

RECOMMANDATIONS CANADIENNES POUR LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DU PALUDISME (MALARIA) CHEZ LES VOYAGEURS INTERNATIONAUX

UNE DÉCLARATION D'UN COMITÉ CONSULTATIF (DCC)
DU COMITÉ CONSULTATIF DE LA MÉDECINE TROPICALE
ET DE LA MÉDECINE DES VOYAGES (CCMTMV)



PROTÉGER LES CANADIENS CONTRE LES MALADIES



Agence de la santé
publique du Canada

Public Health
Agency of Canada

Canada

**PROMOUVOIR ET PROTÉGER LA SANTÉ DES CANADIENS GRÂCE AU LEADERSHIP, AUX PARTENARIATS,
À L'INNOVATION ET AUX INTERVENTIONS EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE.**

– Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the title:

Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

Agence de la santé publique du Canada

Indice de l'adresse 0900C2

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Tél. : 613-957-2991

Sans frais : 1-866-225-0709

Télééc. : 613-941-5366

ATS : 1-800-465-7735

Courriel : publications@hc-sc.gc.ca

On peut obtenir, sur demande, la présente publication en formats de substitution.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2014

Date de publication : Mai 2014

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat. : HP40-102/2014F-PDF

ISBN : 978-0-660-21979-0

Pub. : 140007

RECOMMANDATIONS CANADIENNES POUR LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DU PALUDISME (MALARIA) CHEZ LES VOYAGEURS INTERNATIONAUX

UNE DÉCLARATION D'UN COMITÉ CONSULTATIF (DCC)
DU COMITÉ CONSULTATIF DE LA MÉDECINE TROPICALE
ET DE LA MÉDECINE DES VOYAGES (CCMTMV)



TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	1
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION.	3
CHAPITRE 2 : PRÉVENTION ET ÉVALUATION DES RISQUES.	6
Risques de contracter le paludisme selon la destination	6
Évaluation des risques de paludisme	6
Évaluation de l'exposition	7
Évaluation de l'hôte	8
Conversion de l'évaluation des risques de paludisme en recommandations à des fins préventives	8
CHAPITRE 3 : PRÉVENTION – ÉDUCATION DES VOYAGEURS CONCERNANT LE PALUDISME.	11
Observance des recommandations, le point faible dans la prévention du paludisme	11
Diagnostic précoce et traitement	12
Prévention – Mesures de protection individuelle	12
CHAPITRE 4 : PRÉVENTION – RÉGIMES CHIMIOPROPHYLACTIQUES.	19
Antipaludéens	19
Choix des antipaludéens	19
Choix des antipaludéens pour certaines régions où le paludisme est pharmacorésistant	20
Prophylaxie finale par la primaquine pour la prévention des rechutes du paludisme à <i>P. vivax</i> et à <i>P. ovale</i>	22
Différences d'approche de la chimioprophylaxie du paludisme	23
Arrêt des médicaments antipaludéens	24
Administration concomitante d'antipaludéens et de vaccins	24
CHAPITRE 5 : PROBLÈMES LIÉS AU PALUDISME CHEZ CERTAINS HÔTES.	29
5.1 PRÉVENTION CHEZ CERTAINS HÔTES – ENFANTS	29
Prévention du paludisme chez les enfants	29
Chimioprophylaxie destinée aux enfants	30
5.2 PRÉVENTION CHEZ CERTAINS HÔTES – GROSSESSE ET ALLAITEMENT	33
Prévention du paludisme chez les femmes enceintes et pendant l'allaitement	33
Choisir des antipaludéens pour les voyageuses enceintes et pour certaines régions où le paludisme est pharmacorésistant	33
Prophylaxie chez les femmes qui allaitent	35

5.3	PRÉVENTION CHEZ CERTAINS HÔTES – PERSONNES EXPATRIÉS OU QUI SÉJOURNENT LONGTEMPS À L'ÉTRANGER	37
	Prévention du paludisme chez les personnes expatriées ou qui séjournent longtemps à l'étranger	37
	Événements indésirables	37
	Méthode actuelle de prévention du paludisme chez les expatriés	38
	Appui à l'égard des lignes directrices établies	38
	Moustiquaires de lit imprégnées d'insecticide.	39
	Tests de diagnostic rapide (TDR)	39
	Médicaments de contrefaçon.	40
	Prophylaxie finale.	40
5.4	PRÉVENTION CHEZ CERTAINS HÔTES – VOYAGEURS SOUFFRANT DE COMORBIDITÉS	42
	Hôtes immunodéprimés	42
	Autres maladies	44
5.5	PRÉVENTION CHEZ CERTAINS HÔTES – MIGRANTS ET PERSONNES VISITANT DES AMIS ET PARENTS	50
	Migrants	50
	Visite à des amis et à des parents.	50
	CHAPITRE 6 : DIAGNOSTIC DU PALUDISME.	53
	Microscopie	53
	Tests de diagnostic rapide (TDR)	54
	Amplification par la polymérase	55
	CHAPITRE 7 : TRAITEMENT DU PALUDISME.	60
	Principes généraux de la prise en charge	61
	Prise en charge du paludisme à <i>P. falciparum</i>	61
	Paludisme grave	62
	Paludisme à <i>P. falciparum</i> non compliqué	65
	Prise en charge du paludisme dû à des espèces autres que <i>P. falciparum</i>	66
	Prise en charge du paludisme lorsque les résultats de laboratoire ou le traitement ne sont pas rapidement accessibles	66
	Traitement par la primaquine	67
	Auto-traitement en cas de paludisme présumé	68
	CHAPITRE 8 : MÉDICAMENTS POUR LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DU PALUDISME	72
	Artémisinine et dérivés.	74
	Atovaquone-proguanil	76
	Chloroquine (ou hydroxychloroquine)	78
	Clindamycine	80

Doxycycline	80
Méfloquine	82
Primaquine	85
Quinine et quinidine	87
Autres médicaments non accessibles ou non couramment recommandés au Canada (par ordre alphabétique)	88
ANNEXE I : RISQUE DE PALUDISME ET CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR RÉGIONS GÉOGRAPHIQUES	103
ANNEXE II : AIDE-MÉMOIRE POUR CONSEILLER LES VOYAGEURS QUI SE RENDENT DANS LES RÉGIONS IMPALUDÉES	131
Évaluer le risque de paludisme (voir le chapitre 2 et l'annexe I)	131
Risque de distribution et de transmission du paludisme dans les pays de destination . . .	131
Sélectionner les recommandations liées au traitement chimioprophylactique adapté (chapitre 4).	131
Fournir de l'information au sujet de la chimioprophylaxie antipaludéenne (chapitre 3) . . .	132
Fournir des renseignements au sujet des mesures de protection individuelle (contre les moustiques) (chapitre 3).	133
Fournir de l'information au sujet du paludisme (voir le chapitre 3)	134
Voyageurs spéciaux (voir le chapitre 5)	134
ANNEXE III : FOIRE AUX QUESTIONS SUR LE PALUDISME (MALARIA)	135
ANNEXE IV : POIDS ET QUALITÉ DU SOMMAIRE DES DONNÉES.	139
ANNEXE V : RÉSEAU CANADIEN SUR LE PALUDISME – ACCÈS AUX PRÉPARATIONS PARENTÉRALES D'ARTÉSUNATE OU DE QUININE	140
ANNEXE VI : FICHE SUR LE PALUDISME.	142



SOMMAIRE

Les *Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (malaria) chez les voyageurs internationaux*, rédigées par le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) au nom de l'Agence de la santé publique du Canada (l'Agence), sont conçues à l'intention des professionnels de la santé canadiens qui préparent les voyageurs à visiter des zones touchées par le paludisme et qui traitent les voyageurs qui reviennent malades au pays. Lesdites recommandations visent à garantir un diagnostic et une prise en charge appropriés de cette maladie infectieuse potentiellement mortelle. De nombreux professionnels de la santé canadiens ont une expérience limitée avec cette maladie tropicale « exotique » et nous espérons que les présentes lignes directrices leur seront d'une grande aide.

L'Agence de la santé publique du Canada s'engage à fournir des lignes directrices fondées sur des preuves et à rendre celles-ci accessibles aux cliniciens. Les lignes directrices suivent généralement le même format que leurs versions précédentes, abordant plus précisément l'évaluation du risque pour le voyageur, les médicaments pour la prophylaxie et le traitement ainsi que les instructions à propos de la prise en charge des cas de paludisme. Cette nouvelle version apporte des changements et des ajouts importants.

Dans la section relative à l'évaluation du risque (chapitre 2), nous avons introduit l'utilisation d'un seuil de durée de séjour avant lequel l'usage optionnel de la chimioprophylaxie (en prenant des mesures de protection individuelle) est recommandé pour les courts séjours ≤ 2 semaines) dans certains pays. Ce même seuil a été appliqué à l'*annexe 1 : Risque de paludisme par régions géographiques*. Le consensus des auteurs consistait à dire que ce seuil pourrait donner aux praticiens une souplesse accrue pour mieux adapter l'évaluation du risque individualisée pour chaque voyageur.

Un nouvel insectifuge a été ajouté, l'icaridine à 20 % (insectifuge récemment homologué au Canada), qui est reconnu comme l'équivalent du DEET comme choix de première ligne contre les moustiques (Chapitre 3).

La section relative à la chimioprophylaxie antipaludéenne (chapitre 4) a été peaufinée, avec pour objectif d'aider le praticien à évaluer les voyageurs afin de mieux comprendre les choix de médicaments à leur disposition. Ces modifications comprennent une approche simplifiée et par étapes pour choisir la prophylaxie antipaludéenne, une liste exhaustive des médicaments et des risques de paludisme par pays/région, présentée sous forme de tableaux faciles à comprendre, et un approfondissement de l'explication des différences entre les approches en matière de prophylaxie antipaludéenne dans d'autres territoires.

Le chapitre 5, *Problèmes liés au paludisme chez certains hôtes*, a été approfondi, reconnaissant le nombre croissant de voyageurs présentant un risque accru de contracter le paludisme, de souffrir de maladies graves ou de subir des conséquences encore plus sérieuses. La section relative à certains hôtes comprend des lignes directrices pour diverses populations, y compris les enfants, les migrants, les voyageurs visitant des amis et de la famille, les femmes enceintes ou qui allaitent, les expatriés et les personnes souffrant de comorbidités.

La section relative au traitement du paludisme (chapitre 7) comprend des renseignements à jour sur la prise en charge des formes graves de paludisme, y compris de nouveaux renseignements sur l'utilisation de l'exsanguino-transfusion.

Plusieurs modifications ont été apportées au chapitre 8, *Médicaments pour la prévention et le traitement du paludisme*, qui décrit les médicaments permettant la prévention et le traitement du paludisme. Les changements apportés comprennent une mise à jour sur l'utilisation de la primaquine pour la prophylaxie et la prévention du paludisme, des renseignements actualisés supplémentaires sur la posologie pour les enfants de l'atovaquone et du proguanil ainsi que des mises à jour générales au *Tableau 8.11 : Médicaments (nom générique et commercial) pour la prévention et le traitement du paludisme*. Des révisions ont également été apportées aux sous-sections suivantes : artémisine, chloroquine, méfloquine (soulignant davantage le choix ou le rejet de ce médicament en fonction de la tolérance de chacun), quinine et quinidine.

Une mise à jour et des modifications importantes ont été apportées aux annexes, notamment à l'annexe 1.

Un ajout important à l'annexe 1 : *Risque de paludisme par région* présente désormais la possibilité d'utiliser des mesures de protection individuelle sans antipaludéen dans certaines situations. Cela s'applique aux courts séjours dans un petit nombre de pays où le risque de paludisme est faible.

Une nouvelle fiche sur le paludisme peut être donnée aux voyageurs pour leur fournir des renseignements sur leur chimioprophylaxie antipaludéenne tout en leur rappelant de consulter un médecin en cas de fièvre après un voyage.

REMERCIEMENTS

Ce document a été préparé par Boggild A, Brophy J, Charlebois P, Crockett M, Geduld J, Ghesquiere W, McDonald P, Plourde P, Teitelbaum P, Tepper M, Schofield S, et McCarthy A

Le CCMTMV reconnaît et apprécie la contribution de Manisha Kulkarni pour le développement de ces recommandations.

Membres du CCMTMV : Boggild A, Brophy J, Bui YG, Crockett M, Ghesquiere W, Greenaway C, Henteleff A, Libman M, Teitelbaum P et McCarthy A (présidente)

Membres de liaison : Hui C (Société canadienne de pédiatrie) et Gershman M (Centers for Disease Control and Prevention [É.-U.]).

Membres d'office : Marion D (Centre des services de santé des Forces canadiennes, ministère de la Défense nationale), McDonald P (Division des médicaments anti-infectieux, Santé Canada), Schofield S (Direction de la protection de la santé de la Force, ministère de la Défense nationale) et Tepper M (Direction de la protection de la santé de la Force, ministère de la Défense nationale).

Membre émérite : Jeanes C.W.L.

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

Le paludisme est une maladie infectieuse courante et grave causée par cinq différentes espèces de *Plasmodium*, dont le *Plasmodium falciparum*, le *Plasmodium vivax*, le *Plasmodium ovale*, le *Plasmodium malariae* et le *Plasmodium knowlesi*. Le paludisme est transmis par la morsure d'un moustique anophèle femelle infecté. Il est rare que la maladie soit transmise par transfusion sanguine (1), le partage d'aiguilles, ou de la mère au fœtus (2).

Les symptômes typiques de la maladie sont la fièvre et des symptômes semblables à ceux de la grippe, tels que la myalgie, les maux de tête, les douleurs abdominales et un malaise généralisé. Des raideurs et des frissons sont souvent observés. Les épisodes de fièvre périodiques ou en alternance décrites ci-haut, sont, en fait, souvent inexistantes.

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

Les décès causés par le paludisme sont souvent attribuables aux retards dans le diagnostic et le traitement de l'infection (3;4). Bien que les infections à *P. falciparum* sont associées aux taux de mortalité les plus élevés, toutes les espèces peuvent provoquer une maladie grave. La majorité des décès causés par le paludisme peut être évitée.

La résistance répandue de *P. falciparum* à la chloroquine a eu pour effet de compliquer la prévention et le traitement du paludisme. Des souches de parasites pharmacorésistantes sont maintenant courantes dans plusieurs régions du monde.

D'après l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), environ 3,3 milliards de personnes dans le monde couraient en 2010 un risque de paludisme. On a ainsi enregistré environ 219 millions de cas, dont 80 % se trouvaient dans 17 pays et approximativement 40 % en Inde, au Nigeria et en République démocratique du Congo (4). La même année, quelque 660 000 décès dus à cette maladie ont été enregistrés, dont environ 80 % se trouvaient dans 14 pays (4). La Figure 1 présente les tendances dans l'incidence signalée du paludisme entre 2000 à 2011.

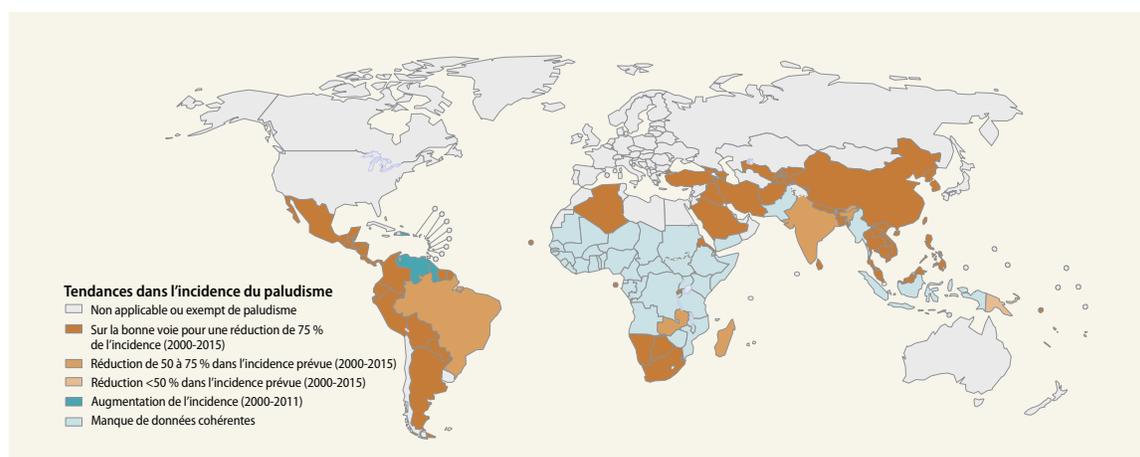
L'un des objectifs en matière de santé du Millénaire pour le développement (OMD) des Nations Unies est de mettre fin à la propagation du paludisme d'ici 2015 et de commencer à inverser la tendance (5). Un rapport récent produit dans le cadre des objectifs de l'OMD révèle que, entre 2000 et 2009, le nombre de décès dus au paludisme à l'échelle mondiale a diminué d'environ 20 % grâce à des interventions cruciales utilisant des outils efficaces pour la prévention et le traitement de la maladie. Les efforts, qui ont été concentrés sur l'Afrique subsaharienne, ont permis de réduire le nombre de cas confirmés de paludisme et de décès dus à la maladie de 50 % dans 11 pays africains depuis 2000 (5).

Le Système de surveillance des maladies à déclaration obligatoire (SSMDO) du Canada est un système de surveillance passive coordonné par l'Agence de la santé publique du Canada (l'Agence) qui sert à suivre de près plus de 40 maladies infectieuses à déclaration obligatoire à l'échelle du pays. La déclaration des cas par les provinces et les territoires à l'échelle fédérale se fait sur une base volontaire et les cas s'appuient sur des définitions de surveillance préétablies. De 2001 à 2011, 4 254 cas de paludisme ont été diagnostiqués et déclarés au SSMDO. De 2009 à 2011, 18,3 % des 1 387 cas déclarés étaient des jeunes âgés de 19 ans et moins (D. Taylor, données inédites, 2013).

De 2006 à 2010, 7 542 cas de paludisme ont été déclarés au Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis (moyenne annuelle : 1 508 cas; écart des valeurs : de 1 298 à 1 691 cas). Les enfants (< 18 ans) représentaient 19 % de ces cas (1 418) et 360 (5 %) étaient âgés de 4 ans ou moins (K Cullen et P Arguin, données inédites 2012).

En 2009, 35 % des voyageurs canadiens qui sont partis pour une destination autre que les États-Unis ont visité un pays où il existait un risque de contracter le paludisme, ce qui représente une augmentation de 131 % par rapport à 2000 (4;6). On retrouve 94 cas de paludisme diagnostiqués parmi les voyageurs canadiens de retour au pays qui se sont présentés à l'un des cinq sites canadiens du réseau de surveillance GeoSentinel, de septembre 2009 à septembre 2011; 60 % de ces cas étaient causés par le *P. falciparum* (7).

FIGURE 1 : Carte indiquant les tendances dans l'incidence signalée du paludisme, 2000–2011*



* Carte présentée uniquement à titre d'aide visuelle. Voir l'annexe I pour les recommandations propres à chaque pays. Reproduit avec la permission de l'OMS, 2013 (8).

Le Réseau canadien sur le paludisme (RCP), en collaboration avec l'Agence 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. Voir l'annexe V pour de plus amples renseignements sur les sites du RCP.

Du mois d'août 2001 au mois d'août 2012, 195 cas de paludisme grave ou avec complications ont été diagnostiqués et déclarés au RCP. De ces 195 cas, 21.1 % étaient des jeunes âgés de 17 ans et moins, et on a présumé que 88.2 % d'entre eux avaient contracté la maladie en Afrique. Dans les cas où la raison des déplacements était connue, 25.1 % rendaient visite à des amis ou à de la parenté, 17.9 % étaient des immigrants, 14 % étaient en voyage d'affaires et 8 % étaient en vacances. Dans 62.6 % des cas, on a demandé de la quinine parentérale pour le traitement, dans 36.4 % des cas de l'artésunate et dans 1.0 % des cas les deux médicaments. La prise en charge de la maladie a été retardée. En effet, seulement 19.5 % des personnes atteintes se sont présentées à un établissement de soins de santé dans les 24 heures de l'apparition des symptômes et 43.8 % ont attendu plus de trois jours avant de solliciter des soins médicaux. Le diagnostic a été retardé de plus de 24 heures dans 33.5 % des cas (9) (A McCarthy et J Geduld, comm. pers. 2012).

La quasi-totalité des décès dus au paludisme chez les voyageurs est attribuable à *P. falciparum*. Le taux de létalité global du paludisme à *P. falciparum*, une espèce importée, varie d'environ 1 % à 5 % et grimpe pour atteindre 20 % dans les cas graves, même lorsque la maladie est traitée dans une unité de soins intensifs (9;10). La progression de l'infection asymptomatique à la maladie grave, avec complications, 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.

RÉFÉRENCES

- (1) Slinger R, Giulivi A, Bodie-Collins M, Hindieh F, John RS, Sher G, et al. Transfusion-transmitted malaria in Canada. *CMAJ* 2001 Feb 6;164(3):377–9.
- (2) Davies HD, Keystone J, Lester ML, Gold R. Congenital malaria in infants of asymptomatic women. *CMAJ* 1992 May 15;146(10):1755–6.
- (3) Bell D, Wongsrichanalai C, Barnwell JW. Ensuring quality and access for malaria diagnosis: how can it be achieved? *Nat Rev Microbiol* 2006 Sep;4(9 Suppl):S7–20.
- (4) Organisation mondiale de la Santé. Rapport 2012 sur le paludisme dans le monde.
- (5) Groupe interinstitutions et d'experts sur les indicateurs relatifs aux objectifs du Millénaire pour le développement. Objectifs du Millénaire pour le développement, Rapport de 2011. New York : Nations Unies; 2011.
- (6) Geduld J, Bryson M, Straight-Caron T. Canadian Trends of International Travel and Risk of Malaria Exposure. 12th Conference of the International Society of Travel Medicine, May 8–12, 2011 Boston, U S 2011.
- (7) Boggild AK, Geduld J, Libman MMA, Doyle P, Ghesquiere W, Vincelette J, et al. Travel acquired infections and illnesses in Canadians: surveillance report from CanTravNet surveillance data, 2009–2011. 2012.
- (8) Organisation mondiale de la Santé. Trends in reported malaria incidence, 2000–2011. WHO publication: World Health Organization World Malaria Report 2012.
- (9) 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. 10th Conference of the International Society of Travel Medicine, [Abstract No. FC02.01]. 2007.
- (10) Murphy GS, Oldfield EC, III. Falciparum malaria. *Infect Dis Clin North Am* 1996 Dec;10(4):747–75.

CHAPITRE 2 : PRÉVENTION ET ÉVALUATION DES RISQUES

Les éléments de prévention du paludisme sont souvent décrits comme l'abécédère 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) savoir comment se protéger contre les piqûres de moustiques (voir le chapitre 3);
- c) suivre une chimioprophylaxie, s'il y a lieu (voir le chapitre 4);
- d) être conscients de la nécessité d'obtenir rapidement un diagnostic et un traitement en cas de fièvre (voir les chapitres 6 et 7).

L'annexe II présente une liste de vérification pour les personnes qui prévoient voyager dans les zones impaludées.

RISQUES DE CONTRACTER LE PALUDISME SELON LA DESTINATION

Bien qu'aucune donnée sur les risques de paludisme selon la destination ne soit disponible à l'heure actuelle pour les voyageurs canadiens, de telles données existent pour d'autres populations (1). Par exemple, d'après les rapports de cas et le volume de voyageurs vers un pays donné, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis ont indiqué que le risque était plus important pour les personnes voyageant en Afrique occidentale et dans certaines régions de l'Océanie, modéré dans d'autres régions de l'Afrique, et certaines zones de l'Amérique du Sud et de l'Asie du Sud, et plus faible pour une bonne partie de l'Amérique centrale, les Caraïbes, le Mexique, et d'autres régions de l'Asie et de l'Amérique du Sud (2–4). Cette hiérarchie correspond aux données d'autres réseaux de surveillance, notamment le GeoSentinel (5–11), et aux extrapolations des estimations d'endémicité propres à chaque pays (12–14). Vu cette uniformité, le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) considère qu'il est très probable que la stratification géographique du risque réalisée par les CDC puisse également s'appliquer aux voyageurs canadiens.

L'annexe I montre une caractérisation pays par pays des zones de transmission du paludisme. De plus, certains renseignements propres à une région ou à une ville sont parfois fournis. Ces données sont tirées des caractérisations des risques liés aux déplacements publiés par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), les CDC et l'Association internationale pour l'assistance médicale aux voyageurs (IAMAT) (15–17). Ces caractérisations des risques sont généralement compatibles. Les différences les plus évidentes ont trait aux recommandations en matière de chimioprophylaxie dans les régions de faible endémicité. Dans ces quelques pays (voir l'annexe I), le CCMTMV se base sur la durée du séjour seuil et recommande de prendre des mesures de protection individuelle et de suivre une chimioprophylaxie pour les courts séjours (voir l'encadré 2.1).

