Plasmodium falciparum to Antimalarial Drugs: Report on Global Monitoring: 1996-2004.* Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2005.