ÉVALUATION DES RISQUES DE PALUDISME

De nombreux facteurs peuvent influencer le risque de contracter le paludisme et de développer des effets indésirables. Il existe également des risques pour la santé, quoique relativement rares, associés aux interventions, particulièrement à la chimioprophylaxie. Pour décider de quelle façon prévenir le paludisme, il faut trouver un équilibre entre les risques, les bienfaits prévus et les

préférences individuelles. Il n'existe malheureusement pas de recette facile à suivre; le paludisme est une maladie complexe et sa prévention est tout aussi nuancée. Le CCMTMV suggère donc un processus en deux volets pour évaluer les risques de paludisme : l'évaluation de l'exposition et l'évaluation de l'hôte.

ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

Le CCMTMV définit l'évaluation de l'exposition comme l'évaluation de la probabilité qu'un moustique potentiellement infecté pique une personne. Selon les habitudes et espèces des moustiques anophèles, le paludisme se transmet à l'intérieur ou à l'extérieur, entre le coucher du soleil et l'aube. Le nombre de vecteurs (et donc le risque de transmission) a tendance à être plus élevé en régions rurales (en partie en raison du plus grand nombre de sites disponibles pour le développement des larves). Il varie selon les saisons et diminue avec l'altitude, de sorte que le risque est souvent absent ou négligeable dans les régions de hautes terres (> 2 000 m ou 6 500 pi) (voir les renseignements concernant les risques de paludisme et l'altitude propres à chaque pays à l'annexe I). Bien que cela ne soit pas toujours possible, il est utile de connaître les habitudes des principaux vecteurs dans une région donnée pour évaluer l'exposition. La *Déclaration relative aux mesures de protection individuelle pour prévenir les piqûres ou morsures d'arthropodes* du CCMTMV fournit de plus amples renseignements sur le sujet et un certain nombre de publications donnent de l'information sur les vecteurs du paludisme selon la région géographique (15;18–22).

Il faut examiner soigneusement l'itinéraire de voyage d'un voyageur pour déterminer si celui-ci visitera des zones où le paludisme est endémique (annexe I). Si oui, il est alors conseillé de réaliser une évaluation des risques d'exposition. Voici les facteurs à considérer :

- Le niveau d'endémicité dans la ou les zones de l'itinéraire de voyage : tel qu'il est susmentionné, la transmission du paludisme est plus élevée en Afrique occidentale et en Océanie, elle est plus modérée dans d'autres régions de l'Afrique et certaines zones de l'Amérique du Sud et de l'Asie du Sud, et elle est faible dans une bonne partie des Caraïbes, de l'Amérique centrale et du Mexique, et dans d'autres zones de l'Amérique du Sud et de l'Asie (2–4);
- La présence de *Plasmodium falciparum* : les infections à *P. falciparum* sont associées aux taux de mortalité les plus élevés;
- La durée d'exposition : les risques augmentent avec la durée du voyage (voir l'encadré 2.1);
- La destination : les risques d'exposition sont généralement plus élevés lors de séjours en milieu rural que lors de séjours périurbains, et ils sont plus élevés lors de séjours périurbains que lors de séjours urbains. Le CCMTMV considère que le risque de paludisme est minime dans les centres urbains de l'Asie du Sud-Est et de l'Amérique centrale et du Sud, ainsi que dans les grands centres de villégiature des Caraïbes et du Mexique;
- La saison : le risque est plus élevé durant la saison des pluies ou peu de temps après en raison de l'augmentation des populations de moustiques;
- L'exposition durant la nuit;
- La présence d'espèces pharmacorésistantes (voir l'annexe I) : le *P. falciparum* résistant à la chloroquine est répandu dans toutes les régions du monde impaludées, à l'exception du Mexique, des Caraïbes, de l'Amérique centrale à l'ouest du canal de Panama et dans certaines parties du Moyen-Orient (23). La présence de *P. falciparum* résistant à la chloroquine et à la méfloquine a été confirmée dans les régions frontalières de la Thaïlande et du Cambodge, de la Thaïlande et de la Birmanie (Myanmar), de la Chine et de la Birmanie (Myanmar), et du Laos et de la Birmanie (Myanmar), ainsi que dans les provinces occidentales du Cambodge, les États de l'Est de la Birmanie (Myanmar) et le Sud du Vietnam;

- L'accessibilité et la probabilité d'utilisation d'autres interventions (p. ex. des mesures de protection individuelle);
- L'accès à de l'information semblant indiquer que l'endémicité d'une région donnée a changé. Les fournisseurs de soins de santé qui offrent des soins préventifs aux voyageurs devraient consulter les sites appropriés (p. ex. les sites web de l'Agence de la santé publique du Canada et des CDC, ProMed) pour être informés des nouveaux renseignements concernant les risques de paludisme. Cela est particulièrement pertinent pour les régions qui présentent un risque minime, parce que des changements pourraient entraîner la recommandation ou la non-recommandation d'une chimioprophylaxie.

ÉVALUATION DE L'HÔTE

Le CCMTMV définit *l'évaluation de l'hôte* comme une évaluation de la santé du voyageur lorsqu'il y a un risque potentiel de paludisme clinique pour déterminer si une chimioprophylaxie du paludisme est recommandée. Les préférences individuelles en ce qui concerne la gestion des risques doivent aussi être prises en considération. Voici les facteurs à considérer :

- La santé générale de la personne : les principaux facteurs à prendre en considération sont ceux qui peuvent avoir des conséquences négatives (p. ex. l'âge, la grossesse, les maladies chroniques telles que l'infection à VIH) ou qui peuvent influencer le choix de l'agent prophylactique (p. ex. l'âge, la grossesse, les maladies cardiaques ou neurologiques) (voir les chapitres 3, 5 et 8);
- Les interactions médicamenteuses possibles (voir les chapitres 3 et 8);
- La probabilité que le voyageur ait rapidement accès à des soins médicaux appropriés : les voyageurs doivent savoir qu'il peut être impossible d'obtenir un diagnostic de paludisme fiable ou un traitement pour cette maladie dans certaines destinations (24). Il n'est peut-être pas idéal de s'autodiagnostiquer et d'entreprendre un traitement concomitant du paludisme en fonction uniquement des symptômes, sans analyses de laboratoire. Cela dit, les voyageurs qui se rendent dans des régions éloignées peuvent ne pas avoir d'autres choix (voir les chapitres 3 et 5);
- La tolérance aux risques et les préférences personnelles : ce facteur est particulièrement pertinent lorsqu'on envisage une chimioprophylaxie du paludisme (voir l'encadré 2.1 et l'annexe I). En effet, pour une région donnée, lorsque l'évaluation de l'exposition et l'évaluation de l'hôte sont identiques, certaines personnes pourraient préférer ne pas avoir recours à la chimioprophylaxie alors que d'autres oui. Les voyageurs qui décident de ne pas avoir recours à une chimioprophylaxie risquent davantage de contracter le paludisme, mais courent moins de risques de subir les effets indésirables des médicaments. L'inverse est vrai pour les personnes qui ont recours à une chimioprophylaxie.

CONVERSION DE L'ÉVALUATION DES RISQUES DE PALUDISME EN RECOMMANDATIONS À DES FINS PRÉVENTIVES

Une fois terminée, l'évaluation des risques peut éclairer la décision à savoir si une chimioprophylaxie est recommandée et, le cas échéant, laquelle est indiquée (l'annexe I donne des recommandations propres à chaque pays et à chaque région en ce qui concerne les risques de paludisme, et indique la chimioprophylaxie recommandée). Cependant, il est important d'obtenir un jugement clinique pour, par exemple, choisir l'agent prophylactique le plus approprié ou avoir des conseils en matière de prévention sur une base individuelle (voir l'Encadré 2.1 – *Approche du CCMTMV en matière de recommandations liées à la chimioprophylaxie du paludisme*).

ENCADRÉ 2.1 : Approche du CCMTMV en matière de recommandations liées à la chimioprophylaxie du paludisme

Le CCMTMV recommande la chimioprophylaxie s'il y a un risque de paludisme. Cependant, si le risque de paludisme est très faible et si la période d'exposition est relativement courte (c.-à-d. \leq deux semaines), le CCMTMV est d'avis que rien n'indique clairement s'il faut avoir recours ou non à une chimioprophylaxie. Par conséquent, les recommandations propres à chaque pays du CCMTMV comprennent un petit nombre de pays pour lesquels la durée du séjour est prise en considération comme seuil critique (voir l'annexe I). Le CCMTMV propose aux voyageurs la chimioprophylaxie optionnelle (en prenant des mesures de protection individuelle) pour les courts séjours dans les destinations à faibles risques.

Pour choisir ces pays, deux paramètres des CDC ont été utilisés :

- Pour les pays que les CDC considèrent comme présentant un risque relatif de paludisme « très faible » et où l'incidence du *P. falciparum* est faible ou nulle, une durée de séjour seuil de deux semaines est recommandée.
- Pour les pays présentant un risque relatif de paludisme « très faible » et où l'incidence du *P. falciparum* est élevée, ou les pays présentant un « faible » risque de paludisme et où l'incidence du *P. falciparum* est faible ou nulle, une durée de séjour seuil d'une semaine est recommandée.

Il est à noter que cette approche :

- ne s'applique qu'aux régions où le risque de paludisme est minime;
- reconnaît que l'exposition augmente probablement avec le temps; et
- tient compte du fait que les mesures de protection individuelle sont probablement moins bien respectées plus le séjour est long, ce qui augmente les risques.

Que les voyageurs qui se rendent dans des destinations impaludées suivent ou non une chimioprophylaxie, ils peuvent réduire les risques de contracter la maladie par des mesures de protection individuelle et une évaluation médicale rapide en cas de fièvre.

TABLEAU 2.1 : Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves

RECOMMANDATION	CATÉGORIE MFP
Les voyageurs devraient recevoir l'avis d'un spécialiste concernant les risques de paludisme et les stratégies à employer pour éviter les moustiques (1).	B III
La chimioprophylaxie du paludisme est très efficace lorsqu'elle est adéquate (4).	A I
Il est essentiel d'examiner soigneusement l'itinéraire de voyage d'un voyageur et ainsi déterminer le niveau d'endémicité et la durée de l'exposition pour pouvoir lui donner une évaluation précise des risques (1;4;6).	B III
Il est également important d'évaluer la santé et la tolérance aux risques des voyageurs avant de formuler des recommandations en matière de prévention du paludisme.	B III

ABRÉVIATION : MFP, médecine fondée sur les preuves.

REMARQUE : On trouvera une description des catégories et de la qualité des preuves pour les recommandations à l'annexe IV.

RÉFÉRENCES

- (1) Steffen R, deBernardis C, Banos A. Travel epidemiology—a global perspective. *Int J Antimicrob Agents* 2003 Feb;21(2):89–95.
- (2) Mali S, Steele S, Slutsker L, Arguin PM. Malaria surveillance—United States, 2008. *MMWR Surveill Summ* 2010 Jun 25;59(7):1–15.
- (3) Mali S, Tan KR, Arguin PM. Malaria surveillance—United States, 2009. *MMWR Surveill Summ* 2011 Apr 22;60(3):1–15.

- (4) Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Information for international travel 2012. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2012.
- (5) Loutan L. Malaria: still a threat to travellers. *Int J Antimicrob Agents* 2003 Feb;21(2):158–63.
- (6) Leder K, Black J, O'Brien D, Greenwood Z, Kain KC, Schwartz E, et al. Malaria in travelers: a review of the GeoSentinel surveillance network. *Clin Infect Dis* 2004 Oct 15;39(8):1104–12.
- (7) Torresi J, Leder K. Defining infections in international travellers through the GeoSentinel surveillance network. *Nat Rev Microbiol* 2009 Dec;7(12):895–901.
- (8) Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, Fisk T, Robins R, von SF, et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med* 2006 Jan 12;354(2):119–30.
- (9) Gautret P, Schlagenhauf P, Gaudart J, Castelli F, Brouqui P, von SF, et al. Multicenter EuroTravNet/GeoSentinel study of travel-related infectious diseases in Europe. *Emerg Infect Dis* 2009 Nov;15(11):1783–90.
- (10) Steffen R. Malaria prophylaxis: setting the scene. *J Travel Med* 2003 May;10 Suppl 1:S3-S7.
- (11) van Rijckevorsel GG, Sonder GJ, Geskus RB, Wetsteyn JC, Ligthelm RJ, Visser LG, et al. Declining incidence of imported malaria in the Netherlands, 2000–2007. *Malar J* 2010;9:300.
- (12) Guerra CA, Howes RE, Patil AP, Gething PW, Van Boeckel TP, Temperley WH, et al. The international limits and population at risk of Plasmodium vivax transmission in 2009. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4(8):e774.
- (13) Guerra CA, Hay SI, Lucioparedes LS, Gikandi PW, Tatem AJ, Noor AM, et al. Assembling a global database of malaria parasite prevalence for the Malaria Atlas Project. *Malar J* 2007;6:17.
- (14) Guerra CA, Gikandi PW, Tatem AJ, Noor AM, Smith DL, Hay SI, et al. The limits and intensity of Plasmodium falciparum transmission: implications for malaria control and elimination worldwide. *PLoS Med* 2008 Feb;5(2):e38.
- (15) World Malaria Risk Chart. International Association for Medical Assistance to Travellers 2011
- (16) Centers for Disease Control and Prevention. CDC health information for international travel 2014. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2013.
- (17) Organisation mondiale de la Santé. Voyages internationaux et santé liste par pays 2011. www.who.int/ith/chapters/fr
- (18) Sinka ME, Bangs MJ, Manguin S, Chareonviriyaphap T, Patil AP, Temperley WH, et al. The dominant Anopheles vectors of human malaria in the Asia-Pacific region: occurrence data, distribution maps and bionomic precis. *Parasit Vectors* 2011;4:89.
- (19) Sinka ME, Bangs MJ, Manguin S, Coetzee M, Mbogo CM, Hemingway J, et al. The dominant Anopheles vectors of human malaria in Africa, Europe and the Middle East: occurrence data, distribution maps and bionomic precis. *Parasit Vectors* 2010;3:117.
- (20) Sinka ME, Rubio-Palis Y, Manguin S, Patil AP, Temperley WH, Gething PW, et al. The dominant Anopheles vectors of human malaria in the Americas: occurrence data, distribution maps and bionomic precis. *Parasit Vectors* 2010;3:72.
- (21) Kiszewski A, Mellinger A, Spielman A, Malaney P, Sachs SE, Sachs J. A global index representing the stability of malaria transmission. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70(5):486–98.
- (22) Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages. Déclaration relative aux mesures de protection individuelle pour prévenir les piqûres ou morsures d'arthropodes. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2012;38 (ASC-2):1–18.
- (23) World Health Organization- Roll Back Malaria Department, United Nations Children's Fund. World Malaria Report 2005. 2005.
- (24) Keystone JS. The sound of hoof beats does not always mean that it is a zebra. *Clin Infect Dis* 2004 Dec 1;39(11):1589–90.

CHAPITRE 3 : PRÉVENTION – ÉDUCATION DES VOYAGEURS CONCERNANT LE PALUDISME

L'observance des régimes prophylactiques contre le paludisme et l'utilisation de mesures de protection individuelle (MPI) sont des moyens essentiels pour prévenir la maladie. Les décès dus au paludisme chez les voyageurs canadiens s'expliquent souvent par l'absence de mesures de protection, en particulier la chimioprophylaxie du paludisme (1–3), l'utilisation d'une intervention efficace, mais de façon inappropriée, ou l'adoption d'une approche non efficace.

OBSERVANCE DES RECOMMANDATIONS, LE POINT FAIBLE DANS LA PRÉVENTION DU PALUDISME

Les études révèlent que la non-observance ou l'emploi sous-optimal de la chimioprophylaxie ou d'autres interventions préventives sont courants (4–11). Bien que le problème soit généralisé, certaines sous-populations semblent être plus portées à ne pas suivre les recommandations, par exemple les grands randonneurs pédestres, les immigrants qui retournent dans leur pays d'origine pour rendre visite à des amis ou à de la parenté, les voyageurs qui sont partis pour longtemps (plus d'un mois), les voyageurs de 40 ans ou moins et les voyageurs qui doivent prendre des doses quotidiennes de médicaments antipaludéens (4–8;12–18). Les raisons invoquées à l'appui de la non-observance sont variées; citons notamment le fait de ne pas savoir que le paludisme est un risque, la crainte ou l'expérience passée d'effets secondaires des médicaments antipaludéens, 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 des recommandations contradictoires, un oubli et le peu d'intérêt à prendre un antipaludéen (4–6;8;12–14).

Bien que le problème de la non-observance des recommandations contre le paludisme soit décrit en détail, peu d'information a été publiée sur les façons d'améliorer l'observance de ces recommandations. Il est intéressant de noter que certaines recherches ont indiqué que l'envoi de messages textes était un outil aidant à mieux comprendre les interventions contre le paludisme. L'efficacité des messages textes est de toute évidence paradoxale; en effet, dans le cadre d'une étude, les messages textes n'ont pas amélioré l'observance d'une chimioprophylaxie antipaludique chez un groupe de voyageurs revenus de voyage (19), mais ils ont eu l'effet contraire dans une autre étude auprès de professionnels de la santé qui ont mieux respecté les lignes directrices liées aux pratiques cliniques pour la prévention du paludisme (20).

Bien qu'il soit admis que les données à l'appui de cet outil sont insuffisantes, le CCMTMV est tout de même d'avis que la communication entre le voyageur et le prestataire de soins de santé est essentielle à la prévention du paludisme. Les prestataires de soins de santé doivent être bien informés pour pouvoir bien conseiller les voyageurs (21). L'information qu'ils donnent aux voyageurs doit être personnalisée en fonction de l'itinéraire de voyage, tout en soulignant les facteurs de risque d'une non-observance. Les voyageurs qui font appel à une seule source d'information qualifiée (telle qu'un médecin de famille formé en médecine des voyages) sont beaucoup plus nombreux à suivre la prophylaxie antipaludéenne recommandée que ceux qui consultent une multitude de sources d'information possiblement contradictoires (21;22).

DIAGNOSTIC PRÉCOCE ET TRAITEMENT

Il faut informer tous les voyageurs que l'apparition d'une fièvre (sans étiologie connue) pendant un voyage dans une région impaludée ou jusqu'à un an après leur retour peut être un symptôme de paludisme. Ils doivent alors se faire examiner par un médecin dès que possible, qu'ils aient ou non suivi une chimioprophylaxie antipaludéenne. Le voyageur fiévreux doit fournir ses antécédents de voyage dire notamment s'il est ou s'il était récemment dans une région impaludée, puis demander qu'un frottis sanguin soit immédiatement effectué (techniques à étalement mince et goutte épaisse) pour détecter la présence éventuelle des parasites causant le paludisme. Si le laboratoire n'est pas en mesure d'effectuer un frottis sanguin avec la technique de la goutte épaisse, il est quand même préférable d'effectuer un frottis mince. Si le frottis initial est négatif et que les symptômes persistent, il faut refaire le frottis au moins deux fois dans les 12 à 24 heures suivantes. Les cliniciens et les patients doivent se rappeler qu'un diagnostic précoce et la mise en route rapide d'un traitement approprié sont des facteurs qui ont une incidence sur la survie des patients infectés par *Plasmodium falciparum* (2). (Pour de plus amples renseignements, voir les chapitres 6 et 7.)

PRÉVENTION – MESURES DE PROTECTION INDIVIDUELLE

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

Si les moustiques ne peuvent piquer, ils ne peuvent transmettre le paludisme. Il est donc recommandé de recourir à des interventions qui réduisent les piqûres éventuelles. Ce sujet est abordé en détail dans la *Déclaration relative aux mesures de protection individuelle pour prévenir les piqûres ou morsures d'arthropodes* du CCMTMV (24). Étant donné que seules les recommandations générales les plus importantes sont mentionnées ici, on incite le lecteur à lire cet article (24) ainsi que l'article le plus récent sur le sujet, *Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (malaria) chez les voyageurs internationaux*.

MOUSTIQUES DU PALUDISME

Seuls les moustiques anophèles transmettent le paludisme. Ces moustiques sont habituellement actifs durant la soirée et les plus efficaces piquent et se reposent lorsqu'ils sont à **l'intérieur**. Ces règles ne sont toutefois pas universelles, car de nombreux moustiques qui transmettent le paludisme peuvent et même préfèrent piquer lorsqu'ils sont à l'extérieur, et à différentes heures du jour, notamment en fin d'après-midi et aux premières heures du jour. Tout renseignement sur les principaux vecteurs du paludisme dans une région à risque donnée peut être utile pour l'élaboration de stratégies de gestion des risques. Par exemple, en sachant qu'*A. albimanus*, qui est un important vecteur présent dans certaines parties du Nouveau Monde, peut piquer tôt en soirée et souvent à l'extérieur, on peut souligner l'importance de prendre des mesures de prévention qui sont efficaces dans ce contexte, comme porter des vêtements traités aux insecticides et appliquer une lotion insectifuge.

ⁱ La vaste majorité des cas de paludisme liés aux voyages diagnostiqués dans des pays où le paludisme n'est pas endémique se déclarent plusieurs mois après le retour des voyageurs d'une région impaludée (23). Cependant, certains cas, y compris les cas de *Plasmodium falciparum*, se déclarent après une plus longue période, parfois six mois et plus après l'exposition. Le CCMTMV recommande donc que les voyageurs qui tombent malades et ont une fièvre inexplicée après leur retour (jusqu'à un an après, qu'une prophylaxie antipaludéenne ait été prescrite ou non, ou suivie ou non) consultent immédiatement un médecin et informent celui-ci de leurs antécédents de voyage. Il faut être particulièrement attentif aux fièvres qui se déclarent dans les trois mois suivant le retour d'un voyage, car plus de 90 % des maladies liées au *P. falciparum* surviennent au cours de cette période.

De plus amples renseignements sur les moustiques du paludisme sont fournis dans la *Déclaration relative aux mesures de protection individuelle pour prévenir les piqûres ou morsures d'arthropodes* du CCMTMV, tout particulièrement dans l'« Annexe 1. Information sommaire sur les principaux arthropodes vecteurs » et ses références (24).

MESURES POUR ÉVITER LES PIQÛRES DE MOUSTIQUES DU PALUDISME

Plusieurs mesures peuvent être prises avant de partir en voyage pour réduire les risques de paludisme. Le voyageur peut notamment planifier ses activités durant les périodes de la journée où le risque est réduit ou se rendre dans des zones où la transmission est moins probable, par exemple dans les centres urbains. De plus, le voyageur peut prendre un certain nombre de mesures pour éviter les morsures de moustiques lorsqu'il se trouve dans une région impaludée. Les principales mesures appartiennent à deux catégories, les barrières physiques et les barrières chimiques, qui ne sont pas mutuellement exclusives, mais qui sont souvent combinées en une seule intervention. Par exemple, l'utilisation d'une moustiquaire imprégnée d'un insecticide et le port de vêtements traités avec un insecticide constituent des barrières à la fois physiques et chimiques.

BARRIÈRES PHYSIQUES

Il y a une panoplie de barrières physiques qui peuvent être utilisées pour diminuer le contact entre les vecteurs et leurs hôtes humains. Voici les principales méthodes recommandées par le CCMTMV :

- Protéger les lieux de travail et d'hébergement. L'installation de moustiquaires aux portes et aux fenêtres, et le cloisonnement des avant-toits protègent contre les moustiques, tout comme boucher les trous dans les toits et les murs, et cloisonner les espaces autour du bâtiment (25–27);
- Utiliser des moustiquaires de lit. En plus d'être une barrière chimique (voir ci-après), les moustiquaires de lit constituent une barrière physique contre les moustiques. Ils agissent aussi comme barrière contre d'autres bestioles comme les punaises, les rongeurs et les serpents; et
- Porter des vêtements appropriés. Les vêtements pleine longueur, amples et de couleur claire permettent de se protéger contre les piqûres de moustiques. Les manches devraient être déroulées et les extrémités du pantalon rentrées dans les bas (28–30).

BARRIÈRES CHIMIQUES

Les barrières chimiques agissent de diverses façons, notamment en chassant les moustiques ou en les tuant. Les principaux agents chimiques offerts sur le marché à l'heure actuelle sont les insectifuges topiques qu'on applique sur la peau et les insecticides qui sont imprégnés dans les moustiquaires de lit et certains vêtements. Les diverses barrières chimiques utilisées chez certaines sous-populations précises (p. ex. les enfants) ainsi que les données à l'appui de leur utilisation sont abordées en détail dans la *Déclaration relative aux mesures de protection individuelle pour prévenir les piqûres ou morsures d'arthropodes* du CCMTMV (24).

Voici d'importantes recommandations émises au sujet de l'emploi des barrières chimiques :

Appliquer un insectifuge topique sur les surfaces exposées de la peau pour se prémunir contre les piqûres et les morsures, et diminuer le risque d'exposition aux moustiques du paludisme (31;32).

Les insectifuges topiques homologués au Canada qui renferment de 20 à 30 % de DEET ou 20 % d'icaridine devraient être le premier choix des voyageurs canadiens. *Le DEET (N,N-diéthyl-m-toluamide) a été homologué au Canada il y a longtemps. Il est efficace et agit très bien contre les moustiques, y compris les vecteurs de paludisme. L'icaridine [picaridine, KBR 3023, 1-acide pipéridinecarboxylique 2-(2-hydroxyéthyl)-1-méthylpropylester] n'a que*

récemment été homologuée au Canada. Malgré tout, les Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis et le programme d'évaluation des pesticides de l'Organisation mondiale de la Santé (Pesticide Evaluation Scheme [WHOPES]) la recommandent comme insectifuge efficace pour se protéger contre les piqûres pendant un certain temps (33–35). Celui-ci est disponible aux États-Unis depuis 2005.

Les insectifuges topiques qui contiennent du *p*-menthane-3,8-diol (une substance chimique provenant de l'eucalyptus à odeur de citronnelle) et qui sont homologués au Canada devraient être considérés comme une deuxième option.

D'autres ingrédients actifs actuellement homologués au Canada comme insectifuges, par exemple la citronnelle et l'huile de soya, ne sont pas disponibles partout ou n'offrent pas une protection d'une durée suffisante contre les moustiques; leur utilisation n'est donc pas recommandée pour protéger les voyageurs contre les piqûres de moustiques.

Pour les déplacements à l'extérieur du Canada dans des pays où le paludisme est endémique ou épidémique, les voyageurs devraient employer des moustiquaires de lit prétraitées avec un insecticide (36).

Les voyageurs devraient porter des vêtements traités au moyen d'un insecticide pour se protéger contre les piqûres ou les morsures des vecteurs et des arthropodes (37–40).

AUTRES INTERVENTIONS

Il ne faut pas se fier à des méthodes basées sur les insecticides telles que les spirales d'insecticides qui se brûlent, les insecticides en atomiseur, en aérosol et en pulvérisations spatiales, ainsi que les draps traités au moyen d'un insecticide.

Éviter les mesures de protection individuelle qui sont inefficaces contre les arthropodes vecteurs et les maladies connexes, ou dont l'efficacité n'a pas été démontrée de façon convaincante. Citons en exemple les dispositifs électroniques (à ultrasons) (41;42), les bracelets, colliers et bandes aux chevilles imprégnés d'insectifuge (43), les dispositifs d'électrocution (41;44), les pièges qui attirent les moustiques par l'odeur, le citrosa (plante d'intérieur ressemblant au géranium) (45–47), la vitamine B1 administrée par voie orale (48) et les hydratants pour la peau qui ne renferment pas d'ingrédients actifs à action insectifuge approuvés (43).

TABLEAU 3.1 : Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves

RECOMMANDATIONS	CATÉGORIE MFP
Il est très important de suivre les recommandations en matière de prévention du paludisme, par exemple la chimioprophylaxie et les mesures de protection individuelle (4;5;7;12–18;49).	B III
Le paludisme doit être considéré comme le diagnostic possible d'une fièvre inexpliquée qui se déclare lors d'un voyage ou dans les 12 mois après un voyage dans une région impaludée (2) et il est important de consulter un médecin rapidement.	B III
Un diagnostic précoce et la mise en route rapide d'un traitement approprié sont essentiels pour les patients infectés par <i>P. falciparum</i> (2).	B III
Protéger les lieux de travail et d'hébergement contre les moustiques en installant des moustiquaires aux portes et aux fenêtres, en bouchant les trous dans les toits et les murs, et en cloisonnant les avant-toits et les espaces autour du bâtiment.	B I

Porter des vêtements appropriés, c'est-à-dire des vêtements pleine longueur, amples et de couleur claire, dérouler les manches et rentrer les extrémités du pantalon dans les bas ou les bottes.	B III
Utiliser des moustiquaires de lit imprégnées d'insecticide.	A I
Porter des vêtements traités aux insecticides.	B II
Appliquer un insectifuge topique sur les surfaces exposées de la peau pour se prémunir contre les morsures d'arthropodes et diminuer le risque d'exposition aux moustiques du paludisme.	A I
Les produits homologués au Canada qui renferment de 20 à 30 % de DEET ou 20 % d'icaridine devraient être le premier choix des voyageurs canadiens.	A II
Les insectifuges topiques qui contiennent du p-menthane-3,8-diol (une substance chimique provenant de l'eucalyptus à odeur de citronnelle) et qui sont homologués au Canada devraient être considérés comme une deuxième option.	A II
D'autres ingrédients actifs actuellement homologués au Canada comme insectifuges, par exemple la citronnelle et l'huile de soya, ne sont pas disponibles partout ou n'offrent pas une protection d'une durée suffisante contre les piqûres ou les morsures; leur utilisation n'est donc pas recommandée pour protéger les voyageurs contre les morsures de vecteurs.	E II
Il ne faut pas avoir recours ni se fier à des méthodes basées sur les insecticides telles que les spirales d'insecticides qui se brûlent, les insecticides en atomiseur, en aérosol et en pulvérisations spatiales, ainsi que les draps traités au moyen d'un insecticide.	E III
Les mesures de protection individuelle qui sont inefficaces contre les arthropodes vecteurs et les maladies connexes, ou dont l'efficacité n'a pas été démontrée de façon convaincante ne sont pas recommandées. Citons en exemple les dispositifs électroniques (à ultrasons), les bracelets, colliers et bandes aux chevilles imprégnés d'insectifuge, les dispositifs d'électrocution (« bug zappers »), les pièges qui attirent les moustiques par l'odeur, le citrosa (plante d'intérieur ressemblant au géranium), la vitamine B1 administrée par voie orale et les hydratants pour la peau qui ne renferment pas d'ingrédients actifs à action insectifuge approuvés.	E II

ABRÉVIATIONS : DEET, *N,N*-diéthyl-*m*-toluamide.

REMARQUE : On trouvera une description des catégories et de la qualité des preuves pour les recommandations à l'annexe IV.

RÉFÉRENCES

- (1) Humar A, Sharma S, Zoutman D, Kain KC. Fatal falciparum malaria in Canadian travellers. *CMAJ* 1997 Apr 15;156(8):1165-7.
- (2) 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 Mar 6;164(5):654-9.
- (3) 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 Nov;53(5):511-7.
- (4) Chatterjee S. Compliance of malaria chemoprophylaxis among travelers to India. *J Travel Med* 1999 Mar;6(1):7-11.
- (5) 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 Nov;8(6):298-303.
- (6) 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 Jan;13(1):8-14.
- (7) Banerjee D, Stanley PJ. Malaria chemoprophylaxis in UK general practitioners traveling to South Asia. *J Travel Med* 2001 Jul;8(4):173-5.

- (8) 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 Sep;7(5):253–8.
- (9) Pistone T, Ezzedine K, Gaudin AF, Hercberg S, Nachbaur G, Malvy D. Malaria prevention behaviour and risk awareness in French adult travellers. *Travel Med Infect Dis* 2010 Jan;8(1):13–21.
- (10) Ollivier L, Michel R, Carlotti MP, Mahe P, Romand O, Todesco A, *et al.* Chemoprophylaxis compliance in a French battalion after returning from malaria-endemic area. *J Travel Med* 2008 Sep;15(5):355–7.
- (11) Queyriaux B, Texier G, Galois-Guibal L, Michel R, Meynard JB, *et al.* *Plasmodium vivax* malaria among military personnel, French Guiana, 1998–2008. *Emerg Infect Dis* 2011;17(7):1280–2.
- (12) Lobel HO, Baker MA, Gras FA, Stennies GM, Meerburg P, Hiemstra E, *et al.* Use of malaria prevention measures by North American and European travelers to East Africa. *J Travel Med* 2001 Jul;8(4):167–72.
- (13) Leonard L, VanLandingham M. Adherence to travel health guidelines: the experience of Nigerian immigrants in Houston, Texas. *J Immigr Health* 2001 Jan;3(1):31–45.
- (14) 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 Nov;10(4):355–72.
- (15) Alon D, Shitrit P, Chowers M. Risk behaviors and spectrum of diseases among elderly travelers: a comparison of younger and older adults. *J Travel Med* 2010 Jul;17(4):250–5.
- (16) Toovey S, Moerman F, van Gompel A. Special infectious disease risks of expatriates and long-term travelers in tropical countries. Part I: malaria. *J Travel Med* 2007 Jan;14(1):42–9.
- (17) Baggett HC, Graham S, Kozarsky PE, Gallagher N, Blumensaadt S, Bateman J, *et al.* Pretravel health preparation among US residents traveling to India to VFRs: importance of ethnicity in defining VFRs. *J Travel Med* 2009 Mar;16(2):112–8.
- (18) Piyaphanee W, Wattanagoon Y, Silachamroon U, Mansanguan C, Wichianprasat P, Walker E. Knowledge, attitudes, and practices among foreign backpackers toward malaria risk in southeast Asia. *J Travel Med* 2009 Mar;16(2):101–6.
- (19) Ollivier L, Romand O, Marimoutou C, Michel R, Pognant C, Todesco A, *et al.* Use of short message service (SMS) to improve malaria chemoprophylaxis compliance after returning from a malaria endemic area. *Malar J* 2009;8:236.
- (20) Zurovac D, Sudoi RK, Akhwale WS, Ndiritu M, Hamer DH, Rowe AK, *et al.* The effect of mobile phone text-message reminders on Kenyan health workers' adherence to malaria treatment guidelines: a cluster randomised trial. *Lancet* 2011 Aug 27;378(9793):795–803.
- (21) Ropers G, Du Ry van Beest Holle, Wichmann O, Kappelmayer L, Stuben U, Schonfeld C, *et al.* Determinants of malaria prophylaxis among German travelers to Kenya, Senegal, and Thailand. *J Travel Med* 2008 May;15(3):162–71.
- (22) Held TK, Weinke T, Mansmann U, Trautmann M, Pohle HD. Malaria prophylaxis: identifying risk groups for non-compliance. *Q J Med* 1994 Jan;87(1):17–22.
- (23) Mali S, Kachur SP, Arguin PM. Malaria surveillance – United States, 2010. *MMWR Surveill Summ* 2012 Mar 2;61(2):1–17.
- (24) Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages. Déclaration relative aux mesures de protection individuelle pour prévenir les piqûres ou morsures d'arthropodes. Relevé des maladies transmissibles au Canada, vol. 38 (DCC-3), p. 1–18, 2012.
- (25) Lindsay SW, Jawara M, Paine K, Pinder M, Walraven GE, Emerson PM. Changes in house design reduce exposure to malaria mosquitoes. *Trop Med Int Health* 2003;8(6):512–7.
- (26) Lindsay SW, Emerson PM, Charlwood JD. Reducing malaria by mosquito-proofing houses. *Trends Parasitol* 2002;18(11):510–4.

- (27) Njie M, Dilger E, Lindsay SW, Kirby MJ. Importance of eaves to house entry by anopheline, but not culicine, mosquitoes. *J Med Entomol* 2009;46(3):505–10.
- (28) Christophers SR. Mosquito repellents; being a report of the work of the mosquito repellent inquiry, Cambridge, 1943–5. *J Hyg* 1947;45:176–231.
- (29) Schoepke A, Steffen R, Gratz N. Effectiveness of personal protection measures against mosquito bites for malaria prophylaxis in travelers. *J Travel Med* 1998 Jul 28;5(4):188–92.
- (30) Joy RJ. Malaria in American troops in the South and Southwest Pacific in World War II. *Med Hist* 1999;43(2):192–207.
- (31) Maia MF, Moore SJ. Plant-based insect repellents: a review of their efficacy, development and testing. *Malar J* 2011;10 Suppl 1:S11.
- (32) Moore SJ, Debboun M. History of insect repellents. In: Debboun M, Francis SP, Strickman DA, editors. *Insect repellents: principles, methods and uses*. CRC Press; 2007. p. 3–29.
- (33) Centers for Disease Control and Prevention. Updated information regarding insect repellents: Repellents are an important tool to assist people in protecting themselves from mosquito-borne diseases [en ligne]. 2008 [consulté le 24 avril 2011]. Accès : www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/RepellentUpdates.htm
- (34) World Health Organization Pesticide Evaluation Scheme. WHO specifications for pesticides used in public health [en ligne]. Geneva: World Health Organization: 2011 [consulté le 24 avril 2011]. Accès : www.who.int/whopes/quality/newspecif/en
- (35) Zielinski-Gutierrez E, Wirtz RA, Nasci RS. Traveler's health. The pre-travel consultation: counseling and advice for travelers. Chapter 2. Protection against mosquitoes, ticks, and other insects and arthropods. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2011. p. 86–9.
- (36) Lengeler C. Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD000363.
- (37) 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.
- (38) Schreck CE, Haile DG, Kline D. The effectiveness of permethrin and deet, alone or in combination, for protection against *Aedes taeniorhynchus*. *Am J Trop Med Hyg* 1984;33:725–30.
- (39) Vaughn MF, Meshnick SR. Pilot study assessing the effectiveness of long-lasting permethrin-impregnated clothing for the prevention of tick bites. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011;11(7):869–75.
- (40) Soto J, Medina F, Dember N, Berman J. Efficacy of permethrin-impregnated uniforms in the prevention of malaria and leishmaniasis in Colombian soldiers. *Clin Infect Dis* 1995;21(3):599–602.
- (41) Surgeoner GA, Helson BV. A field evaluation of electrocutors for mosquito control in southern Ontario. *Proc Entomol Soc Ontario* 1978;108:53–7.
- (42) Enayati AA, Hemingway J, Garner P. Electronic mosquito repellents for preventing mosquito bites and malaria infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD005434.
- (43) Fradin MS, Day JF. Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites. *N Engl J Med* 2002 Jul 4;347(1):13–8.
- (44) Nasci RS, Harris CW, Porter CK. Failure of an insect electrocuting device to reduce mosquito biting. *Mosquito News* 1983;43(2):180–4.
- (45) Jensen T, Lampman R, Slamecka MC, Novak RJ. Field efficacy of commercial antimosquito products in Illinois. *J Am Mosq Control Assoc* 2000;16(2):148–52.

- (46) Matsuda BM, Surgeoner GA, Heal JD, Tucker AO, Maciarelo MJ. Essential oil analysis and field evaluation of the citrosa plant "Pelargonium citrosum" as a repellent against populations of Aedes mosquitoes. J Am Mosq Control Assoc 1996 Mar;12(1):69-74.
- (47) Cilek JE, Schreiber ET. Failure of the "mosquito plant", Pelargonium x citrosum 'van Leenii', to repel adult Aedes albopictus and Culex quinquefasciatus in Florida. J Am Mosq Control Assoc 1994;10(4):473-6.
- (48) Khan AA, Maibach HI, Strauss WG, Fenley WR. Vitamin B1 is not a systemic mosquito repellent in man. Trans St Johns Hosp Dermatol Soc 1969;55(1):99-102.
- (49) 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 Jun;48(11):1641-54.

CHAPITRE 4 : PRÉVENTION – RÉGIMES CHIMIOPROPHYLACTIQUES

Le paludisme est une maladie mortelle grave. Même avec des traitements modernes efficaces et des soins intensifs, le taux de létalité pour les infections graves à *Plasmodium falciparum* peut s'élever à 20 %. Pour réduire l'impact sur les voyageurs, il convient d'abord de prévenir la maladie. Il existe plusieurs interventions visant à réduire le risque de paludisme, la principale étant de suivre une chimioprophylaxie (voir les chapitres 5 et 8) tout en appliquant des mesures de protection individuelle pour prévenir les piqûres d'insectes (1) (voir le chapitre 3).

ANTIPALUDÉENS

La plupart des voyageurs qui prennent des antipaludéens à des fins prophylactiques ne ressentent aucun effet indésirable, sinon des effets mineurs (2–8). Cependant, les antipaludéens ne devraient être prescrits qu'une fois le risque individuel évalué (voir le chapitre 2) afin de prendre en considération les risques et les bienfaits d'une chimioprophylaxie. Au moment de choisir entre différentes options, le prestataire de soins de santé doit prendre en considération l'état de santé général du voyageur, les autres médicaments que celui-ci prend, l'efficacité des antipaludéens, les risques d'effets indésirables et la nature de ceux-ci, ainsi que les préférences du voyageur et sa tolérance aux risques.

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 aux effets secondaires de chaque médicament (p. ex. l'exposition au soleil avec la doxycycline).

L'efficacité observée des différents antipaludéens dans le cadre d'essais cliniques suppose une observance stricte du schéma posologique et des mesures de protection individuelle comme la protection contre les insectes et l'emploi d'insectifuges. Certains schémas posologiques (p. ex. avec la méfloquine) sont plus souples, tandis que d'autres doivent être respectés en tout temps (p. ex. avec la doxycycline) pour garantir une protection maximale. Si les voyageurs sont bien renseignés sur tous les aspects de la prévention du paludisme et sur les enjeux précis de leur traitement prophylactique, ils auront tendance à respecter davantage le schéma posologique du traitement.

CHOIX DES ANTIPALUDÉENS

Le prestataire de soins de santé doit suivre cinq étapes avant de pouvoir choisir la chimioprophylaxie antipaludique la plus appropriée :

- a) Examiner l'itinéraire de voyage précis du voyageur pour déterminer son profil de risque de paludisme. Poser des questions précises en ce qui concerne la période de l'année, le type de voyage et la ou les destinations. Une fois que l'on a ces renseignements, le schéma posologique de l'antipaludéen possible peut être examiné avec le voyageur (voir l'annexe I). Plusieurs options seront possibles pour un bon nombre d'itinéraires. Évaluer les avantages et les inconvénients (présentés au tableau 8.11) de chaque schéma et déterminer lequel convient le mieux au voyageur.

- b) Choisir la dose d'antipaludéen appropriée en prenant le temps d'expliquer au voyageur de quelle façon le médicament doit être pris (voir le tableau 8.11).
- c) Aborder avec le voyageur l'importance des mesures de protection individuelle, par exemple les insectifuges et les moustiquaires de lit, pour se protéger contre le paludisme (voir le chapitre 3).
- d) Discuter l'importance de consulter rapidement un médecin si le voyageur se met à faire de la fièvre alors qu'il voyage dans une région impaludée ou dans l'annéeⁱⁱ suivant son retour au Canada.

CHOIX DES ANTIPALUDÉENS POUR CERTAINES RÉGIONS OÙ LE PALUDISME EST PHARMACORÉSISTANT

On devrait informer les voyageurs que les antipaludéens peuvent grandement réduire le risque de contracter le paludisme symptomatique (2;4–8;10), mais aucune chimioprophylaxie n'assure une protection absolue. Les mesures de protection individuelle complètent les antipaludéens (1) et réduisent les risques que le voyageur contracte la maladie (voir le chapitre 3).

Bien qu'il existe des divergences mineures d'opinions entre les experts des différents pays (États-Unis, Europe et Canada), le rôle essentiel joué par la chimioprophylaxie du paludisme dans la prévention de la maladie, dans les régions où les risques de transmission sont élevés, est universellement accepté. Les différences dans les recommandations sont souvent liées aux schémas posologiques que privilégie un pays ou à la question de savoir s'il est indiqué de suivre une chimioprophylaxie dans les régions où les niveaux de transmission sont faibles (voir ci-dessous). Comme toutes ces différences peuvent dérouter les voyageurs, les praticiens devraient prendre soin de bien les expliquer.

L'encadré 4.1. résume les principaux schémas chimioprophylactiques selon la pharmacorésistance du médicament (on trouvera de plus amples renseignements sur ces médicaments au chapitre 8).

ⁱⁱ La vaste majorité des cas de paludisme liés aux voyages diagnostiqués dans des pays où le paludisme n'est pas endémique se déclarent plusieurs mois après le retour des voyageurs d'une région impaludée (9). Cependant, certains cas, y compris les cas de *P. falciparum*, se déclareront après une plus longue période, parfois six mois et plus après l'exposition. Le CCMTMV recommande donc que les voyageurs qui tombent malades et ont une fièvre inexplicée dans l'année suivant leur retour (qu'une prophylaxie antipaludéenne ait été prescrite ou non, ou suivie ou non) consultent immédiatement un médecin et l'informent de leurs antécédents de voyage. Il faut être particulièrement attentif aux fièvres qui se déclarent dans les trois mois suivant le retour d'un voyage, car plus de 90 % des maladies liées au *P. falciparum* surviennent au cours de cette période.

ENCADRÉ 4.1 : Schémas chimioprophylactiques contre le paludisme selon la pharmacorésistance du médicament*Régions où les souches sont sensibles à la chloroquine*

Il s'agit de 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, d'Haïti, de la République dominicaine, de l'Amérique centrale au nord du canal de Panama, de régions du Mexique, de régions de l'Amérique du Sud, de l'Afrique du Nord, de régions du Moyen-Orient, ainsi que de la Chine occidentale et centrale. (Voir les recommandations propres à chaque pays à l'annexe I.)

Médicaments de choix : La chloroquine (Aralen^{MD}) 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^{MD}) est une option équivalente acceptable (11).

La chloroquine ou l'hydroxychloroquine doit être prise une fois par semaine, le traitement commençant une semaine avant l'arrivée dans la région en question (ou deux à trois semaines plus tôt pour évaluer la tolérance du voyageur), et se poursuivant pendant toute la durée du séjour et pendant quatre semaines après le départ de la région impaludée.

Médicaments de remplacement : Pour 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 régions impaludées où une résistance à la chloroquine a été confirmée, c'est-à-dire la majeure partie de l'Afrique subsaharienne, de l'Amérique du Sud, de l'Océanie et de l'Asie. (Voir les recommandations propres à chaque pays à l'annexe I.) Il est 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 des zones de résistance à la chloroquine et à la méfloquine (12–14) (voir la section suivante).

On dispose de données suffisantes sur les hôtes non immuns ou partiellement immuns de diverses régions pour conclure que l'atovaquone-proguanil, la doxycycline et la méfloquine ont une efficacité égale pour prévenir le paludisme chloroquinorésistant (2;4–8).

Médicaments de choix : Atovaquone-proguanil, doxycycline ou méfloquine (2;4–8;10).

L'atovaquone-proguanil doit être pris chaque jour, à partir de la journée précédant l'arrivée dans la région impaludée (ou de trois à quatre jours plus tôt pour évaluer la tolérance du voyageur au médicament), pendant toute la durée du séjour, et pendant une semaine après le départ de la région impaludée (15).

La doxycycline doit être prise chaque jour, en commençant une journée avant l'arrivée dans la région impaludée (ou de trois à quatre jours plus tôt pour tester la tolérance du voyageur au médicament), pendant toute la durée du séjour, et pendant quatre semaines après le départ de la région impaludée (4).

La méfloquine doit être prise une fois par semaine, en commençant une semaine avant l'arrivée dans la région impaludée (ou trois semaines plus tôt pour évaluer la tolérance du voyageur au médicament), pendant toute la durée du séjour, et pendant quatre semaines après le départ de la région impaludée (4).

Médicaments de remplacement : Si l'atovaquone-proguanil, la doxycycline et la méfloquine ne sont pas bien tolérés, la primaquine peut être envisagée. La primaquine doit être prise chaque jour, en commençant une journée avant l'arrivée dans la région impaludée (ou de trois à quatre jours plus tôt pour tester la tolérance du voyageur au médicament), pendant toute la durée du séjour, puis pendant sept jours après le départ de la région impaludée.

REMARQUE : La primaquine est CONTRE-INDIQUÉE en cas de déficit en G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase) et chez les femmes enceintes (voir les chapitres 5 et 8).

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 ont été signalés dans divers pays d'Asie et d'Afrique, et dans le bassin de l'Amazone. Toutefois, cela ne pose pas de véritable problème, sauf dans les régions rurales et boisées situées le long de la frontière thaïlandaise avec le Myanmar (Birmanie), le Cambodge (13;14) et le Laos, ainsi que dans le Sud du Vietnam (12;16). Peu de touristes visitent ces régions, mais ceux qui s'y rendent doivent prendre des mesures de protection individuelle rigoureuses (1).

Médicaments de choix : Atovaquone-proguanil ou doxycycline (voir le chapitre 8).

L'atovaquone-proguanil doit être pris chaque jour, en commençant au moins un jour avant l'arrivée dans la région impaludée (ou de trois à quatre jours plus tôt pour s'assurer que le voyageur tolère le médicament), pendant toute la durée du séjour, puis pendant une semaine après le départ de la région impaludée (15).

La doxycycline doit être prise chaque jour, en commençant au moins une journée avant l'arrivée dans la région impaludée (ou de trois à quatre jours plus tôt pour s'assurer que le voyageur tolère bien le médicament), pendant toute la durée du séjour, puis pendant quatre semaines après le départ de la région impaludée (4).

Médicaments de remplacement : À l'heure actuelle, il n'existe aucun médicament de remplacement efficace contre le paludisme dans ces régions.

REMARQUE : Il n'existe aucun médicament approuvé contre le paludisme recommandé pour les femmes enceintes ou les enfants pesant moins de 5 kg qui voyagent dans des régions de résistance à la méfloquine. L'atovaquone-proguanil (Malarone^{MD}) pourrait être envisagé après le premier trimestre chez les femmes enceintes qui doivent voyager dans des zones de résistance à la méfloquine (zones frontalières entre la Thaïlande et le Cambodge, et le Myanmar), mais seulement après une discussion sérieuse des bienfaits et des risques (voir les chapitres 5 et 8) (17;18).

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 survivre dans le foie et causer des rechutes cinq ans ou plus après l'arrêt de la chimioprophylaxie de routine (19;20). Bien qu'il soit considéré comme moins virulent que *P. falciparum*, *P. vivax* est quand même associé à une morbidité importante qui peut nécessiter des soins intensifs (21). Étant donné que la plupart des régions impaludées du monde (à l'exception d'Haïti et de la République dominicaine) abritent le parasite *P. vivax* ou *P. ovale*, les voyageurs qui se rendent dans ces régions s'exposent au paludisme de rechute. La prophylaxie finale par la primaquine est administrée une fois que le voyageur a quitté la zone impaludée, habituellement durant ou après la période de chimioprophylaxie qui suit le retour. La primaquine réduit le risque de rechute en agissant sur les formes persistantes (hypnozoïtes) de *P. vivax* et *P. ovale*, au stade hépatique.

Les données concernant le risque de rechute sont limitées. Selon une étude auprès de 725 Rangers de l'Armée américaine postés en Afghanistan, 38 (5,2 %) avaient contracté le paludisme à *P. vivax*, ce qui représente un taux d'attaque de 52,4 pour 1 000 soldats. Le diagnostic a été confirmé après une période médiane de 233 jours après le retour de la région impaludée (21). Le personnel militaire, les voyageurs qui sont partis pour longtemps 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* ou *P. ovale*. 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 (22).

La primaquine est contre-indiquée chez les femmes enceintes et les personnes qui présentent un déficit en G6PD (voir le chapitre 8 pour les contre-indications et les précautions à prendre).

DIFFÉRENCES D'APPROCHE DE LA CHIMIOPROPHYLAXIE DU PALUDISME

Le CCMTMV consulte toutes les principales sources d'information en matière de prévention du paludisme, notamment l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (23), les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (24) des États-Unis et le Health Protection Agency Advisory Committee on Malaria Prevention (ACMP) (25) du Royaume-Uni. Le CCMTMV examine également les recherches récentes ainsi que les données épidémiologiques nationales et internationales afin de proposer des lignes directrices et des recommandations adaptées au contexte canadien. Certains facteurs influencent les recommandations, par exemple l'homologation des médicaments, les habitudes de voyage propres aux Canadiens et l'épidémiologie du paludisme, ainsi que les valeurs et les préférences des voyageurs et des prestataires de soins de santé.

Certains pays (p. ex. les États-Unis) ont une tolérance aux risques de paludisme très faible face aux voyageurs qui reviennent au pays (24) et accordent donc une plus grande importance à la chimioprophylaxie. D'autres (la plupart des pays européens) mettent l'accent sur les effets indésirables potentiels des médicaments et sont donc moins susceptibles de recommander une chimioprophylaxie dans les zones à faibles risques. De plus, comme les recommandations propres à chaque région sont dynamiques, il existe certaines différences liées à l'âge des données épidémiologiques sur lesquelles les recommandations sont basées. Dans les présentes lignes directrices, le CCMTMV a tenté de trouver un équilibre entre la nécessité de protéger la population et les effets indésirables éventuels d'une chimioprophylaxie. Les recommandations du CCMTMV sont pour la plupart conformes avec le OMS (23) et au *Yellow Book: Health Information for International Travel* (24) des CDC des États-Unis, à quelques petites différences près.

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, ce qui est similaire à l'approche des CDC. 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 traitement de réserve d'urgence pour les voyageurs qui se rendent dans des régions éloignées, où il peut être impossible d'obtenir une assistance médicale dans les 24 heures (voir la section sur les traitements de réserve d'urgence pour de plus amples renseignements).

Les lignes directrices du CCMTMV diffèrent parfois de celles de l'OMS et de l'ACMP en ce qui concerne les recommandations liées aux médicaments. Dans les régions où les souches sont sensibles à la chloroquine, l'ACMP recommande le proguanil comme médicament de remplacement. Le proguanil seul n'est cependant pas offert au Canada et le CCMTMV, les CDC et l'OMS ne recommandent pas la prise de ce médicament. De plus, 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. Cependant, comme le CCMTMV est d'avis que l'association chloroquine-proguanil est beaucoup moins efficace que l'atovaquone-proguanil, la doxycycline ou la méfloquine (26;27), il ne recommande pas ce traitement.

Le traitement de réserve d'urgence pour les courts séjours à l'étranger est une solution incluse dans toutes les lignes directrices bien que dans celles du CCMTMV et des CDC, les critères d'emploi soient plus restrictifs. Le CCMTMV recommande l'autotraitement de réserve pour les voyageurs qui ne peuvent avoir de l'aide médicale dans les 24 heures. Dans les lignes directrices des CDC, les associations atovaquone/proguanil ou artéméther-luméfántrine sont recommandées pour cette utilisation, alors que le CCMTMV recommande un traitement de réserve par l'atovaquone/proguanil ou la quinine et la doxycycline, étant donné que l'association artéméther-luméfántrine n'est pas disponible au Canada. Cela dit, le CCMTMV ne recommande en aucun cas la méfloquine en raison de la forte probabilité de réactions indésirables graves avec de fortes doses. Pour de plus amples renseignements sur l'autotraitement, voir le chapitre 7.

ARRÊT DES MÉDICAMENTS ANTIPALUDÉENS

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 (11;28–30). Au cours de leur voyage, les gens peuvent rencontrer d'autres voyageurs ou prestataires de soins de santé qui leur suggèrent de changer leurs médicaments ou d'arrêter de les prendre. La plupart du temps, il est conseillé d'ignorer ou de remettre en question de tels conseils, car les médicaments employés dans d'autres régions du monde peuvent être moins efficaces, entraîner de graves effets indésirables et ne pas respecter les normes canadiennes; par conséquent, ils ne sont pas recommandés pour les voyageurs canadiens. Citons par exemple le proguanil seul (Paludrine^{MD}), la pyriméthamine (Daraprim^{MD}), les associations dapsonne-pyriméthamine (Maloprim^{MD}) et méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine (Fansimef^{MD}).

Cependant, lorsque les effets secondaires de l'agent prophylactique sont importants et que les conseils proviennent d'un prestataire de soins de santé (de préférence de celui qui a prescrit le médicament initial), il est raisonnable de changer le médicament. Idéalement, il s'agirait d'un médicament lui aussi recommandé dans les lignes directrices du CCMTMV. Il N'EST PAS recommandé d'arrêter complètement les traitements chimioprophylactiques.

ADMINISTRATION CONCOMITANTE 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 des vaccins. La doxycycline est un antibiotique et ne devrait jamais être administrée en même temps qu'un vaccin bactérien oral vivant atténué. Il a été démontré que la méfloquine et la chloroquine inhibaient *in vitro* le vaccin oral contre la typhoïde (31). 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 pas réduire la réponse immunitaire à ces vaccins (32). 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 (33). Aucune étude n'a encore été réalisée pour mesurer l'effet de l'administration concomitante d'antipaludéens et de vaccins oraux vivants contre la typhoïde et le choléra sur les manifestations cliniques de ces deux maladies. Puisque les données ne sont pas définitives, l'approche prudente sera de compléter la vaccination avec des vaccins oraux vivants contre la typhoïde ou le choléra au moins trois jours avant la première dose de médicament antipaludique (34–36). Les vaccins oraux inactivés par le formol ou la chaleur (tels que Dukoral^{MD}) ne contiennent pas de bactéries vivantes et peuvent donc être administrés en même temps que des antipaludéens.

L'emploi concomitant de chloroquine nuit à la réponse immunitaire au vaccin antirabique cultivé sur les cellules diploïdes humaines et administré par voie intradermique (37). Si ce vaccin est administré à 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 (ce qui n'est pas toujours possible).

Au cours de la discussion au sujet de la chimioprophylaxie :

- a) Dites aux voyageurs que le paludisme est une maladie potentiellement mortelle et que les médicaments entraînent rarement des effets indésirables graves s'ils sont bien choisis et employés correctement.
- b) Choisissez le médicament le moins susceptible d'exacerber un problème de santé ancien ou actuel.
- c) 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 schémas chimioprophylactiques de première intention recommandés sont considérés comme tout aussi efficaces contre le paludisme.
- d) Soulignez que le médicament devrait être pris selon les recommandations pour réduire au minimum les effets indésirables importants.
- e) Si le patient craint les effets indésirables d'un médicament, proposez-lui d'en faire l'essai avant son voyage.
- f) Discutez avec le patient de la possibilité de changer de médicament pendant son voyage s'il éprouve alors des effets indésirables graves.
- g) 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 les traitements à long terme qui sont actuellement recommandés pour les courts séjours à l'étranger comportent un risque additionnel d'effets indésirables graves.

TABLEAU 4.1 : Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves

RECOMMANDATIONS	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 (11).	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 (2;4-8;10).	A I
L'atovaquone-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 (4;15;38).	A I
La primaquine est recommandée pour la chimioprophylaxie du paludisme chez les voyageurs qui ne veulent pas ou ne peuvent pas prendre de l'atovaquone-proguanil, de la doxycycline ou de la méfloquine dans des régions de résistance à la chloroquine (5).	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 <i>Plasmodium vivax</i> ou à <i>Plasmodium ovale</i> (22).	B III
Le traitement de réserve par l'atovaquone-proguanil ou la quinine et la doxycycline est recommandé chez les voyageurs qui ne peuvent obtenir un diagnostic dans les 24 heures.	C III

La doxycycline est un antibiotique et ne devrait jamais être administrée en même temps qu'un vaccin oral vivant. L'administration de vaccins oraux vivants contre la typhoïde et le choléra doit être réalisée au moins trois jours avant la première dose de médicament antipaludique (34-36).	B III
L'emploi concomitant de chloroquine nuit à la réponse immunitaire au vaccin antirabique cultivé sur les cellules diploïdes humaines et administré par voie intradermique (37). 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

ABRÉVIATION : MFP, médecine fondée sur les preuves.

REMARQUE : On trouvera une description des catégories et de la qualité des preuves pour les recommandations à l'annexe IV.

RÉFÉRENCES

- (1) Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages. Déclaration relative aux mesures de protection individuelle pour prévenir les piqûres ou morsures d'arthropodes. Relevé des maladies transmissibles au Canada, vol. 38 (DCC-3), p. 1–18, 2012.
- (2) Sanchez JL, DeFraités RF, Sharp TW, Hanson RK. Mefloquine or doxycycline prophylaxis in US troops in Somalia. *Lancet* 1993 Apr 17;341(8851):1021–2.
- (3) Koren G, Matsui D, Bailey B. DEET-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women. *CMAJ* 2003 Aug 5;169(3):209–12.
- (4) 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 Jun 15;126(12):963–72.
- (5) 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 Jun;171(6):1569–75.
- (6) 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 Apr;60(4):521–5.
- (7) Shanks GD, Kremsner PG, Sukwa TY, Van Der Berg JD, Shapiro TA, Scott TR, et al. Atovaquone and proguanil hydrochloride for prophylaxis of malaria. *J Travel Med* 1999;SUPPL 6:S21-S27.
- (8) Shanks GD, Gordon DM, Klotz FW, Aleman GM, Oloo AJ, Sadie D, et al. Efficacy and safety of atovaquone/proguanil as suppressive prophylaxis for *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin Infect Dis* 1998 Sep;27(3):494–9.
- (9) Mali S, Kachur SP, Arguin PM. Malaria surveillance – United States, 2010. *MMWR Surveill Summ* 2012 Mar 2;61(2):1–17.
- (10) 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 Mar 7;351(9104):709–13.
- (11) Newman RD, Parise ME, Barber AM, Steketee RW. Malaria-related deaths among U.S. travelers, 1963–2001. *Ann Intern Med* 2004 Oct 5;141(7):547–55.
- (12) Arguin PM, Mali S. Malaria. In: Brunette GW, Kozarsky PE, Magill AJ, Shlim DR, Whatley AD, editors. *CDC Health Information for International Travel 2012*. New York: Oxford University Press; 2012. p. 223–43.
- (13) Wongsrichanalai C, Pickard AL, Wernsdorfer WH, Meshnick SR. Epidemiology of drug-resistant malaria. *Lancet Infect Dis* 2002 Apr;2(4):209–18.

- (14) Wongsrichanalai C, Sirichaisinthop J, Karwacki JJ, Congpuong K, Miller RS, Pang L, *et al.* Drug resistant malaria on the Thai-Myanmar and Thai-Cambodian borders. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001 Mar;32(1):41–9.
- (15) 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 Jun 15;38(12):1716–23.
- (16) Kozarsky PE, Arguin PM, Navin A. *Malaria. CDC health information for international travel, 2005–2006.* Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.
- (17) Stauffer WM, Kamat D, Magill AJ. Traveling with infants and children. Part IV: insect avoidance and malaria prevention. *J Travel Med* 2003 Jul;10(4):225–40.
- (18) Na-Bangchang K, Manyando C, Ruengweerayut R, Kioy D, Mulenga M, Miller GB, *et al.* 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 Sep;61(8):573–82.
- (19) Shwartz E, Parise M, Kozarsky P, Cetron M. Delayed onset of malaria – implications for chemoprophylaxis in travelers. *N Engl J Med* 2003 Oct 16;349(16):1510–6.
- (20) Baird JK. Chloroquine resistance in *Plasmodium vivax*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 Nov;48(11):4075–83.
- (21) Kotwal RS, Wenzel RB, Sterling RA, Porter WD, Jordan NN, Petruccioli BP. An outbreak of malaria in US Army Rangers returning from Afghanistan. *JAMA* 2005 Jan 12;293(2):212–6.
- (22) Hill DR, Baire 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.
- (23) Organisation mondiale de la Santé. *Voyages internationaux et santé.* 2012.
- (24) CDC Health Information for International Travel 2012. New York: Oxford University Press; 2012.
- (25) Bradley DJ, Bannister B. Guidelines for malaria prevention in travellers from the United Kingdom for 2003. *Commun Dis Public Health* 2003 Sep;6(3):180–99.
- (26) Lobel HO, Miani M, Eng T, Bernard KW, Hightower AW, Campbell CC. Long-term malaria prophylaxis with weekly mefloquine. *Lancet* 1993 Apr 3;341(8849):848–51.
- (27) 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 May 22;341(8856):1299–303.
- (28) Humar A, Sharma S, Zoutman D, Kain KC. Fatal falciparum malaria in Canadian travellers. *CMAJ* 1997 Apr 15;156(8):1165–7.
- (29) 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 Mar 6;164(5):654–9.
- (30) Centers for Disease Control and Prevention. Malaria deaths following inappropriate malaria chemoprophylaxis – United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001 Jul 20;50(28):597–9.
- (31) Horowitz H, Carbonaro CA. Inhibition of the *Salmonella typhi* oral vaccine strain, Ty21a, by mefloquine and chloroquine. *J Infect Dis* 1992 Dec;166(6):1462–4.
- (32) 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 Nov 15;35(10):1147–54.
- (33) 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 Apr;175(4):871–5.

- (34) Mefloquine (mefloquine hydrchloride tablets) Product Monograph. 2010.
- (35) Malarone Product Monograph. Mississauga: GlaxoSmithKline; 2012.
- (36) Aralen Product Monograph. 2008.
- (37) 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 Jan 30;314(5):280–4.
- (38) 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 Apr;76(4):655–8.

CHAPITRE 5 : PROBLÈMES LIÉS AU PALUDISME CHEZ CERTAINS HÔTES

5.1 PRÉVENTION CHEZ CERTAINS HÔTES – ENFANTS

PRÉVENTION DU PALUDISME CHEZ LES ENFANTS

Les fournisseurs de soins de santé doivent bien informer les voyageurs des risques qu'ils courent en se rendant avec de jeunes enfants dans des régions où sévit le paludisme à *Plasmodium falciparum*. La majorité des plus de 650 000 décès par an causés par le paludisme touche les enfants (1). Une étude a démontré que le paludisme était la cause la plus courante de maladie fébrile (35 %) chez les jeunes voyageurs qui reviennent au pays et le diagnostic unique le plus courant en général (8 %); cependant, ces résultats ne peuvent pas être généralisés à tous les enfants qui voyagent à l'étranger. La grande majorité des cas de paludisme à *P. falciparum* observés chez les enfants est due à des voyages en Afrique subsaharienne, la plupart des voyageurs visitant des amis et parents (2–4). Le paludisme touche aussi de façon disproportionnée les enfants. Parmi les Canadiens ayant reçu un diagnostic de paludisme ayant été déclaré à l'Agence de la santé publique du Canada entre 1998 et 2008, 23 % avaient 19 ans ou moins, tandis que seuls 8,7 % des voyageurs internationaux en 2011 faisaient partie de ce groupe d'âge (5). Du mois d'août 2001 au mois d'août 2012, 195 cas de paludisme grave ou avec complications ont été diagnostiqués et déclarés au Réseau canadien sur le paludisme. De ce nombre, 21,1 % étaient des enfants (< 18 ans) et 11,6 % avaient entre 0 et 4 ans (A. McCarthy et J. Geduld, comm. pers. 2012).

Parmi les 7 542 cas de paludisme signalés entre 2006 et 2010 aux Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis, 1 418 (18 %) étaient des enfants (< 18 ans) et 360 (4,8 %) avaient entre 0 et 4 ans (K. Cullen et P. Arguin, comm. pers. 2012; Domestic Response Unit, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases, CDC, États-Unis).

Le paludisme peut se manifester par des symptômes qui ne sont pas spécifiques et qui ressemblent à d'autres diagnostics courants chez l'enfant, ce qui peut retarder le diagnostic. Un paludisme grave ou avec complications, comme l'accès pernicieux à forme cérébrale, une anémie grave, un choc ou même la mort, peut se développer plus rapidement chez les enfants (6). Les données du Réseau canadien sur le paludisme de juin 2001 à septembre 2011 indiquent que 22 % des cas de paludisme avec complications nécessitant un traitement par quinine ou artésunate injectables concernaient des enfants, la plupart d'entre eux étant nés à l'étranger (61 %) (7).

La réduction du risque d'infection lors de voyages dans des régions impaludées est inévitable. Tous les enfants doivent être bien protégés contre les piqûres de moustiques (voir le chapitre 3) et suivre une chimioprophylaxie antipaludéenne (7;8). Les nourrissons ne reçoivent pas suffisamment de médicaments par le lait maternel pour être protégés. Des antipaludéens doivent leur être prescrits même si leur mère en prend déjà (9;10).

Il peut s'avérer difficile de s'assurer que les jeunes enfants prennent des antipaludéens en raison de l'absence de préparation pédiatrique et de leur goût désagréable. Les comprimés contre le paludisme peuvent être écrasés et mélangés avec du sirop de chocolat, de la confiture, des céréales, une banane ou une préparation pour masquer le goût. Prescrivez un nombre suffisant de comprimés, car il se pourrait que quelques doses soient vomies ou recrachées et donnez des directives claires

quant au moment où les doses que le patient n'a pas réussi à ingérer doivent être répétées. Les fournisseurs de soins de santé devraient envisager de demander l'aide de pharmacies préparant les produits. Elles peuvent couper au préalable les comprimés et/ou les écraser et insérer des portions dans des capsules pour un dosage plus précis et facile.

Des décès causés par une surdose accidentelle ont été signalés. Par conséquent, ces médicaments doivent être gardés hors de la portée des nourrissons et des enfants et conservés dans des contenants à l'épreuve des enfants (11).

Il convient de montrer aux familles qui voyageront à l'avenir comment ajuster la dose des médicaments afin de l'augmenter à mesure que le poids de l'enfant augmente.

CHIMIOPROPHYLAXIE DESTINÉE AUX ENFANTS

La chloroquine est l'agent prophylactique privilégié dans les régions où les souches de paludisme sont sensibles à la chloroquine (voir l'annexe I pour connaître les recommandations spécifiques relatives aux régions). Le sulfate de chloroquine (c.à.d. Nivaquine^{MD}) est largement utilisé sous la forme d'un sirop dans les régions impaludées et il est souvent plus facilement administré aux enfants que les comprimés. Cependant, il n'est pas disponible au Canada et les personnes qui achètent des produits à l'extérieur du Canada doivent prendre des précautions afin de minimiser le risque de médicaments contrefaits (voir « Prévention du paludisme chez les personnes qui voyagent ou séjournent longtemps à l'étranger »). Si des parents prévoient utiliser ce sirop, avisez-les du fait que la dose doit être déterminée avec prudence, selon le poids de l'enfant et qu'un risque de surdose existe.

La méfloquine est un des médicaments de choix dans les zones de chloroquinorésistance (voir l'annexe I pour connaître les recommandations spécifiques relatives aux régions). En revanche, il n'existe aucune étude qui porte 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 (11 lb), il faut néanmoins envisager d'en donner 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 (12). Les jeunes enfants sont moins nombreux à présenter des effets neuropsychiatriques importants après avoir reçu de la méfloquine (13), mais ils risquent davantage d'être pris de vomissements (14).

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 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 (15). Des essais cliniques de l'atovaquone/du proguanil pour traiter le paludisme chez les enfants qui pèsent 5 kg (11 lb) ou plus semblent indiquer que cette association peut être sûre chez les nourrissons de cette taille lorsqu'elle est requise (16). 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 1/2 comprimé pour enfants chez les enfants pesant de 5 à 8 kg (de 11 à 17 lb) et de 3/4 de comprimé pour enfants chez ceux de plus de 8 à 10 kg (de 17 à 22 lb) (16).

L'usage de la doxycycline comme médicament prophylactique a été étudié (17). Une dose quotidienne de 2 mg/kg (max. de 100 mg/j) peut être utilisée chez les enfants de 8 ans ou plus (9;18). Bien que la primaquine ne soit pas homologuée au Canada pour cette indication, elle peut être administrée aux enfants de 9 ans et plus qui ne peuvent pas prendre des agents prophylactiques de première intention (19). Comme il n'existe aucune limite d'âge lorsque la primaquine est employée pour une cure radicale de 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 glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) 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.

TABLEAU 5.1.1 : Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves

RECOMMANDATIONS	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 (9).	C III
Des mesures de protection individuelle efficaces pour protéger tous les enfants qui se rendent dans les régions impaludées doivent être utilisées (20).	A I
Pour les enfants qui voyagent ou séjournent dans des zones de chloroquinorésistance, la méfloquine, la doxycycline (≥ 8 ans) et l'atovaquone/le proguanil (≥ 5 kg) sont les médicaments de choix pour la chimioprophylaxie (12;15;17;21).	A I
La chimioprophylaxie à la primaquine peut convenir aux enfants qui ne peuvent prendre aucun des agents prophylactiques de première intention (19).	B II

ABRÉVIATION : MFP, médecine fondée sur les preuves.

REMARQUE : On trouvera une description des catégories et de la qualité des preuves pour les recommandations à l'annexe IV.

RÉFÉRENCES

- (1) Organisation mondiale de la Santé. Rapport 2011 sur le paludisme dans le monde.
- (2) Hagmann S, Neugebauer R, Schwartz E, Perret C, Castelli F, Barnett ED, et al. Illness in children after international travel: analysis from the GeoSentinel Surveillance Network. *Pediatrics* 2010 May;125(5):e1072–e1080.
- (3) Ladhani S, Aibara RJ, Riordan FA, Shingadia D. Imported malaria in children: a review of clinical studies. *Lancet Infect Dis* 2007 May;7(5):349–57.
- (4) Stager K, Legros F, Krause G, Low N, Bradley D, Desai M, et al. Imported malaria in children in industrialized countries, 1992–2002. *Emerg Infect Dis* 2009 Feb;15(2):185–91.
- (5) Statistics Canada. Characteristics of International Travelers: Custom Extraction. 2011.
- (6) Maitland K, Marsh K. Pathophysiology of severe malaria in children. *Acta Trop* 2004 Apr;90(2):131–40.
- (7) 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. 10th Conference of the International Society of Travel Medicine, [Abstract No. FC02.01]. 2007.
- (8) Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages. Déclaration relative aux mesures de protection individuelle pour prévenir les piqûres ou morsures d'arthropodes. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*. 2012;38 (ASC-3):1–18.
- (9) American Academy of Pediatrics. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th ed. Illinois: American Academy of Pediatrics; 2009.

- (10) Martindale. The Complete Drug Reference. 32nd Ed. ed. London: Pharmaceutical Press; 2008.
- (11) Smith ER, Klein-Schwartz W. Are 1–2 dangerous? Chloroquine and hydroxychloroquine exposure in toddlers. *J Emerg Med* 2005 May;28(4):437–43.
- (12) Centers for Disease Control and Prevention. Information for health care providers: preventing malaria in infants and children. 2006.
- (13) Luxemburger C, Price RN, Nosten F, Ter Kuile FO, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ. Mefloquine in infants and young children. *Ann Trop Paediatr* 1996 Dec;16(4):281–6.
- (14) Stauffer WM, Kamat D, Magill AJ. Traveling with infants and children. Part IV: insect avoidance and malaria prevention. *J Travel Med* 2003 Jul;10(4):225–40.
- (15) 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 Jun 15;38(12):1716–23.
- (16) 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 Feb;76(2):208–23.
- (17) Pang LW, Limsomwong N, Boudreau EF, Singharaj P. Doxycycline prophylaxis for falciparum malaria. *Lancet* 1987 May 23;1(8543):1161–4.
- (18) Rietveld AE. Special groups: pregnant women, infants, and young children. In: Schlagenhauf P, editor. *Traveller's medicine*. 315 ed. Hamilton: BC Decker Inc; 2001.
- (19) 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 Jun;171(6):1569–75.
- (20) Fradin MS, Day JF. Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites. *N Engl J Med* 2002 Jul 4;347(1):13–8.
- (21) 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 Oct 1;33(7):1015–21.

5.2 PRÉVENTION CHEZ CERTAINS HÔTES – GROSSESSE ET ALLAITEMENT

PRÉVENTION DU PALUDISME CHEZ LES FEMMES ENCEINTES ET PENDANT L'ALLAITEMENT

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 (1). 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 CO₂ et au fait qu'elles risquent davantage la nuit de quitter la protection assurée par la moustiquaire de lit en raison d'une pollakiurie accrue (2).

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. Si un voyage ne peut être évité, une attention spéciale devrait être portée. Les mesures de protection individuelle pour prévenir les piqûres de moustiques sont les mêmes pour les femmes enceintes que pour d'autres adultes. Il convient d'utiliser des insectifuges topiques et des moustiquaires de lit imprégnées d'insecticide (voir le chapitre 3) (3). En outre, une chimioprophylaxie efficace (lignes directrices indiquées ci-dessous) devrait être utilisée. Le lecteur est prié de consulter le chapitre *Déclaration relative à la voyageuse enceinte* du CCMTMV pour obtenir une description plus détaillée du paludisme concernant les voyageuses enceintes ou celles qui allaitent (4).

CHOISIR DES ANTIPALUDÉENS POUR LES VOYAGEUSES ENCEINTES ET POUR CERTAINES RÉGIONS OÙ LE PALUDISME EST PHARMACORÉSISTANT

DESTINATIONS OÙ LES SOUCHES SONT SENSIBLES À LA CHLOROQUINE

La chloroquine est sûre durant la grossesse et est le médicament de choix pour les voyageuses enceintes qui se rendent dans des destinations impaludées et sensibles à la chloroquine (voir l'annexe I).

DESTINATIONS OÙ LES SOUCHES SONT RÉSISTANTES À LA CHLOROQUINE

Atovaquone-proguanil : 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 administrée seule ou avec de l'artésunate, chez les 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 (4–6). 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.

Chloroquine-proguanil : Bien que la chloroquine et le proguanil soient tous les deux sûrs durant la grossesse, leur association est inefficace pour prévenir le paludisme résistant à la chloroquine et ne sont pas recommandés.

Doxycycline : La doxycycline est contre-indiquée pour la prophylaxie antipaludéenne 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.

Méfloquine : 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 (7), 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 le risque de malformations congénitales lorsqu'il est administré à des doses prophylactiques durant le deuxième et le troisième trimestre (7–9). 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 (10). Bien que cet usage ne semble pas problématique en début de grossesse, les données sont limitées en ce qui concerne la prise du médicament pendant le premier trimestre. Il n'y a pas lieu 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 (8;11). Par contre, les voyageuses très peu enclines à courir un risque peuvent décider d'éviter de devenir enceintes jusqu'à trois mois après l'arrêt d'un traitement par la méfloquine, étant donné la longue demi-vie de ce médicament (environ trois 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 (1).

Primaquine : La primaquine est contre-indiquée durant la grossesseⁱⁱⁱ, parce qu'on ne peut pas doser la G6PD chez le fœtus et le médicament peut être transmis par voie placentaire (12). Si un traitement radical ou une prophylaxie finale contre le paludisme à *P. vivax* est indiqué chez une femme enceinte, la chloroquine peut lui être administrée une fois par semaine jusqu'à l'accouchement; par la suite, on pourra lui prescrire de la primaquine.

TABLEAU 5.2.1 : Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves

RECOMMANDATIONS	CATÉGORIE MFP
Les femmes enceintes devraient éviter de voyager dans des régions de transmission intense du paludisme (1).	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 d'utiliser des insectifuges topiques et des moustiquaires imprégnées d'insecticide (3).	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 <i>P. falciparum</i> résistant à la chloroquine de la conception au premier trimestre (A II), de même que durant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse (A I) (7–9).	A II, A I

ⁱⁱⁱ Catégorie C des évaluations d'administration pendant la grossesse de la Food and Drug Administration des États-Unis (voir la [page Web sur la périnatologie](#) pour obtenir des détails concernant l'évaluation.)

Il n'existe actuellement aucun antipaludéen approuvé 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 ou Myanmar, voir l'annexe I), l'administration d'atovaquone/proguanil peut être envisagée après le premier trimestre après avoir bien soupesé les avantages et les risques (5;6).	B II
Bien qu'ils puissent être pris sans danger durant la grossesse, la chloroquine et le proguanil sont inadéquats en tant qu'antipaludéens et ne peuvent être recommandés dans les zones de chloroquinorésistance (13).	E I

ABRÉVIATION : MFP, médecine fondée sur les preuves.

REMARQUE : On trouvera une description des catégories et de la qualité des preuves pour les recommandations à l'annexe IV.

PROPHYLAXIE CHEZ LES FEMMES QUI ALLAIENT

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 G6PD 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 (14).

TABLEAU 5.2.2 : Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves

RECOMMANDATIONS	CATÉGORIE MFP
Les nourrissons qui courent un risque de paludisme et qui sont nourris au sein devraient recevoir leur propre traitement chimioprophylactique adapté (15).	A III
L'association atovaquone/proguanil devrait être évitée le plus possible chez une femme qui allaite un enfant de <5 kg (15).	C II
Des données limitées semblent indiquer que l'absorption de la doxycycline par 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 (14).	C III

ABRÉVIATION : MFP, médecine fondée sur les preuves.

REMARQUE : On trouvera une description des catégories et de la qualité des preuves pour les recommandations à l'annexe IV.

RÉFÉRENCES

- (1) Shulman CE, Dorman EK. Importance and prevention of malaria in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003 Jan;97(1):30–5.
- (2) Lindsay S, Ansell J, Selman C, Cox V, Hamilton K, Walraven G. Effect of pregnancy on exposure to malaria mosquitoes. *Lancet* 2000 Jun 3;355(9219):1972.
- (3) 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 Oct;65(4):285–9.
- (4) Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages. Déclaration relative à la voyageuse enceinte. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*. 2010;36:ACS–2.
- (5) Stauffer WM, Kamat D, Magill AJ. Traveling with infants and children. Part IV: insect avoidance and malaria prevention. *J Travel Med* 2003 Jul;10(4):225–40.
- (6) Na-Bangchang K, Manyando C, Ruengweerayut R, Kioy D, Mulenga M, Miller GB, et al. 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 Sep;61(8):573–82.
- (7) Nosten F, Vincenti M, Simpson J, Yei P, Thwai KL, de VA, et al. The effects of mefloquine treatment in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1999 Apr;28(4):808–15.
- (8) Balocco RB, Bonati M. Mefloquine prophylaxis against malaria for female travelers of childbearing age. *Lancet* 1992 Aug 1;340(8814):309–10.
- (9) Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L, Roberts JM, Khoromana CO, Heymann DL, et al. 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 Suppl):24–32.
- (10) Vanhauwere B, Maradit H, Kerr L. Post-marketing surveillance of prophylactic mefloquine (Lariam) use in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 1998 Jan;58(1):17–21.
- (11) Nosten F, ter KF, Maelankiri L, Chongsuphajaisiddhi T, Nopdonrattakoon L, Tangkitchot S, et al. Mefloquine prophylaxis prevents malaria during pregnancy: a double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 1994 Mar;169(3):595–603.
- (12) Rietveld AE. Special groups: pregnant women, infants, and young children. In: Schlagenhauf P, editor. *Traveller's medicine*. 315 ed. Hamilton: BC Decker Inc; 2001.
- (13) Hogg B, Clarke P, 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. *Lancet* 2000;356(9245):1888–94.
- (14) Ward RM, Bates BA, Benitz WE, Burchfield DJ. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108(3):776–89.
- (15) 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 Feb;76(2):208–23.

5.3 PRÉVENTION CHEZ CERTAINS HÔTES – PERSONNES EXPATRIÉS OU QUI SÉJOURNENT LONGTEMPS À L'ÉTRANGER

PRÉVENTION DU PALUDISME CHEZ LES PERSONNES EXPATRIÉES OU QUI SÉJOURNENT LONGTEMPS À L'ÉTRANGER

Les préoccupations particulières relatives à la prévention du paludisme chez les personnes qui voyagent longtemps (celles qui voyagent pendant plus d'un mois) et chez les personnes qui séjournent longtemps sont notamment les suivantes : innocuité des médicaments chimioprophylactiques et crainte d'effets toxiques dus à une utilisation prolongée de médicaments, coût du traitement à long terme, utilisation de médicaments achetés localement qui pourraient être contrefaits, conseils contradictoires concernant la chimioprophylaxie et l'autotraitement appropriés et non-observance de la chimioprophylaxie et des mesures de protection individuelle.

Les stratégies modernes de prévention du paludisme ont eu un effet positif marqué sur le risque de mortalité lié au paludisme chez les personnes qui résident longtemps à l'étranger. Le risque de mortalité pouvait atteindre 60 % chez les missionnaires en Afrique occidentale pendant le XX^e siècle (1). Cependant, l'établissement de recommandations fondées sur des preuves, qui s'adresseraient expressément aux personnes qui voyagent ou résident longtemps à l'étranger, est une tâche difficile, vu qu'il existe peu de publications médicales sur le sujet et étant donné que le risque varie en fonction de l'endroit, de la profession, du mode de vie et des activités (2). Le risque de paludisme lié à l'endroit ou le taux d'inoculation entomologique peuvent varier en fonction de la saison ainsi que du caractère rural, périurbain ou urbain de l'emplacement.

L'avis des fournisseurs de soins de santé peut entrer en concurrence avec l'opinion des voyageurs qui présumant que les événements indésirables associés à des médicaments qu'ils ont personnellement vécus sont représentatifs de ce qui pourrait arriver à tout un chacun (3). 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 autodiagnostic clinique (4) qui est renforcée par des résultats de laboratoire faussement positifs (5). Les médicaments de contrefaçon peuvent aussi entraîner une pharmacorésistance ou, de façon plus immédiate, des échecs de traitement. Il se peut alors que les utilisateurs généralisent l'échec de la réponse d'un médicament spécifique à tous les antipaludéens (6).

ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Une enquête menée auprès de plus de 2 700 membres d'un Corps des volontaires de la paix a permis de découvrir que 62 % ont signalé un ou plusieurs événements indésirables, 9 % ont déclaré des événements indésirables graves et 23 % ont changé de prophylaxie antipaludéenne en raison d'événements indésirables (7).

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. Le risque de rétinopathie chloroquinique exige un examen ophtalmologique au moins tous les deux ans pour les voyageurs qui prennent de la chloroquine pendant une longue période (8). Cependant, ce médicament est rarement indiqué, car la résistance à la chloroquine est très répandue. 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 et la minocycline associée sont aussi utilisés pendant de longues périodes pour d'autres indications (9).

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 (5). Par conséquent, il ne semble pas qu'une utilisation prolongée du médicament augmente les risques (10). Bien que l'on ne dispose que de peu de données sur l'utilisation prolongée de l'atovaquone/du proguanil, les composants individuels ont été utilisés pendant de longues périodes (8).

MÉTHODE ACTUELLE DE PRÉVENTION DU PALUDISME CHEZ LES EXPATRIÉS

Les études ont clairement montré que l'utilisation de la chimioprophylaxie antipaludéenne chez les expatriés est sous-optimale. Seuls 69 % des ménages expatriés au Nigéria ont été cherchés leur chimioprophylaxie à la pharmacie et parmi ceux-ci, 58 % n'ont pas respecté les recommandations, ce qui a donné lieu à un taux général de non-observance de 61 % (11). Une étude sur les expatriés vivants au Ghana occidental a permis de découvrir que la durée du séjour était inversement proportionnelle à l'observance d'une chimioprophylaxie antipaludéenne. Quatre-vingts pour cent des personnes qui étaient restées au Ghana occidental pendant trois mois ou moins suivaient une chimioprophylaxie antipaludéenne, tandis qu'aucun des travailleurs y étant restés depuis plus d'un an n'en suivait (12). Un examen des comportements liés à la santé chez les travailleurs expatriés pour le Comité international de la Croix-Rouge a indiqué une observance de 65 % de la chimioprophylaxie antipaludéenne recommandée (13). Enfin, une enquête menée auprès des travailleurs de la santé expatriés en Guinée équatoriale a montré que seuls 31 % respectaient le régime chimioprophylactique (14).

Les données recueillies auprès de troupes militaires laissent aussi supposer une mauvaise pratique d'observance de la chimioprophylaxie antipaludéenne. Sur les plus de 1 000 soldats français affectés à des missions en Afrique subsaharienne, seuls 61 % ont déclaré suivre leur chimioprophylaxie (15). Un rapport plus récent a démontré que seuls 45 % suivaient une prophylaxie antipaludéenne parmi les 575 soldats français postés en Côte d'Ivoire (16). Ces pourcentages se comparent à ceux obtenus dans une enquête anonyme effectuée après le déploiement de Rangers de l'Armée américaine revenant d'Afghanistan, où les taux d'observance autodéclarés étaient de 52 % pour la chimioprophylaxie hebdomadaire, 41 % pour la chimioprophylaxie finale (post déploiement), 31 % pour la chimioprophylaxie tant hebdomadaire que finale. Dans ce groupe, les taux étaient de 82 % pour le traitement des uniformes à la perméthrine et de 29 % pour l'application d'insectifuge (17).

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 devraient être très similaires à celles qui s'appliquent dans le cas d'un court séjour, mais le coût limitera probablement l'utilisation de médicaments plus chers tels que l'association atovaquone/proguanil. Cependant, étant donné que peu de personnes qui voyagent longtemps ont tendance à suivre une chimioprophylaxie antipaludéenne, les conseils offerts avant le départ et concernant les précautions à prendre à l'égard du paludisme doivent aussi comprendre une description des symptômes du paludisme, mettre l'accent sur le besoin d'un diagnostic et d'un traitement précoces, inclure une discussion concernant le besoin d'élaborer un plan pour accéder à des soins médicaux adaptés en cas de maladie, des conseils précis concernant les mesures de protection individuelle (voir le chapitre 3), l'utilisation d'un traitement de réserve d'urgence (autotraitement) dans le cas échéant, et la possibilité de médicaments antipaludéens de contrefaçon achetés localement (10).

On dispose de peu de données sur l'incidence du paludisme dans le cas des longs séjours à l'étranger et sur l'efficacité et la tolérabilité des régimes actuellement recommandés. Les études effectuées 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 (5;18–20). Une meilleure compréhension des voyageurs à l'égard du paludisme semble comporter des avantages sur le plan de l'observance thérapeutique : un programme de prévention du paludisme destiné aux expatriés non immuns travaillant dans des régions impaludées a permis d'accroître les connaissances concernant le paludisme et d'améliorer les pratiques, y compris une meilleure observance de la chimioprophylaxie (19). Un autre programme qui comportait entre autres de l'information sur les lignes directrices canadiennes, les mesures de protection individuelle ainsi que l'autotraitement lorsque des tests de diagnostic rapide autoadministrés étaient positifs a été instauré pour une cohorte d'expatriés au Ghana au sein de laquelle l'incidence du paludisme variait de 1/50 à 1/25 par mois entre 1993 et 1999 (de 2 à 4 %). Selon les données de surveillance ultérieures, l'incidence mensuelle du paludisme a diminué, passant de 4/1 000 en 2000 à 1,7/1 000 en 2002 (de 0,4 à 0,17 %) (K. Gamble, donnée non publiée).

MOUSTIQUAIRES DE LIT IMPRÉGNÉES D'INSECTICIDE

Le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) recommande que toutes les personnes qui voyagent dans des régions impaludées utilisent des moustiquaires imprégnées d'un insecticide dans le cadre de leurs mesures de protection individuelle (voir le chapitre 3). Pour la plupart des voyageurs, des **moustiquaires de lit imprégnées d'un insecticide** offrent une protection suffisamment durable. Cependant, les personnes qui séjournent longtemps à l'étranger sont confrontées à d'autres défis : l'insecticide imprégné dans la plupart des moustiquaires commence à perdre son effet après 6 mois. Par conséquent, lorsque des voyages dans une région impaludée sont fréquents et/ou devraient durer au moins six mois, les moustiquaires traitées de façon habituelle ne sont pas appropriées et des moustiquaires imprégnées d'un insecticide durable seraient préférables (21). **À l'heure actuelle, il n'existe pas d'homologation de moustiquaires imprégnées d'un insecticide** durable, ni de politique particulière permettant leur vente au Canada pour une utilisation à l'étranger. En outre, la perméthrine liquide (un insecticide utilisé pour traiter les moustiquaires) n'est pas vendue au Canada. Cependant, les moustiquaires imprégnées d'insecticide peuvent être obtenues auprès de certaines cliniques santé-voyage canadiennes et d'autres fournisseurs nationaux et internationaux (21).

Les voyageurs qui séjournent longtemps à l'étranger doivent connaître les changements climatiques saisonniers qui ont une incidence sur le risque de paludisme et la perte d'effet des moustiquaires imprégnées d'insecticide. Cela signifie qu'au début de la saison des pluies, il faut de nouveau imprégner les moustiquaires de cet insecticide.

TESTS DE DIAGNOSTIC RAPIDE (TDR)

Si aucune formation appropriée du personnel de laboratoire n'est offerte, il se peut que ces tests ne soient pas plus utiles chez les personnes qui voyagent ou séjournent longtemps à l'étranger que chez l'ensemble des voyageurs (22;23) (voir le chapitre 6 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 autotraitement. Il faut user de prudence parce qu'il existe peu de données provenant d'études contrôlées sur l'utilisation des TDR dans les populations d'expatriés ou de voyageurs qui séjournent longtemps à l'étranger. L'évaluation d'un programme de prévention du paludisme pour les expatriés dans les régions impaludées, qui comprenait des TDR et un

traitement de réserve, a révélé que 15 % des participants éprouvaient des difficultés à effectuer des TDR et que 22 % avaient recours à un traitement de réserve, malgré l'obtention d'un TDR négatif (24).

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'Asie et de l'Afrique (25–27). On a constaté que le tiers à la moitié des comprimés d'artésunate en Asie du Sud-Est ne contenaient aucun ingrédient actif (25). Un grand nombre d'expatriés achètent leurs antipaludéens en vente libre et ne sont pas en mesure d'évaluer l'authenticité de ces médicaments. Malheureusement, la simple recommandation d'acheter des médicaments de marque déposée peut ne pas être suffisante (25–27).

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 prophylactiques et de médicaments pour l'autotraitement de réserve du paludisme dans des pharmacies locales (25–27). 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. Le Coartem^{MD} (artéméter-luméfantrine) n'est pas encore homologué au Canada, mais est recommandé par l'Organisation mondiale de la Santé comme traitement de première intention contre le paludisme à *P. falciparum* en Afrique. Si ce médicament est recommandé aux personnes qui voyagent ou séjournent longtemps à l'étranger, il devrait être acheté dans les pays (p. ex. Europe ou États-Unis) où une contrefaçon est peu probable (28). Bien que la prophylaxie par l'atovaquone/le proguanil soit trop coûteuse pour la majorité des personnes qui voyagent ou séjournent longtemps à l'étranger, celles-ci pourraient choisir d'acheter une ou deux cures d'autotraitement qu'elles conserveraient dans leur trousse médicale (29).

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).

TABLEAU 5.3.1 : Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves

RECOMMANDATIONS	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 (30).	B III
Il est raisonnable d'apprendre aux voyageurs qui partent pour une longue période à se servir des tests de diagnostic rapide (23;30).	C III
Il est important que les voyageurs qui séjournent 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 (25–27).	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 <i>P. vivax</i> (17;28;30).	A I

ABRÉVIATION : MFP, médecine fondée sur les preuves; TDR, test de diagnostic rapide.

REMARQUE : On trouvera une description des catégories et de la qualité des preuves pour les recommandations à l'annexe IV.

RÉFÉRENCES

- (1) Frame JD, Lange WR, Frankenfield DL. Mortality trends of American missionaries in Africa, 1945–1985. *Am J Trop Med Hyg* 1992 Jun;46(6):686–90.
- (2) Toovey S, Moerman F, van GA. Special infectious disease risks of expatriates and long-term travelers in tropical countries. Part I: malaria. *J Travel Med* 2007 Jan;14(1):42–9.
- (3) 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.
- (4) Adera T, Wolfe MS, Guire-Rugh 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 Mar;52(3):207–12.
- (5) Lobel HO, Varma JK, Miani M, Green M, Todd GD, Grady K, et al. Monitoring for mefloquine-resistant *Plasmodium falciparum* in Africa: implications for travelers' health. *Am J Trop Med Hyg* 1998 Jul;59(1):129–32.
- (6) Onwujekwe O, Kaur H, Dike N, Shu E, Uzochukwu B, Hanson K, et al. Quality of anti-malarial drugs provided by public and private healthcare providers in south-east Nigeria. *Malar J* 2009;8:22.
- (7) Korhonen C, Peterson K, Bruder C, Jung P. Self-reported adverse events associated with antimalarial chemoprophylaxis in peace corps volunteers. *Am J Prev Med* 2007 Sep;33(3):194–9.
- (8) 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 Nov 8;327(7423):1078.
- (9) Knobloch J. Long-term malaria prophylaxis for travelers. *J Travel Med* 2004 Nov;11(6):374–8.
- (10) Schlagenhauf P, Petersen E. Malaria chemoprophylaxis: strategies for risk groups. *Clin Microbiol Rev* 2008 Jul;21(3):466–72.
- (11) Berg J, Visser LG. Expatriate chemoprophylaxis use and compliance: past, present and future from an occupational health perspective. *J Travel Med* 2007 Sep;14(5):357–8.
- (12) Hamer DH, Ruffing R, Callahan MV, Lyons SH, Abdullah AS. Knowledge and use of measures to reduce health risks by corporate expatriate employees in western Ghana. *J Travel Med* 2008 Jul;15(4):237–42.
- (13) Dahlgren AL, Deroo L, Avril J, Bise G, Loutan L. Health risks and risk-taking behaviors among International Committee of the Red Cross (ICRC) expatriates returning from humanitarian missions. *J Travel Med* 2009 Nov;16(6):382–90.
- (14) Neuberger A, Klement E, Reyes CM, Stamler A. A cohort study of risk factors for malaria among healthcare workers in equatorial Guinea: stay away from the ground floor. *J Travel Med* 2010 Sep;17(5):339–45.
- (15) Machault V, Orlandi-Pradines E, Michel R, Pages F, Texier G, Pradines B, et al. Remote sensing and malaria risk for military personnel in Africa. *J Travel Med* 2008 Jul;15(4):216–20.
- (16) Mayet A, Lacassagne D, Juzan N, Chaudier B, Haus-Cheymol R, Berger F, et al. Malaria outbreak among French army troops returning from the Ivory Coast. *J Travel Med* 2010 Sep;17(5):353–5.
- (17) Kotwal RS, Wenzel RB, Sterling RA, Porter WD, Jordan NN, Petruccioli BP. An outbreak of malaria in US Army Rangers returning from Afghanistan. *JAMA* 2005 Jan 12;293(2):212–6.
- (18) 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 Jan 16;265(3):361–4.
- (19) Lobel HO, Miani M, Eng T, Bernard KW, Hightower AW, Campbell CC. Long-term malaria prophylaxis with weekly mefloquine. *Lancet* 1993 Apr 3;341(8849):848–51.

- (20) 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 Jun 15;126(12):963–72.
- (21) Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages. Déclaration relative aux mesures de protection individuelle pour prévenir les piqûres ou morsures d'arthropodes. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*. 2012;38 (ASC-3):1–18.
- (22) Schlagenhauf P, Steffen R, Tschopp A, Van Damme P, Mittelholzer ML, Leuenberger H, et al. Behavioural aspects of travellers in their use of malaria presumptive treatment. *Bull World Health Organ* 1995;73(2):215–21.
- (23) 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 May;93(3):268–72.
- (24) Roukens AH, Berg J, Barbey A, Visser LG. Performance of self-diagnosis and standby treatment of malaria in international oilfield service employees in the field. *Malar J* 2008;7:128.
- (25) 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 Dec;9(12):1241–6.
- (26) Newton P, Proux S, Green M, Smithuis F, Rozendaal J, Prakongpan S, et al. Fake artesunate in southeast Asia. *Lancet* 2001 Jun 16;357(9272):1948–50.
- (27) 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 Apr;2(4):e100.
- (28) Organisation mondiale de la Santé. Directives pour le traitement du paludisme. Deuxième édition 2010.
- (29) Bryan JP. Cost considerations of malaria chemoprophylaxis including use of primaquine for primary or terminal chemoprophylaxis. *Am J Trop Med Hyg* 2006 Sep;75(3):416–20.
- (30) Chen LH, Wilson ME, Schlagenhauf P. Prevention of malaria in long-term travelers. *JAMA* 2006 Nov 8;296(18):2234–44.

5.4 PRÉVENTION CHEZ CERTAINS HÔTES – VOYAGEURS SOUFFRANT DE COMORBIDITÉS

La prévention, le diagnostic et la prise en charge du paludisme chez les voyageurs ayant des problèmes médicaux sous-jacents présentent un certain nombre de difficultés. Des interactions délétères entre le paludisme et les problèmes médicaux sous-jacents peuvent entraîner une plus grande sensibilité au paludisme et une gravité accrue de ce dernier, ou encore un accroissement du risque de complications du problème médical sous-jacent en question. Les interactions médicamenteuses avec les médicaments à usage chronique doivent être prises en compte lorsque l'on prescrit une chimioprophylaxie ou un traitement antipaludéen. Certains problèmes médicaux sous-jacents peuvent être aggravés par un ou plusieurs antipaludéens, voire en proscrire totalement l'usage.

La possibilité d'interaction médicamenteuse indésirable doit toujours être prise en compte lorsque l'on recommande une chimioprophylaxie antipaludéenne. Une vérification de l'interaction médicamenteuse doit être entreprise systématiquement, à moins que l'innocuité des médicaments du voyageur soit connue avec l'antipaludéen proposé.

HÔTES IMMUNODÉPRIMÉS

i. VIH/sida : Des interactions importantes et complexes ont lieu entre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et *P. falciparum*. Le paludisme aigu stimule la réplication du VIH-1, entraînant une

charge virale accrue pouvant accélérer la progression de la maladie (1;2) et augmenter le risque de transmission. L'infection du VIH dégrade les réponses immunitaires contre le paludisme et accroît l'incidence et la gravité de cette maladie (2;3). L'infection du VIH peut accroître le risque d'échec du traitement antipaludéen (4), le risque augmentant à mesure que la numération des lymphocytes CD4 chute (5–7). Les femmes co-infectées par le VIH et le paludisme présentent un risque accru de transmission du VIH de la mère à l'enfant et de paludisme congénital (8–10).

Le potentiel d'interactions médicamenteuses entre les antipaludéens et les antirétroviraux doit être pris en compte dès lors qu'une prophylaxie ou un traitement antipaludéen sont prescrits à une personne infectée au VIH sous traitement antirétroviral. Les inhibiteurs de la protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse peuvent interagir avec les antipaludéens, causant une toxicité ou une réduction de l'efficacité des dits médicaments (11). Le tableau 1 résume les interactions médicamenteuses générales entre les antirétroviraux et les antipaludéens. Malgré le peu de renseignements disponibles, il est recommandé de passer en revue les interactions médicamenteuses particulières dès que des antipaludéens sont prescrits à un voyageur sous traitement antirétroviral.

TABEAU 5.4.1 : Interactions médicamenteuses générales entre les antirétroviraux et les antipaludéens (11)

	RÉSUMÉ DES INTERACTIONS
Chloroquine	Aucune interaction importante documentée. Ritonavir : Augmentation potentielle des niveaux de chloroquine.
Méfloquine	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) : Peuvent réduire les niveaux de méfloquine. Inhibiteurs de la protéase : Réduction possible des niveaux de méfloquine ou d'inhibiteurs de la protéase.
Doxycycline	Aucune interaction avec les INNTI ou les inhibiteurs de la protéase. ddI : Éviter l'utilisation avec des comprimés/suspensions orales (Capsules Videx EC ^{MD} : aucune interaction).
Atovaquone/proguanil	Zidovudine (AZT) : Niveaux d'AZT accrus, rajustement systématique de la dose inutile. INNTI et inhibiteurs de la protéase : Éviter l'administration simultanée en raison du risque de niveaux d'atovaquone sous-thérapeutiques.

En plus d'évaluer les interactions médicamenteuses, il convient également de tenir compte du risque de chevauchement des profils d'effets indésirables (11). Il est recommandé de consulter un expert de la médecine tropicale ou des voyages en plus du spécialiste du VIH du voyageur.

ii. Asplénie : L'asplénie augmente le risque, l'ampleur et la durée de la parasitémie, même chez les personnes partiellement immunisées dans les pays impaludés (12); des cas de paludismes graves et mortels ont été rapportés chez des voyageurs souffrant d'asplénie (13). Un auto-traitement de réserve doit être envisagé *en plus* des mesures prophylactiques si des régions isolées sont visitées ou si l'accès aux soins est limité (se reporter au chapitre 5.3, y compris la section relative au traitement de réserve d'urgence). La fièvre chez une personne asplénique peut représenter un paludisme ou une infection à un organisme bactérien encapsulé, c'est pourquoi un traitement antibactérien de réserve doit également être envisagé/fourni (14). Étant donné le risque de sepsie bactérienne après une splénectomie, l'utilisation de doxycycline pour la prophylaxie antipaludéenne peut être préférée à d'autres options en raison de son action antibactérienne (15).

iii. Autres problèmes d'immunosuppression : Les renseignements sont limités concernant l'évolution naturelle du paludisme chez les personnes souffrant d'autres problèmes d'immunosuppression ou sous traitements immunosuppresseurs, comme des agents biologiques. La gravité et la mortalité du paludisme peuvent être accrues et, par conséquent, les voyageurs immunodéprimés doivent faire l'objet d'une attention supplémentaire en vue d'obtenir une observance optimale des mesures de protection individuelle contre l'exposition aux arthropodes et de la chimioprophylaxie antipaludéenne. Le potentiel d'interactions médicamenteuses indésirables doit être pris en compte au moment de la prescription d'agents chimioprophylactiques antipaludéens chez les voyageurs utilisant des traitements immunosuppresseurs. Les principales interactions entre les médicaments antipaludéens et antirejet sont énumérées au tableau 2. La collaboration entre les spécialistes des greffes et les prescripteurs de la médecine de voyage ainsi que, dans certains cas, l'essai avant le voyage avec un suivi des concentrations de médicaments, peuvent s'avérer bénéfiques pour optimiser la chimioprophylaxie antipaludéenne chez ces patients.

TABLEAU 5.4.2 : Interactions potentielles entre les médicaments antirejet et les antipaludéens

ANTIPALUDÉEN	MÉDICAMENT ANTIREJET	EFFET POTENTIEL
Chloroquine	Tacrolimus Cyclosporine	Allongement de l'intervalle QT Augmentation des concentrations de cyclosporine
Méfloquine	Cyclosporine Tacrolimus	Allongement de l'intervalle QT Allongement de l'intervalle QT
Doxycycline	Mycophénolate	Baisse des concentrations de mycophénolate
Atovaquone	Aucune interaction rapportée à ce jour	

AUTRES MALADIES

i. Cardiovasculaire : Il n'a pas été confirmé que la méfloquine était liée à l'arythmie lorsqu'elle était utilisée à titre de prophylaxie dans une petite étude de recherche (16), même si une conduction auriculoventriculaire aberrante a été signalée dans une étude de cas (17). Il a été signalé que la méfloquine, la doxycycline et le proguanil potentialisaient la warfarine, entraînant une coagulation anormale et parfois des hémorragies (16;18–21). Si ces médicaments sont utilisés (y compris le proguanil en tant que composé de la Malarone^{MD}), un essai de traitement médicamenteux doit être effectué plusieurs semaines avant le voyage et des tests en série du Rapport international normalisé (RIN) doivent être menés pour permettre un rajustement de la dose d'anticoagulant avant et après le voyage.

ii. Troubles neurologiques :

Les troubles épileptiques peuvent être exacerbés par la chloroquine et la méfloquine, d'autres agents doivent donc être utilisés. Il n'existe aucune preuve que la convulsion fébrile chez l'enfant présente une contre-indication pour ces médicaments. Une utilisation simultanée des médicaments anticonvulsifs qui induisent des enzymes microsomaux hépatiques (p. ex. barbituriques, phénytoïne, carbamazépine) peut réduire les taux sériques et la demi-vie de la doxycycline, et peut nécessiter un rajustement de la dose (21) (se reporter au chapitre 8).

Myasthénie grave : Les infections aiguës, y compris le paludisme, peuvent déclencher une exacerbation de la myasthénie grave; par conséquent, il convient d'insister sur la prévention du paludisme par l'intermédiaire de l'observance de la chimioprophylaxie et de l'utilisation efficace des mesures de protection individuelle contre les insectes. La chloroquine, la méfloquine et la doxycycline ont toutes été associées à une aggravation des symptômes de myasthénie et doivent être évitées, même si la doxycycline s'est avérée moins souvent associée à une aggravation des symptômes de myasthénie que la chloroquine et la méfloquine. Un essai du traitement avant le voyage peut être envisagé chez les patients stables, et particulièrement chez ceux ne souffrant que de symptômes ophtalmologiques. Même si l'association atovaquone/proguanil n'a pas été associée à une aggravation des symptômes de myasthénie, il a été signalé que la monothérapie au proguanil aggravait les symptômes (22) et un essai du traitement avant le voyage serait prudent. Le proguanil et la doxycycline ont l'avantage d'une courte demi-vie par rapport aux autres choix prophylactiques, limitant par conséquent la durée des symptômes aggravés par rapport aux agents d'action prolongée. La primaquine n'a pas été associée à des symptômes de myasthénie; par conséquent, elle peut représenter une option pour la prophylaxie contre l'infection à *P. falciparum* (après avoir éliminé tout déficit en G6PD) chez les voyageurs souffrant de myasthénie qui ne peuvent tolérer la doxycycline et l'atovaquone/proguanil.

Si un épisode de paludisme aigu a lieu, les options de traitement peuvent être limitées et il peut s'avérer difficile de déterminer si une détérioration des symptômes de myasthénie est liée aux effets du paludisme ou du traitement antipaludéen. Il a été signalé que la quinine provoquait un syndrome myasthéniforme (23) et une détérioration chez les patients souffrant de myasthénie (24). Il n'a pas été signalé que les dérivés de luméfantine et d'artémisinine déclenchaient ou aggravait les symptômes de myasthénie, mais aucune utilisation de ces agents chez des patients atteints de myasthénie n'a été rapportée. Au vu des risques de décompensation grave avec déficience respiratoire, les voyageurs atteints de myasthénie grave active devraient éviter de voyager dans des régions où l'accès rapide à des soins tertiaires pourrait être difficile et devraient s'assurer de disposer d'une assurance d'évacuation sanitaire appropriée.

iii. Troubles psychiatriques : Des effets neuropsychiatriques indésirables liés à la dose sont bien connus avec la méfloquine et, à un degré moindre, avec la chloroquine (25;26). Les facteurs prédisposants pour de possibles effets neuropsychiatriques indésirables graves comprennent : le genre féminin, un indice de masse corporelle faible, les antécédents de réactions neuropsychiatriques indésirables en lien avec la méfloquine et les antécédents de diagnostics psychiatriques importants (27). Bien que le lien entre la méfloquine et de graves réactions mentales n'ait pas été clairement établi, la méfloquine ne devrait pas être prescrite aux voyageurs avant d'avoir mené une évaluation approfondie des antécédents de dépression, de troubles anxieux généralisés ou de psychose (28;29). Aucune donnée ne démontre que le trouble déficitaire de l'attention accroît le risque d'effets neuropsychiatriques indésirables; cependant, il est prudent de s'assurer qu'aucun des troubles psychiatriques susmentionnés ne coexiste (30).

iv. 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 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 tropicale ou en médecine des voyages. Le tableau 3 souligne les éléments à prendre en compte en matière d'antipaludéens pour les personnes souffrant de troubles hépatiques ou rénaux.

TABLEAU 5.4.3 : Éléments à prendre en compte en matière d'antipaludéens pour les personnes souffrant de troubles hépatiques ou rénaux (31–35)

	TROUBLE RÉNAL	TROUBLE HÉPATIQUE	RECOMMANDATIONS
Chloroquine	95 % éliminée dans l'urine	Métabolisme hépatique partiel	Prudence dans l'utilisation en cas d'insuffisance hépatique (ajustement de dose éventuellement requis) et en présence d'une utilisation simultanée d'agents hépatotoxiques. Prudence dans l'utilisation en cas d'insuffisance rénale (ajustement de dose éventuellement requis).
Méfloquine	9 % éliminée sous forme inchangée dans l'urine	Métabolisée dans le foie (CYP 3A4) et excrétée principalement dans la bile et les excréments.	Prudence dans l'utilisation en cas d'insuffisance hépatique. Aucun ajustement de dose requis en cas d'insuffisance rénale ou de dialyse.
Doxycycline	30 à 50 % excrétée sous forme inchangée, ne s'accumule pas en cas d'insuffisance rénale	Métabolisme hépatique partiel (un allongement de la demi-vie peut se produire en cas d'insuffisance hépatique importante).	Aucun ajustement de dose en cas d'insuffisance rénale ou de dialyse. Un ajustement de dose peut être requis en cas de trouble hépatique. À éviter en cas d'insuffisance hépatique grave.
Proguanil	< 40 % éliminé sous forme inchangée dans l'urine	Métabolisme hépatique partiel du proguanil (CYP 2C19). Métabolites éliminés dans l'urine	Aucun changement de dose pour les insuffisances rénales légères à modérées. Contre-indiqué si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL /min en raison d'une accumulation potentielle du médicament.
Atovaquone	Minimale	> 90 % éliminée sous forme inchangée dans les excréments	Aucun changement pour les insuffisances hépatiques légères à modérées. Aucune étude chez les patients atteints d'insuffisances hépatiques graves (utiliser avec prudence).

v. Troubles divers :

Psoriasis : Il s'est avéré que les antipaludéens, et plus particulièrement la chloroquine et l'hydroxychloroquine, déclenchaient des crises aiguës de psoriasis; cependant, il n'existe aucun consensus sur le fait que ce trouble constitue une contre-indication pour l'utilisation de ces antipaludéens (36;37). Au moment de recommander une chimioprophylaxie antipaludéenne en présence de psoriasis, la chloroquine devrait en général être évitée au profit d'un autre antipaludéen. Les preuves sont insuffisantes pour considérer le psoriasis comme une contre-indication absolue concernant l'utilisation de la chloroquine; cependant, si la chloroquine est choisie, il faut informer les voyageurs concernés des risques éventuels d'exacerbation. Le risque d'exacerbation du psoriasis avec l'utilisation de la méfloquine, de l'atovaquone/proguanil et de la doxycycline n'est pas attesté d'après la documentation actuelle.

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) : Même si le déficit en G6PD peut conférer un certain niveau de résistance à l'infection au paludisme, ce n'est pas un absolu et une prévention du paludisme efficace demeure essentielle. L'utilisation de la primaquine est contre-indiquée en cas de déficit en G6PD en raison du risque élevé d'hémolyse, qui peut s'avérer mortelle. La chloroquine est également contre-indiquée par le fabricant en cas de déficit en G6PD, même si une hémolyse importante est peu probable à des doses prophylactiques. L'hémolyse ne représente pas une préoccupation pour l'utilisation d'autres antipaludéens lorsque ces derniers sont utilisés à des doses prophylactiques.

Porphyrie : À l'exception de l'atovaquone/proguanil, toutes les chimioprophylaxies antipaludéennes de première ligne sont considérées comme possiblement porphyrinogène; il faut les utiliser avec prudence et seulement si aucune autre solution plus sûre n'existe. L'association atovaquone/proguanil est considérée comme « probablement non porphyrinogène » et peut être utilisée sans précautions particulières (38). Les preuves relatives à l'innocuité de la doxycycline en cas de porphyrie sont contradictoires (38).

TABLEAU 5.4.4 : Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves

RECOMMANDATIONS	CATÉGORIE MFP
Avant leur voyage, 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 (39).	B III
Avant de prescrire des antipaludéens à des personnes atteintes de problèmes de santé chroniques, y compris les personnes infectées par le VIH, il convient d'examiner soigneusement les interactions médicamenteuses potentielles et les chevauchements de toxicités (12).	A I
Les personnes infectées par le VIH qui sont enceintes ou qui souffrent d'une immunosuppression avancée doivent être incitées à choisir des régions où le paludisme n'est pas endémique ou à différer leur voyage jusqu'à la fin de leur grossesse ou jusqu'à la restauration de leur fonction immunitaire.	BIII
Un traitement de réserve antipaludéen doit être fourni aux voyageurs aspléniques qui peuvent subir des retards lorsqu'il s'agit d'avoir accès à des soins appropriés en cas de maladie fébrile.	AII
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 (18–21).	AII
La chloroquine et la méfloquine doivent être évitées en présence de troubles épileptiques chroniques.	EII
La chloroquine et la méfloquine doivent être évitées chez les voyageurs souffrant de myasthénie grave.	EIII
Les antécédents en matière de santé mentale doivent être soigneusement passés en revue avant de recommander l'utilisation de méfloquine pour s'assurer de l'absence de troubles psychotiques, dépressifs ou anxieux (28).	AI
Les voyageurs atteints de psoriasis doivent être informés du risque potentiel d'exacerbation du psoriasis avec une chimioprophylaxie antipaludéenne.	BIII
La méfloquine, la doxycycline et l'association atovaquone/proguanil doivent être privilégiées à la chloroquine chez les patients souffrant d'un psoriasis sous-jacent.	BIII
La primaquine ne doit pas être utilisée en tant que chimioprophylaxie en présence de déficit en G6PD.	EII
L'association atovaquone/proguanil peut être le premier choix en tant que prophylaxie antipaludéenne en présence de porphyrie.	BIII

ABRÉVIATION : MFP, médecine fondée sur les preuves. VIH, Virus de l'immunodéficience humaine, G6PD, glucose-6-phosphate déshydrogénase.

REMARQUE : On trouvera une description des catégories et de la qualité des preuves pour les recommandations à l'annexe IV.

RÉFÉRENCES

- (1) 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 Jan 15;365(9455):233–40.
- (2) 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 Dec 8;314(5805):1603–6.
- (3) Patnaik P, Jere CS, Miller WC, Hoffman IF, Wirima J, Pendame R, et al. Effects of HIV-1 serostatus, HIV-1 RNA concentration, and CD4 cell count on the incidence of malaria infection in a cohort of adults in rural Malawi. *The Journal of infectious diseases* 2005;192(6):984–91.
- (4) Kanya MR, Gasasira AF, Yeka A, Bakyaite 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 Jan 1;193(1):9–15.
- (5) Shah SN, Smith EE, Obonyo CO, Kain KC, Bloland PB, Slutsker L, et al. HIV immunosuppression and antimalarial efficacy: sulfadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated malaria in HIV-infected adults in Siaya, Kenya. *J Infect Dis* 2006 Dec 1;194(11):1519–28.
- (6) Birku Y, Mekonnen E, Bjorkman A, Wolday D. Delayed clearance of *Plasmodium falciparum* in patients with human immunodeficiency virus co-infection treated with artemisinin. *Ethiop Med J* 2002 Apr;40 Suppl 1:17–26.
- (7) Van Geertruyden JP, Mulenga M, Mwananyanda L, Chalwe V, Moerman F, Chilengi R, et al. HIV-1 immune suppression and antimalarial treatment outcome in Zambian adults with uncomplicated malaria. *J Infect Dis* 2006 Oct 1;194(7):917–25.
- (8) Brahmabhatt 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 Nov 21;17(17):2539–41.
- (9) Ladner J, Leroy V, Simonon A, Karita E, Bogaerts J, De Clercq A, et al. HIV infection, malaria, and pregnancy: a prospective cohort study in Kigali, Rwanda. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2002;66(1):56–60.
- (10) Perrault SD, Hajek J, Zhong K, Owino SO, Sichangi M, Smith G, et al. Human immunodeficiency virus co-infection increases placental parasite density and transplacental malaria transmission in Western Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 2009 Jan;80(1):119–25.
- (11) Khoo S, Back D, Winstanley P. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. *AIDS* 2005 Jul 1;19(10):995–1005.
- (12) 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 Nov;99(11):861–7.
- (13) 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 Sep;71(3):290–3.
- (14) Baker H. The influence of chloroquine and related drugs on psoriasis and keratoderma blenorrhagicum. *Br J Dermatol* 1966;78:161–6.
- (15) Davidson RN, Wall RA. Prevention and management of infections in patients without a spleen. *Clin Microbiol Infect* 2001 Dec;7(12):657–60.
- (16) Touze JE, Heno P, Fourcade L, Deharo JC, Thomas G, Gohan S, et al. The effects of antimalarial drugs on ventricular repolarization. *Am J Trop Med Hyg* 2002;67(1):54–60.
- (17) Richter J, Burbach G, Hellgren U, Dengler A, Bienzle U. Aberrant atrioventricular conduction triggered by antimalarial prophylaxis with mefloquine. *Lancet* 1997 Jan 11;349(9045):101–2.

- (18) Westfall LK, Mintzer DL, Wisner TH. Potentiation of warfarin by tetracycline. *Am J Hosp Pharm* 1980 Dec;37(12):1620, 1625.
- (19) Armstrong G, Bed MF, Scahill S. Warfarin potentiated by proguanil. *BMJ* 1991;303:789.
- (20) Loeffler I. Mefloquine and anticoagulant interaction. *J Travel Med* 2003 May;10(3):194-5.
- (21) Doxycycline: Cautions (Drug Interactions). 2007. Report No.: 10-4-0007.
- (22) Fischer PR, Walker E. Myasthenia and malaria medicines. *J Travel Med* 2002 Sep;9(5):267-8.
- (23) Karbwang J, Tin T, Rimchala W, Sukontason K, Namsiripongpun V, Thanavibul A, et al. Comparison of artemether and quinine in the treatment of severe falciparum malaria in south-east Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995 Nov;89(6):668-71.
- (24) Bateman DN, Dyson EH. Quinine toxicity. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev* 1986;5(4):215-33.
- (25) Barrett PJ, Emmins PD, Clarke PD, Bradley DJ. Comparison of adverse events associated with use of mefloquine and combination of chloroquine and proguanil as antimalarial prophylaxis: postal and telephone survey of travellers. *BMJ* 1996 Aug 31;313(7056):525-8.
- (26) Akhtar S, Mukherjee S. Chloroquine induced mania. *Int J Psychiatry Med* 1993;23(4):349-56.
- (27) van Riemsdijk MM, Sturkenboom MC, Ditters JM, Tulen JH, Ligthelm RJ, Overbosch D, et al. Low body mass index is associated with an increased risk of neuropsychiatric adverse events and concentration impairment in women on mefloquine. *Br J Clin Pharmacol* 2004 Apr;57(4):506-12.
- (28) Schlagenhauf P. Mefloquine for malaria chemoprophylaxis 1992-1998: a review. *J Travel Med* 1999 Jun;6(2):122-33.
- (29) Schlagenhauf P, Adamcova M, Regep L, Schaerer MT, Rhein HG. The position of mefloquine as a 21st century malaria chemoprophylaxis. *Malar J* 2010;9(357):1-15.
- (30) Stauffer WM, Kamat D, Magill AJ. Traveling with infants and children. Part IV: insect avoidance and malaria prevention. *J Travel Med* 2003 Jul;10(4):225-40.
- (31) Amet S, Zimmer-Rapuch S, Launay-Vacher V, Janus N, Deray G. Malaria prophylaxis in patients with renal impairment: a review. *Drug Saf* 2013;36(2):83-91.
- (32) Monographie de produit Malarone. Mississauga. GlaxoSmithKline. 2012.
- (33) Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycyclines. *J Antimicrob Chemother* 2006 Aug;58(2):256-65.
- (34) Monographie de produit plaquenil (sulfate d'hydroxychloroquine). Sanofi. 2012.
- (35) Mefloquine (mefloquine hydrchloride tablets) Product Monograph. 20100 May 27.
- (36) Kuflik EG. Effect of antimalarial drugs on psoriasis. *Cutis* 1980 Aug;26(2):153-5.
- (37) Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* 2007 Nov;25(6):606-15.
- (38) The Drug Database for Acute Porphyria. 2012 April 16 [cited 2012 Apr 4]; Available from: www.drugs-porphyria.org/monograph.php?id=4079
- (39) Arguin PM, Mali S. Malaria. In: Brunette G.W., Kozarsky PE, Magill AJ, Shlim D.R., Whatley A.D., editors. *CDC Health Information for International Travel 2012*. New York: Oxford University Press; 2012. p. 223-43.

5.5 PRÉVENTION CHEZ CERTAINS HÔTES – MIGRANTS ET PERSONNES VISITANT DES AMIS ET PARENTS

MIGRANTS

Le risque de paludisme existe pour les migrants après leur arrivée au Canada et qui proviennent d'un pays impaludé. Bien qu'il se peut que certains réfugiés reçoivent un traitement préventif contre le paludisme dans les camps de réfugiés, avant leur départ, ce type de traitement n'est aucunement universel. La plupart des cas de paludisme se développeront dans les trois mois suivant la dernière exposition, mais un risque résiduel peut perdurer pendant un an ou plus, les rechutes les plus longues signalées apparaissant des décennies plus tard. De ce fait, le diagnostic de paludisme doit être envisagé pour les migrants nouvellement arrivés au Canada au moins 12 mois après leur arrivée.

Des lignes directrices cliniques récentes publiées au Canada comprennent des chapitres sur le paludisme touchant les migrants (1;2). Dans l'ensemble, il n'existe pas de données sur le nombre de cas de paludisme des migrants diagnostiqués au Canada. Cependant, on dispose de données limitées concernant des cas graves de paludisme déclarés au Réseau canadien sur le paludisme. Entre 2001 et 2012, dans un peu moins de 20 % de tous les cas de formes graves de paludisme au Canada, l'immigration était signalée comme la raison des déplacements et 65,7 % de ces cas concernaient des personnes âgées de moins de 18 ans (A. McCarthy et J. Geduld, comm. pers., Domestic Response Unit, Malaria Branch – Division of Parasitic Diseases, Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis, 2012).

VISITE À DES AMIS ET À DES PARENTS

Selon le Recensement de 2007, près de 20 % de la population canadienne est composée de personnes qui ne sont pas nées au Canada (3) et un grand nombre d'entre elles font partie de familles dont les dernières générations sont arrivées au Canada. Étant donné la facilité d'effectuer des voyages internationaux, un nombre accru de voyageurs peuvent retourner dans leur pays d'origine et le font afin de rendre visite à des amis et leurs parents. Les personnes qui rendent visite à leurs amis et parents (VAF) sont un groupe unique possédant des caractéristiques et des comportements distincts et qui courent le risque de contracter une maladie en voyageant. Le paludisme représente un risque particulier pour les personnes VAF, certaines études laissant supposer qu'elles sont exposées à un risque de contracter le paludisme qui est 4,5 fois plus élevé par rapport aux touristes (4). Les personnes VAF constituent habituellement une proportion importante (de 21 à 68 %) des cas de paludisme importé dans divers pays (5). Le Canada ne dispose pas de données sur le nombre total de cas observés de personnes VAF. Cependant, celles-ci représentent environ 25,1 % des cas de formes graves de paludisme de 2001 à 2012 et 8,8 % (4 des 45 cas) concernaient des personnes âgées de moins de 18 ans (A. McCarthy et J. Geduld, comm. pers. 2012).

Aux États-Unis, 2 483 cas de paludisme déclarés au Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis entre 2006 et 2010 concernaient des personnes VAF, ce qui représente 32,9 % de tous les cas. Parmi ces voyageurs, 15,8 % étaient âgés de 18 ans et moins (K. Cullen et P. Arguin, comm. pers. 2012). Au cours de la même période, 8,1 % (n = 616) de tous les cas de paludisme déclarés au CDC étaient des immigrants ou des réfugiés et 45 % d'entre eux avaient 18 ans ou moins.

Les caractéristiques de la destination de voyage, le voyageur, les croyances et les comportements en matière de santé des voyageurs augmentent les risques des personnes VAF de contracter le paludisme (5). Les personnes rendant visite à des amis et parents ont tendance à partir vers des destinations qui ne sont pas touristiques : elles vont souvent dans des endroits ruraux où le risque de transmission du paludisme (et d'autres maladies tropicales) est plus élevé que dans les centres urbains (6). Le plus souvent, l'hébergement se fait chez des membres de la famille locale plutôt que dans des hôtels climatisés et munis de bonnes moustiquaires (6). Les personnes rendant visite à des amis et parents ont tendance à être plus jeunes, voyagent souvent avec leurs enfants nés au Canada et restent dans leur pays d'origine pendant une période plus longue que les touristes qui s'y rendent (6). Parfois, les plans de voyage sont faits à la dernière minute, en raison de situations urgentes, telles qu'un retour au pays pour rendre visite à un membre de la famille malade ou pour assister aux funérailles (6). Ces personnes ont aussi moins tendance à rechercher des conseils sanitaires préventifs à l'intention des voyageurs (7-9), y compris la chimioprophylaxie antipaludéenne et des mesures de protection individuelle (5;7), ou de s'y conformer, probablement en raison de contraintes financières ou de temps, d'idées fausses sur l'immunité contre le paludisme et du fait de s'en rapporter aux avis de membres de la famille ou de fournisseurs locaux une fois qu'elles sont arrivées à leur destination (6;10-13). Pour ces raisons, le risque de contracter le paludisme chez les personnes VAF peut parfois être proche de celui des résidents locaux. Par contre, le risque de maladie grave est plus élevé en raison de la perte d'immunité partielle après avoir vécu à l'étranger (6).

TABLEAU 5.5.1: Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves

RECOMMANDATIONS	CATÉGORIE MFP
Test de dépistage du paludisme chez les migrants ayant une fièvre inexplicquée depuis au moins 12 mois, après leur arrivée au Canada.	C III
Envisager un dépistage du paludisme chez les voyageurs asymptomatiques nouvellement arrivés et qui proviennent de zones endémiques élevées et le traitement des cas qui présentent une parasitémie (hormis la présence de gamétocytes seulement) dans les frottis sanguins.	C III
Demander aux migrants provenant de pays impaludés quels sont leurs projets de voyage. Cela peut donner l'occasion d'offrir des conseils de prévention concernant le paludisme (6).	C III
Aviser les Canadiens VAF et qui voyagent dans des pays impaludés du risque de paludisme, y compris la perte de l'immunité partielle liée au fait de vivre à l'étranger et du risque accru de maladie grave chez les enfants et les femmes enceintes (6).	C III
Prodiguer des conseils aux Canadiens qui rendent visite à des amis et parents et qui voyagent dans des pays impaludés concernant les mesures de protection individuelle (répulsifs, moustiquaires de lit, choix de comportement) et la chimioprophylaxie (6).	C III
Discuter de l'abordabilité de la chimioprophylaxie pour les Canadiens VAF et qui voyagent dans des pays impaludés, en tenant compte du coût au moment d'évaluer les différents choix (6).	C III

ABRÉVIATION : MFP, médecine fondée sur les preuves. VAF, visite à leurs amis et parents.

REMARQUE : On trouvera une description des catégories et de la qualité des preuves pour les recommandations à l'annexe IV.

RÉFÉRENCES

- (1) Pottie K, Greenaway C, Feightner J, Welch V, Swinkels H, Rashid M, et al. Evidence-based clinical guidelines for immigrants and refugees. *CMAJ* 2011 Sep 6;183(12):E824-E925.
- (2) McCarthy AE, Varghese S, Duggan A, Campbell G, Pottie K, Kuhn S. Appendix 9: Malaria: evidence review for newly arriving immigrants and refugees. *CMAJ* 2011.
- (3) Statistique Canada. Population selon le statut d'immigrant et la période d'immigration, 2006. Pour Canada toutes les régions métropolitaines de recensement et agglomérations de recensement. Immigration et citoyenneté – Faits saillants en tableaux, Recensement de 2006. Ottawa.; 2012. N°. au catalogue: 97-557-XWF2006007.
- (4) Leder K, Tong S, Weld L, Kain KC, Wilder-Smith A, von SF, et al. Illness in travelers visiting friends and relatives: a review of the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis* 2006 Nov 1;43(9):1185–93.
- (5) Pavli A, Maltezou HC. Malaria and travellers visiting friends and relatives. *Travel Med Infect Dis* 2010 May;8(3):161–8.
- (6) Bacaner N, Stauffer B, Boulware DR, Walker PF, Keystone JS. Travel medicine considerations for North American immigrants visiting friends and relatives. *JAMA* 2004 Jun 16;291(23):2856–64.
- (7) dos Santos CC, Anvar A, Keystone JS, Kain KC. Survey of use of malaria prevention measures by Canadians visiting India. *CMAJ* 1999 Jan 26;160(2):195–200.
- (8) Van HK, Van DP, Castelli F, Zuckerman J, Nothdurft H, Dahlgren AL, et al. Knowledge, attitudes and practices in travel-related infectious diseases: the European airport survey. *J Travel Med* 2004 Jan;11(1):3–8.
- (9) Hagmann S, Neugebauer R, Schwartz E, Perret C, Castelli F, Barnett ED, et al. Illness in children after international travel: analysis from the GeoSentinel Surveillance Network. *Pediatrics* 2010 May;125(5):e1072-e1080.
- (10) Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Information for international travel 2012. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2012.
- (11) Angell SY, Behrens RH. Risk assessment and disease prevention in travelers visiting friends and relatives. *Infect Dis Clin North Am* 2005 Mar;19(1):49–65.
- (12) Campbell H. Imported malaria in the UK: advice given by general practitioners to British residents travelling to malaria endemic areas. *J R Coll Gen Pract* 1987 Feb;37(295):70–2.
- (13) McCarthy M. Should visits to relatives carry a health warning? *Lancet* 2001 Mar 17;357(9259):862.

CHAPITRE 6 : DIAGNOSTIC DU PALUDISME

Le paludisme à *Plasmodium 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 ne 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* (1). Une évaluation clinique, même effectuée par des experts, peut ne pas confirmer ou écarter de façon fiable un diagnostic de paludisme (2). La plupart des cas de paludisme à *P. falciparum* se déclarent 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, par exemple *P. ovale* et *P. vivax*, peuvent se manifester jusqu'à plusieurs années après l'exposition.

La vaste majorité des cas de paludisme liés aux voyages diagnostiqués dans des pays où le paludisme n'est pas endémique se déclarent plusieurs mois après le retour des voyageurs d'une région impaludée (3). Cependant, certains cas, y compris les cas de *P. falciparum*, se déclareront après une période plus longue, parfois six mois ou plus après l'exposition. Le CCMTMV recommande donc que les voyageurs qui tombent malades et ont une fièvre inexplicquée dans l'année suivant leur retour (qu'une prophylaxie antipaludéenne ait été prescrite ou non, ou suivie ou non) consultent immédiatement un médecin et l'informent de leurs antécédents de voyage. Il faut être particulièrement attentif aux fièvres qui se déclarent dans les trois mois suivant le retour d'un voyage, car plus de 90 % des maladies liées au paludisme à *P. falciparum* surviennent au cours de cette période.

Les fournisseurs de soins de santé devraient partager ces informations avec les voyageurs lors de l'évaluation effectuée avant un voyage et les médecins devraient inclure un recueil des antécédents de voyage dans l'évaluation des patients qui présentent une fièvre.

MICROSCOPIE

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 (4), alors que le diagnostic dans des pays à faible revenu est souvent entravé par des problèmes liés à la qualité du microscope ou des colorations ainsi qu'à la supervision et au contrôle de qualité dans le laboratoire (5). Par exemple, le diagnostic de paludisme établi après l'analyse de frottis sanguins dans des cliniques locales en Afrique subsaharienne n'a pu être confirmé que chez 25 % des cas diagnostiqués parmi des membres du Peace Corps Américain (6).

Si l'on soupçonne qu'un cas est atteint de paludisme, un laboratoire canadien devrait être en mesure de confirmer la présence du parasite et, dans la plupart des cas, de déterminer l'espèce en cause, moins de 1 à 2 heures après la réception d'un échantillon sanguin (5). Dans de rares cas, lorsque la parasitémie est faible, un frottis initial peut être faussement négatif. Cela oblige alors 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 (7).

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, elle permet également la surveillance du traitement des infections à *P. falciparum*.

TESTS DE DIAGNOSTIC RAPIDE (TDR)

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 (8). Santé Canada a homologué divers tests de diagnostic rapide qui peuvent être utilisés au Canada et passés en revue dans la *Liste des instruments médicaux homologués*. 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 (9).

Les TDR 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* (PfHRP-2) ou des enzymes de la voie glycolytique du parasite, par exemple lactate déshydrogénase spécifique du parasite (pLDH) ou l'aldolase de *Plasmodium* (également appelé antigène pan spécifique du paludisme). Les tests basés sur le lactate déshydrogénase permettent de détecter toutes les espèces de plasmodies ou peuvent être spécifiques au *P. falciparum* ou *P. vivax*. Les tests basés sur l'aldolase sont pan-spécifiques et ne font pas la distinction entre les types de paludisme.

L'Organisation mondiale de la Santé énumère 96 tests différents qui peuvent être classés en sept types différents (10). 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* (10;11). Des études récentes ont révélé que *P. knowlesi* possède une PfHRP-2 et une pLDH. Par conséquent, les tests déclarent faussement la présence de *P. falciparum* ou de *P. vivax* (12;13).

Même si certains TDR 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 avérée sous optimale. Des proportions importantes de voyageurs sont incapables de terminer le protocole du test ou de l'interpréter correctement (14;15) les résultats et les taux de résultats faussement négatifs sont inacceptables (16). 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) (8).

En général, les TDR sont le plus efficaces pour détecter le *P. falciparum*. Les taux de sensibilité variant entre 88 % et 100 % et les taux de spécificité entre 92 % et 95 % (17). Une méta-analyse récente a déterminé que les TDR basés sur la PfHRP-2 avaient un taux de sensibilité plus élevé, mais un taux de spécificité plus faible dans le cadre de l'évaluation de *P. falciparum* dans les régions très endémiques par rapport à ceux basés sur la pLDH (95 % et 95,2 % par rapport à 93,2 % et 98,5 %) (10). Une méta-analyse précédente des TDR chez les voyageurs qui reviennent au pays a montré que les tests basés sur la PfHRP-2 étaient plus précis que ceux basés sur la pLDH (8). 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 (18). 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) (14).

Les TDR ne sont pas des outils recommandés pour évaluer la réponse au traitement antipaludique. La PfHRP-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 (18). 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 PfHRP-2.

Les TDR ont l'avantage d'être simples à utiliser, ils ne requièrent aucun équipement et peuvent être effectués par des employés de laboratoire qui n'ont pas reçu de formation sur la détection microscopique des plasmodies. 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'autoanticorps, tels que le facteur rhumatoïde, les anticorps hétérophiles et les anticorps anti-souris peut donner des résultats faussement positifs dans certaines trousse de détection. La probabilité d'un faux positif en présence du facteur rhumatoïde varie selon l'anticorps testé. Les patients qui présentent une forte parasitémie signalent 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 (8;19).

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 (17). Une variation géographique dans les colorations de *P. falciparum* peut également influencer sur la sensibilité des tests (20).

AMPLIFICATION PAR LA POLYMÉRASE

Bien qu'elle ne soit pas pratique pour le traitement immédiat du patient parce qu'elle est rarement disponible, l'amplification par la polymérase (PCR) est de plus en plus reconnue comme l'étalon de référence à cause de sa grande sensibilité et de sa grande spécificité pour identifier l'espèce (voir le tableau 6.1). 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 proche (21–23).

TABLEAU 6.1 : Comparaison des tests pour le diagnostic du paludisme

	SEUIL APPROXIMATIF DE DENSITÉ PARASITAIRE PAR µL (%)	IDENTIFICATION DE L'ESPÈCE	ACCESSIBILITÉ	DÉTECTION DE LA RÉSISTANCE
Microscopie – gouttes épaisses	50 (0,001)	Modérée	Limitée	Non
Microscopie – étalements minces	> 100 (0,002)	Bonne	Limitée	Non
TDR	> 100 (0,002)	+/- (limitée)	Bonne	Non
PCR	5 (0,0001)	Bonne	Mauvaise	Oui

ABRÉVIATIONS : PCR, amplification par la polymérase; TDR, test de diagnostic rapide.

TABLEAU 6.2 : Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves

RECOMMANDATIONS	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 (24-27).	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 inexplicquée), à tout moment, pendant leur voyage et au cours de la première année suivant leur retour au pays. Les voyageurs devraient toujours indiquer à leur fournisseur de soins de santé les pays qu'ils ont visités (27).	A III
On devrait soupçonner le paludisme chez tout patient qui revient d'une région impaludée et qui présente ou a présenté une fièvre (2).	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, 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 (8).	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 (28).	B III
Avant de déclarer les frottis négatifs pour le paludisme, une personne ayant de l'expérience dans l'analyse des frottis devrait examiner un étalement mince au microscope avec de l'huile à immersion pendant 15 à 20 minutes (200 à 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) (29;30).	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 (28;29).	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 (27).	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 <i>P. falciparum</i> (31;32).	A II
Les TDR ne devraient pas être utilisés pour évaluer la réponse au traitement (33;34).	E II
Les tests de diagnostic rapide ne devraient pas être systématiquement recommandés dans le cas des voyageurs (14;27;35).	D II

ABRÉVIATIONS : MFP, recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves; PCR, amplification par la polymérase; TDR, test de diagnostic rapide.

REMARQUE : On trouvera une description des catégories et de la qualité des preuves pour les recommandations à l'annexe IV.

RÉFÉRENCES

- (1) Svenson JE, MacLean JD, Gyorkos TW, Keystone J. Imported malaria. Clinical presentation and examination of symptomatic travelers. *Arch Intern Med* 1995 Apr 24;155(8):861–8.
- (2) Svenson JE, Gyorkos TW, MacLean JD, . Diagnosis of malaria in the febrile traveler. *Am J Trop Med Hyg* 1995;53(5):518–21.
- (3) Mali S, Kachur SP, Arguin PM. Malaria surveillance--United States, 2010. *MMWR Surveill Summ* 2012 Mar 2;61(2):1–17.
- (4) Kain KC, Harrington MA, Tennyson S, Keystone JS. Imported malaria: prospective analysis of problems in diagnosis and management. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1998;27(1):142–9.
- (5) 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 Nov 20;329(7476):1212.
- (6) Lobel HO, Varma JK, Miani M, Green M, Todd GD, Grady K, et al. Monitoring for mefloquine-resistant *Plasmodium falciparum* in Africa: implications for travelers' health. *Am J Trop Med Hyg* 1998 Jul;59(1):129–32.
- (7) Strickland GT. *Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases*. 8 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.
- (8) Marx A, Pewsner D, Egger M, Nuesch R, Bucher HC, Genton B, et al. Meta-analysis: accuracy of rapid tests for malaria in travelers returning from endemic areas. *Ann Intern Med* 2005 May 17;142(10):836–46.
- (9) Bell D, Wongsrichanalai C, Barnwell JW. Ensuring quality and access for malaria diagnosis: how can it be achieved? *Nat Rev Microbiol* 2006 Sep;4(9 Suppl):S7–20.
- (10) Abba K, Deeks JJ, Olliaro P, Naing CM, Jackson SM, Takwoingi Y, et al. Rapid diagnostic tests for diagnosing uncomplicated *P. falciparum* malaria in endemic countries. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2011;(7):CD008122.
- (11) 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 returning travelers. *Am J Trop Med Hyg* 2003;69(6):589–92.
- (12) McCutchan TF, Piper RC, Makler MT. Use of malaria rapid diagnostic test to identify *Plasmodium knowlesi* infection. *Emerging Infectious Diseases* 2008;14(11):1750–2.
- (13) Kawai S, Hirai M, Haruki K, Tanabe K, Chigusa Y. Cross-reactivity in rapid diagnostic tests between human malaria and zoonotic simian malaria parasite *Plasmodium knowlesi* infections. *Parasitol Int* 2009;58(3):300–2.

- (14) Jelinek T, Amsler L, Grobusch MP, Nothdurft HD. Self-use of rapid tests for malaria diagnosis by tourists. *Lancet* 1999 Nov 6;354(9190):1609.
- (15) 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 Nov;63(5-6):295-7.
- (16) 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 Jun;4(6):442-7.
- (17) 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 Aug;59(8):862-6.
- (18) 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* mono-infection. *J Clin Microbiol* 2004 Sep;42(9):4237-41.
- (19) Jelinek T, Grobusch MP, Schwenke S, Steidl S, von SF, Nothdurft HD, et al. Sensitivity and specificity of dipstick tests for rapid diagnosis of malaria in nonimmune travelers. *J Clin Microbiol* 1999 Mar;37(3):721-3.
- (20) Lee N, Baker J, Andrews KT, Gatton ML, Bell D, Cheng Q, et al. 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 Aug;44(8):2773-8.
- (21) 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2006;42(5):622-7.
- (22) Hawkes M, Kain KC. Advances in malaria diagnosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007 Jun;5(3):485-95.
- (23) Farcas GA, Zhong KJY, Mazzulli T, Kain KC. Evaluation of the RealArt Malaria LC real-time PCR assay for malaria diagnosis. *Journal of clinical microbiology* 2004;42(2):636-8.
- (24) Legros F, Bouchaud O, Ancelle T, Arnaud A, Cojean S, Le Gras J, et al. Risk factors for imported fatal *Plasmodium falciparum* malaria, France, 1996-2003. *Emerg Infect Dis* 2007 Jun;13(6):883-8.
- (25) Bruneel R, 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 Mar 1;167(5):684-9.
- (26) 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 May 25;332(21):1399-404.
- (27) Kain KC, Harrington MA, Tennyson S, Keystone JS. Imported malaria: prospective analysis of problems in diagnosis and management. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1998;27(1):142-9.
- (28) Lalloo DG, Shingadia D, Pasvol G, Chiodini PL, Whitty CJ, Beeching NJ, et al. UK malaria treatment guidelines. *J Infect* 2007 Feb;54(2):111-21.
- (29) Yu B. Examination of blood smears for malaria parasites. Laboratories Branch, Ontario Ministry of Health and Long-term Care; 2005.
- (30) Garcia LS, Johnston SP, Linscott AJ, Shimizu RY. Laboratory procedures for diagnosis of blood-borne parasitic diseases. Washington: American Society of Microbiology Press; 2008.
- (31) 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 May;96(3):258-65.
- (32) 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 Feb;43(2):1011.

- (33) 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 Feb;45(2):627–30.
- (34) 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.
- (35) 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 May;93(3):268–72.

CHAPITRE 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 *Plasmodium falciparum*, la progression vers la maladie grave. Lorsqu'on choisit des régimes thérapeutiques, la tolérabilité du médicament, les effets indésirables des médicaments 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 ($\geq 2\%$) ou de signes d'atteinte d'un organe cible ou des complications énumérées au tableau 7.1, et lorsque le patient qui n'est pas atteint de paludisme grave à *P. falciparum* ne peut pas tolérer le traitement par voie orale, car il risque de progresser vers la maladie grave. 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 au moment de traiter le 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.

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 énoncées dans le tableau 7.1 permet de classer le patient comme un cas de paludisme grave.

TABLEAU 7.1 : Critères de diagnostic du paludisme grave à *P. falciparum*

MANIFESTATION CLINIQUE	MANIFESTATION BIOLOGIQUE
Prostration/troubles de la conscience	Anémie sévère (hématocrite $< 15\%$; 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 umol/L) (1)
Œdème pulmonaire (radiologique)	Hyperlactatémie
Saignement anormal	Hyperparasitémie ($\geq 2\%$)
Ictère	—
Hémoglobinurie	—

ADAPTATION DE : Directives pour le traitement du paludisme, Organisation mondiale de la santé, 2010 (2).

Au Canada, on devrait songer à hospitaliser toutes les personnes (et en particulier les enfants) atteintes de paludisme à *P. falciparum* ou à leur administrer un traitement initial dans une unité d'observation. Cela permet de vérifier si elles tolèrent le traitement ou pour confirmer la diminution de la parasitémie grâce au traitement. Si la maladie est grave ou compliquée (tableau 7.1) ou si le patient ne peut pas 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 (USI).

Le Réseau canadien sur le paludisme (RCP) de la région appropriée peut être utile à la prise en charge des cas de paludisme (voir l'annexe V).

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 et 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 trois questions au moment de prendre en charge le paludisme :

- 1) Cette infection est-elle causée par *P. falciparum*?
Le traitement varie selon l'espèce de plasmodies en cause (voir ci-dessous). L'infection à *P. falciparum* peut entraîner une maladie mortelle chez les personnes non immunes. Le paludisme à *P. falciparum* est une urgence médicale.
- 2) S'agit-il d'une infection grave ou compliquée? (voir le tableau 7.1)
Dans les cas d'accès palustre grave ou compliqué, peu importe l'espèce ayant causé l'infection, il faut 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). Il faut adapter le traitement en conséquence. Dans la plupart des régions du monde, les parasites du paludisme sont résistants au médicament. En cas de doute, il faut traiter toutes les infections palustres à *P. falciparum* comme étant pharmacorésistantes.

PRISE EN CHARGE DU PALUDISME À *P. FALCIPARUM*

Les lignes directrices qui suivent ont été tirées, en partie, des *Directives pour le traitement du paludisme* (1;2) et du *manuel sur la prise en charge du paludisme grave* (3) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Veuillez consulter ces documents pour obtenir plus de détails.

On devrait envisager d'hospitaliser tous les patients non immuns et tous les enfants atteints de paludisme à *P. falciparum*, grave ou non compliqué, afin de s'assurer qu'ils tolèrent les antipaludéens et de détecter les complications ou un échec thérapeutique précoce. Si on décide de ne pas procéder à l'hospitalisation, il faut alors observer tous les patients dans le service des urgences lorsqu'ils reçoivent leur première dose de traitement pour vérifier qu'ils tolèrent bien le médicament. 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 (voir la figure 1) est fondé sur deux critères essentiels : résultat du laboratoire de parasitologie dans les deux heures, et accès à un traitement antipaludique adéquat dans l'heure ou les deux heures qui suivent. (Voir les renseignements ci-dessous pour connaître la prise en charge du paludisme lorsque ces conditions importantes ne sont pas disponibles.) Le traitement du paludisme ne consiste pas simplement à choisir les bons antipaludéens. Une évaluation clinique devrait être effectuée pour tous les patients chaque jour jusqu'à l'arrêt de la fièvre et chaque fois qu'il y a 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*. Cependant, l'infection à *P. vivax* 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 (3–7). De plus, l'infection à *P. knowlesi*, un parasite du paludisme simien, a fait son apparition dans des pays de l'Asie du Sud-Est, y compris la Thaïlande, le Myanmar, la Malaisie, les Philippines et le Singapour. Le parasite *P. knowlesi* peut aussi entraîner une infection grave et mortelle (8;9). Le traitement et la prise en charge du paludisme à *P. knowlesi* devraient être rapides et efficaces et devraient respecter les recommandations pour le paludisme à *P. falciparum* grave.

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 (10). Des observations cliniques doivent être effectuées le plus souvent possible et les paramètres suivants doivent aussi être contrôlés : surveillance des signes vitaux, évaluation précise de la fréquence et du profil respiratoires, score de coma et débit urinaire. La glycémie doit être mesurée à toutes les 4 heures ou plus souvent à l'aide de tests rapides (bâtonnets), surtout chez les patients inconscients. Les convulsions doivent être traitées sans délai au moyen de benzodiazépines; il n'est toutefois pas utile d'administrer des anticonvulsivants à des fins prophylactiques (2). Les personnes souffrant de paludisme grave à *P. falciparum* risquent de présenter tous les problèmes décrits dans le tableau 7.1, de même que des déficits neurologiques permanents, 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 les dérivés de l'artémésinine (artésunate, artéméther et artémotil). Un rapport de 2005 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 % dans le cas des patients recevant un traitement par l'artésunate (15 %) comparativement aux patients traités à la quinine (22 %) (11). Les auteurs du rapport, 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 (2;11).

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. Le médicament de choix pour les patients qui remplissent les critères de diagnostic du paludisme grave est l'artésunate.

Si la seule indication pour le traitement parentéral est le vomissement ou l'intolérance du traitement par voie orale, sans la présence de critères définissant le paludisme grave, il faut demander de la quinine parentérale pour le traitement étant donné que les stocks d'artésunate sont limités. Toutefois, l'artésunate parentéral peut également être administré aux personnes ne souffrant pas de paludisme grave et qui ne tolèrent pas le traitement par quinine injectable.

On peut obtenir de l'artésunate et/ou de la quinine injectables 24 heures sur 24 par l'entremise du Réseau canadien sur le paludisme (voir l'annexe V).

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 (2). La rééquilibration hydro-électrolytique doit 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. Dans le cas d'un patient dont l'état se détériore subitement, il faut vérifier s'il souffre d'hypoglycémie (potentiellement exacerbée par le traitement par la quinine, qui stimule la libération d'insuline) et le traiter sur le champ. L'usage de stéroïdes pour traiter l'accès grave ou le paludisme cérébral doit être évité puisqu'ils sont associés à des issues plus défavorables (2;12). Pour traiter un saignement ou une coagulopathie dans les cas de paludisme grave, il faut recourir à des produits sanguins et à l'injection de vitamine K (2). L'indice d'un choc devrait inciter l'exclusion de la bactériémie au moyen d'échantillons de sang et de l'utilisation empirique d'antibiotiques à large spectre (2).

Dans le cas d'une infection à *P. falciparum* grave ou compliquée s'accompagnant d'une forte parasitémie ($\geq 10\%$), il faut envisager une exsanguino-transfusion comme intervention potentiellement salvatrice. Plusieurs raisons ont été invoquées à l'appui de l'exsanguino-transfusion, notamment les suivantes : élimination des érythrocytes ou globules rouges (GR) infectés de la circulation amenant l'abaissement consécutif de la charge parasitaire; réduction rapide de la charge antigénique et des quantités de toxines provenant des parasites et de métabolites; élimination des médiateurs toxiques produits par l'hôte; remplacement des globules rouges non parasités par des globules plus déformables, réduisant 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 culot globulaire est à prévoir (13;14).

Le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) recommande fortement de consulter un spécialiste des maladies infectieuses ou des maladies tropicales lorsqu'on traite un patient atteint de paludisme à *P. falciparum* grave. Voir l'annexe V pour connaître les coordonnées des personnes-ressources du Réseau canadien sur le paludisme.

ENCADRÉ 7.1 : Chimiothérapie du paludisme à *P. falciparum* grave ou compliqué

L'artésunate et/ou la quinine parentéraux sont accessibles 24 heures sur 24 par l'entremise du Réseau canadien sur le paludisme. Pour connaître les coordonnées des personnes-ressources, voir l'annexe V.

REMARQUE : Si la seule indication pour le traitement parentéral est le vomissement ou l'intolérance du traitement par voie orale, sans la présence de critères définissant le paludisme grave, il faut demander de la quinine parentérale pour le traitement. Pour les patients qui remplissent les critères de diagnostic du paludisme grave, l'artésunate est privilégié.

REMARQUE : Tous les patients suivant un traitement parentéral doivent passer à un traitement oral dès que possible. Les patients qui remplissent les critères de diagnostic du paludisme grave doivent suivre un traitement parentéral pendant au moins 24 heures avant de passer à un traitement oral.

ARTÉSUNATE PAR VOIE PARENTÉRALE

L'artésunate doit être administré sur une période de 1 à 2 minutes, en un bolus de 2,4 mg/kg IV à 0, 12, 24 et 48 heures. Il faut ensuite entreprendre un 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)

Atovaquone-proguanil (ne pas utiliser comme traitement oral de suivi si utilisé pour la chimioprophylaxie du paludisme) :

Adultes : 4 comprimés (1 000 mg d'atovaquone et 400 mg de proguanil) par jour pendant 3 jours;

Enfants : 20 mg/kg d'atovaquone et 8 mg/kg de proguanil une fois par jour pendant 3 jours

OU

Doxycycline (ne pas utiliser comme traitement oral de suivi si utilisé pour la chimioprophylaxie du paludisme; contre-indications – grossesse, allaitement ou âge < 8 ans) :

Adultes : 100 mg par voie orale deux fois par jour pendant 7 jours;

Enfants : 2 mg/kg (maximum de 100 mg) deux fois par jour

OU

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

QUININE PAR VOIE PARENTÉRALE

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). Répétition aux 8 heures jusqu'à ce que le patient puisse avaler, et administrer ensuite des comprimés de quinine pour un traitement complet de 3 à 7 jours (7 jours dans le cas d'une infection à *P. falciparum* provenant de l'Asie du Sud-Est) ou changer à une dose complète d'atovaquone-proguanil par voie orale (voir ci-dessous).

REMARQUE : 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. Passer au traitement oral 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.

Si on n'a pas accès à une pompe à perfusion : quinine base, dose d'attaque de 16,7 mg/kg (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). Répétition aux 8 heures jusqu'à ce que le patient puisse avaler, et administrer ensuite des comprimés de quinine pour un traitement complet de 5 à 7 jours (7 jours dans le cas d'une infection à *P. falciparum* provenant de l'Asie du Sud-Est) ou changer à une dose complète d'atovaquone-proguanil par voie orale (voir ci-dessous).

REMARQUE : 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. Passer au traitement oral 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.

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

Atovaquone-proguanil (ne pas utiliser comme traitement oral de suivi si utilisé pour la chimioprophylaxie du paludisme) :

Adultes : 4 comprimés par jour pendant trois jours;

Enfants : voir le tableau 8.11

OU

Doxycycline (ne pas utiliser comme traitement oral de suivi si utilisé pour la chimioprophylaxie du paludisme; contre-indications – grossesse, allaitement ou âge < 8 ans) :

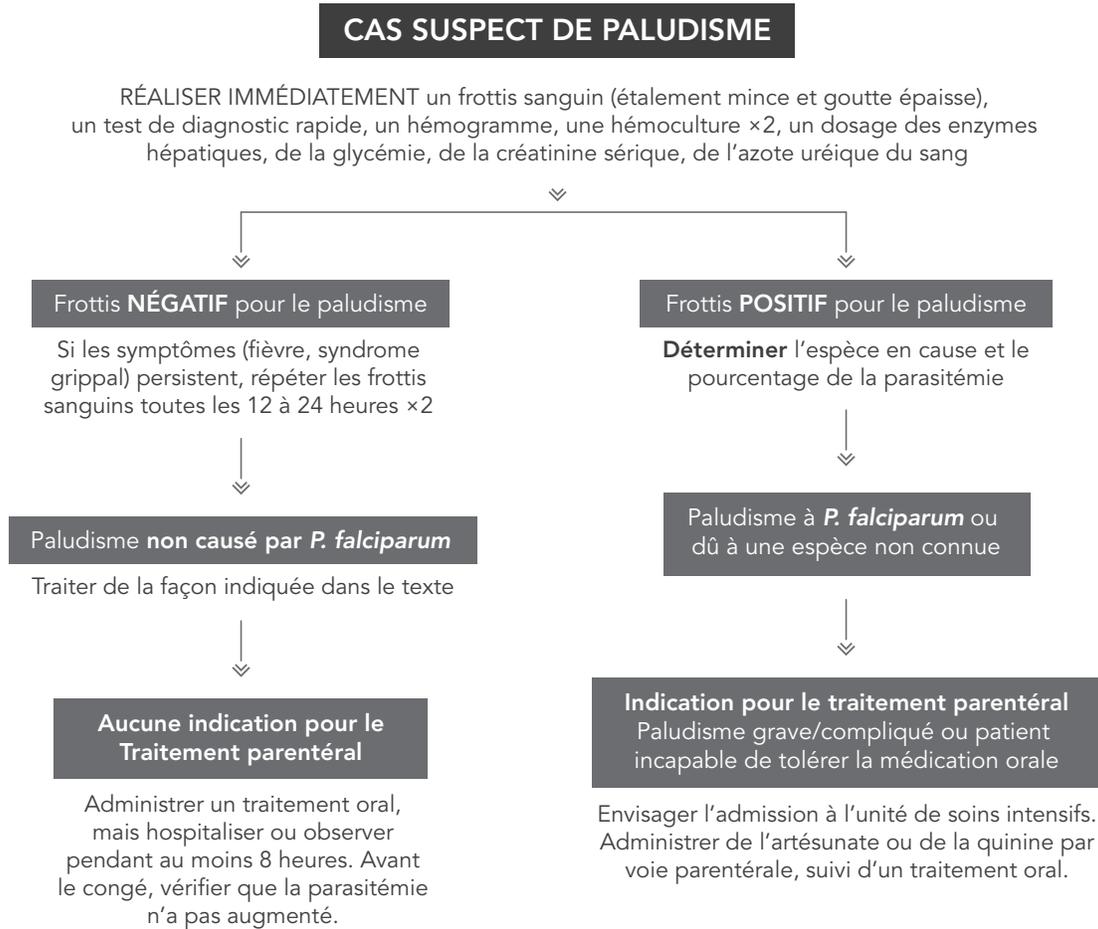
Adultes : 100 mg par voie orale deux fois par jour pendant 7 jours;

Enfants : 2 mg/kg (maximum de 100 mg) deux fois par jour

OU

Clindamycine (seulement si le patient ne peut pas prendre de la doxycycline ou de l'atovaquone-proguanil) : 10 mg/kg (dose d'attaque) par voie intraveineuse, suivis de 5 mg/kg aux 8 heures pendant 7 jours.

FIGURE 7.1 : 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 8.11). L'Organisation mondiale de la Santé préconise un traitement oral associant des dérivés de l'artémésinine comme traitement oral de première intention (2). Tant que ces agents ne sont pas disponibles au Canada 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 pays), il faut administrer l'association atovaquone-proguanil ou de la quinine en plus d'un deuxième médicament (de préférence la doxycycline). Si la personne tolère bien la quinine administrée par voie orale ainsi que la doxycycline, on peut donner soit en même temps, soit l'un après l'autre (en commençant par la quinine), de la quinine et de la doxycycline. Si la doxycycline est contre-indiquée, il faut administrer par voie orale de la quinine et de la clindamycine en même temps ou l'un après l'autre. Si le patient ne tolère pas les médicaments oraux, il faut administrer l'artésunate ou la quinine par voie parentérale, selon le tableau 8.11.

PRISE EN CHARGE DU PALUDISME DÛ À DES ESPÈCES AUTRES QUE *P. FALCIPARUM*

La chloroquine demeure le traitement de choix pour le paludisme causé par des espèces autres que *P. falciparum* (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ou *P. knowlesi*) à l'extérieur de la Nouvelle-Guinée (Papouasie-Nouvelle-Guinée et Papouasie [Irian Jaya]) comme il est indiqué dans le tableau 8.11. Dans le cas du paludisme non causé par *P. falciparum*, 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) (15). À l'heure actuelle, on ne peut plus compter sur la chloroquine pour la chimioprophylaxie ou le traitement de l'infection à *P. vivax* contractée en Nouvelle-Guinée et on ignore quel est le traitement optimal dans ce cas, quoiqu'une cure de quinine d'une durée de 7 jours soit souvent requise pour guérir cette infection à *P. vivax* (16). 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 (2).

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 (17). Pour la prise en charge de ces cas, il convient de consulter un spécialiste des maladies infectieuses ou tropicales (voir l'annexe V pour connaître les coordonnées des personnes-ressources du Réseau canadien sur le paludisme).

PRISE EN CHARGE DU PALUDISME LORSQUE LES RÉSULTATS DE LABORATOIRE OU LE TRAITEMENT NE SONT PAS RAPIDEMENT ACCESSIBLES

Si la présence d'une fièvre, les antécédents de voyages et les données initiales de laboratoire (petite baisse du 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.

Dans les cas diagnostiqués d'infection à *P. falciparum* grave ou compliquée pour lesquels de la quinine et 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 Gravo^{MD} ou par sonde nasogastrique, au besoin), jusqu'à ce qu'on obtienne le médicament parentéral.

TRAITEMENT PAR LA PRIMAQUINE

La primaquine est généralement indiquée dans le cas des personnes exposées pendant une longue période dans des régions impaludées où sévissent l'infection à *P. vivax* ou à *P. ovale* (p. ex. personnes ayant voyagé ou séjourné longtemps à l'étranger, voir le chapitre 5), bien qu'il ne soit pas recommandé d'administrer systématiquement de la primaquine pour prévenir les rechutes chez les voyageurs asymptomatiques à leur retour de voyage (prophylaxie finale; traitement par la primaquine pour prévenir les rechutes). 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 4 et au tableau 8.11).

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 après l'exposition (et à l'occasion, jusqu'à 5 ans), même en l'absence d'une infection palustre symptomatique primaire. Aucun des schémas chimioprophylactiques 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 à *P. ovale*, la primaquine est indiquée comme « traitement radical » (selon le tableau 8.11).

Il faut exclure la possibilité d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) avant de donner de la primaquine pour prévenir les rechutes. Le déficit en G6PD est classé en fonction du niveau d'activité enzymatique résiduelle dans les globules rouges : la classe I est la forme la plus grave, et le degré de déficit des classes II à IV va en décroissant. Une étude rétrospective récente portant sur 63 302 militaires américains a mis en évidence un déficit en G6PD 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 % 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 (18).

Dans les cas de déficit connu ou soupçonné en G6PD, il faut demander l'avis d'un médecin spécialiste, car la primaquine peut provoquer une hémolyse chez ces patients. Étant donné qu'on ne peut pas doser la G6PD chez le fœtus, la primaquine est contre-indiquée pendant la grossesse. Les infections à *P. vivax* ou à *P. ovale* qui surviennent durant la grossesse doivent être traitées à l'aide de doses standard de chloroquine (voir le tableau 8.11). Il est aussi possible de prévenir les rechutes par une chimioprophylaxie 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 G6PD est normal.

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, en Somalie et ailleurs (19). 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 8.11).

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 %) de 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 semble efficace, mais il faut surveiller de très près et traiter soigneusement les symptômes et complications systémiques similaires à celles des infections hyperparasitiques à *P. falciparum* (20;21) et il faudra peut-être recourir à l'artésunate parentéral.

TABLEAU 7.2 : Recommandations fondées sur des preuves

RECOMMANDATIONS	CATÉGORIE MFP
Les traitements de choix du paludisme non compliqué à <i>P. falciparum</i> consiste en l'administration de : atovaquone-proguanil par voie orale (2); quinine orale combinée à de la doxycycline ou de la clindamycine par voie orale; polythérapie par un dérivé de l'artémésinine (non encore disponible au Canada) (2).	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 <i>P. vivax</i> et à <i>P. ovale</i> pour prévenir les rechutes (22).	B I
L'artésunate parentéral est recommandé comme traitement de première intention du paludisme à <i>P. falciparum</i> grave, la quinine parentérale étant combinée à de la doxycycline ou clindamycine comme traitement de remplacement (23).	A I
L'exasanguino-transfusion peut être utile pour traiter les cas de paludisme à <i>P. falciparum</i> (14) hyperparasitémique.	C III
L'usage de stéroïdes pour traiter l'accès grave ou le paludisme cérébral est associé à des issues défavorables et doit donc être évité (12).	E I

ABBREVIATIONS : MFP, recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves.

REMARQUE : On trouvera une description des catégories et de la qualité des preuves pour les recommandations à l'annexe IV.

AUTO-TRAITEMENT EN CAS DE PALUDISME PRÉSUMÉ

L'auto-traitement du paludisme a été très peu étudié, mais est un sujet de discussion courant auprès des voyageurs. Il est particulièrement important de connaître l'auto-traitement au moment de voyager en Afrique subsaharienne, où 90 % de la morbidité et de la mortalité associées au paludisme dans le monde surviennent.

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 (24–27). Si l'auto-traitement de présomption est prescrit, on devrait fournir au voyageur les renseignements énoncés ci-après :

- Les voyageurs qui se rendent dans des régions à haut risque ne devraient pas se fier exclusivement à un auto-traitement (25;28–30).
- Les personnes qui risquent de souffrir du paludisme qui ne pourraient 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 (25;30).

- 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.
- Ni les expatriés, ni les médecins ne peuvent diagnostiquer le paludisme sans un test de laboratoire (31–33).
- 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; il constitue plutôt une mesure salvatrice temporaire pendant qu'on tente d'obtenir l'aide d'un médecin dans les 24 heures.
- Si le voyageur prend un certain médicament pour la chimioprophylaxie, un médicament différent doit être utilisé pour le traitement de présomption, sauf dans les régions où le paludisme est sensible à la chloroquine (voir l'annexe 1) (25;27;34).

TABLEAU 7.3 : Recommandations fondées sur des preuves

RECOMMANDATIONS	CATÉGORIE MFP
Dans les régions où le paludisme est sensible à la chloroquine, les personnes devraient amorcer l'auto-traitement à la chloroquine et continuer ou amorcer une prophylaxie à la chloroquine (25;31;35).	C III
Dans les régions où <i>P. falciparum</i> 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 : <ul style="list-style-type: none"> a. atovaquone-proguanil (Malarone^{MD}) ou; b. quinine et doxycycline orales; c. artéméther-luméfantrine (Coartem^{MD}), acheté dans un pays où les normes pharmaceutiques sont rigoureuses (p. ex. Europe ou États-Unis), réduisant ainsi au minimum la contrefaçon possible de produits (31;35–37). 	C III
Un certain nombre d'antipaludéens sont contre-indiqués pour le traitement du paludisme (auto-traitement ou autre) : <ul style="list-style-type: none"> a. méfloquine (38;39); b. sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar) (40); c. méfloquine-Fansidar (39); d. halofantrine (2); e. chloroquine-Fansidar (26). 	E II

ABBREVIATIONS : MFP, recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves.

REMARQUES : On trouvera une description des catégories et de la qualité des preuves pour les recommandations à l'annexe IV.

RÉFÉRENCES

- (1) Mishra SK, Das BS. Malaria and acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2008 Jul;28(4):395–408.
- (2) Organisation mondiale de la Santé. Directives pour le traitement du paludisme. Deuxième édition. Geneva. 2010.
- (3) Organisation mondiale de la Santé. La prise en charge du paludisme grave: guide pratique. Troisième édition. Geneva 2013.
- (4) 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 Oct;9(5):425–30.

- (5) 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 Mar 8;3:5.
- (6) Ozen M, Gungor S, Atambay M, Daldal N. Cerebral malaria owing to *Plasmodium vivax*: case report. *Ann Trop Paediatr* 2006 Jun;26(2):141–4.
- (7) Tanios MA, Kogelman L, McGovern B, Hassoun PM. Acute respiratory distress syndrome complicating *Plasmodium vivax* malaria. *Crit Care Med* 2001 Mar;29(3):665–7.
- (8) Cox-Singh J, Davis TM, Lee KS, Shamsul SS, Matusop A, Ratnam S, et al. *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. *Clin Infect Dis* 2008 Jan 15;46(2):165–71.
- (9) Kantele A, Jokiranta TS. Review of Cases With the Emerging Fifth Human Malaria Parasite, *Plasmodium knowlesi*. *Clin Infect Dis* 2011;52(11):1356–62.
- (10) Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu RM. Clinical review: Severe malaria. *Crit Care* 2003 Aug;7(4):315–23.
- (11) Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet* 2005 Aug 27;366(9487):717–25.
- (12) Prasad K, Garner P. Steroids for treating cerebral malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2).
- (13) 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 Jul;98(3):201–6.
- (14) 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 May 1;34(9):1192–8.
- (15) Baird JK. Chloroquine resistance in *Plasmodium vivax*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 Nov;48(11):4075–83.
- (16) Organisation mondiale de la Santé. La prise en charge du paludisme grave: guide pratique. Deuxième édition. Geneva 2000.
- (17) 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 Nov 1;35(9):e92–5.
- (18) 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 Sep;171(9):905–7.
- (19) Smoak BL, DeFraités 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* 1994 Feb;56(2):231–4.
- (20) White NJ. *Plasmodium knowlesi*: the fifth human malaria parasite. *Clin Infect Dis* 2008 Jan 15;46(2):172–3.
- (21) Singh B, Kim Sung L, Matusop A. A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. *Lancet* 2004 Mar 27;363(9414):1017–24.
- (22) Leslie T, Mayan I, Mohammed N, Erasmus P, Kolaczinski J, Whitty CJ, et al. 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.
- (23) Sinclair D, Donegan S, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3:CD005967.
- (24) Schlagenhauf P, Petersen E. Malaria chemoprophylaxis: strategies for risk groups. *Clin Microbiol Rev* 2008 Jul;21(3):466–72.

- (25) Schlagenhauf P, Petersen E. Standby emergency treatment of malaria in travelers: experience to date and new developments. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012 May;10(5):537–46.
- (26) Chen LH, Wilson ME, Schlagenhauf P. *Controversies and misconceptions in malaria chemoprophylaxis for travelers*. *JAMA* 2007 May 23;297(20):2251–63.
- (27) Chen LH, Wilson ME, Schlagenhauf P. Prevention of malaria in long-term travelers. *JAMA* 2006 Nov 8;296(18):2234–44.
- (28) Swales CA, Chiodini PL, Bannister BA. New guidelines on malaria prevention: a summary. *J Infect* 2007 Feb;54(2):107–10.
- (29) Quach C, Kain K, MacPherson D, Mendelson J, MacLean J. Malaria deaths in Canadian travellers. *Can Commun Dis Rep* 1999 Mar 15;25(6):50–3.
- (30) Centers for Disease Control and Prevention. CDC health information for international travel 2012. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2012.
- (31) 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 Sep;46(3):161–3.
- (32) Schlagenhauf P, Steffen R, Tschopp A, Van Damme P, Mittelholzer ML, Leuenberger H, et al. Behavioural aspects of travellers in their use of malaria presumptive treatment. *Bull World Health Organ* 1995;73(2):215–21.
- (33) Organisation mondiale de la Santé. Comité OMS d'experts du paludisme : vingtième rapport. Geneva, Suisse. 2000. Rapport No.: 892.
- (34) Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Information for international travel 2012. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2012.
- (35) Schlagenhauf P, Steffen R. Stand-by treatment of malaria in travellers: a review. *J Trop Med Hyg* 1994 Jun;97(3):151–60.
- (36) Newton P, Proux S, Green M, Smithuis F, Rozendaal J, Prakongpan S, et al. Fake artesunate in southeast Asia. *Lancet* 2001 Jun 16;357(9272):1948–50.
- (37) 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 Apr;2(4):e100.
- (38) 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 Jul;45(1):86–91.
- (39) Luxemburger C, Price RN, Nosten F, Ter Kuile FO, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ. Mefloquine in infants and young children. *Ann Trop Paediatr* 1996 Dec;16(4):281–6.
- (40) World Health Organization and Unicef, World Malaria Report 2005, Geneva: World Health Organization, 2005.

CHAPITRE 8 : MÉDICAMENTS POUR LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DU PALUDISME

Les médicaments pour la prévention du paludisme devraient être prescrits par un fournisseur de soins de santé après une évaluation du risque individuel (voir le chapitre 2) afin de s'assurer que seuls les voyageurs véritablement exposés au risque d'une infection palustre reçoivent la chimioprophylaxie. L'usage de tout agent chimioprophylactique du paludisme doit s'accompagner de la prise des mesures de protection individuelle nécessaires pour prévenir les piqûres de moustiques (voir le chapitre 3).

Comme tout autre médicament, les antipaludéens peuvent causer des effets indésirables, quoique la plupart des personnes recourant à la chimioprophylaxie ne ressentent aucun effet indésirable, sinon des effets mineurs. Il est possible de réduire au minimum les effets indésirables en respectant scrupuleusement la posologie prescrite, les précautions recommandées et les contre-indications. Afin d'évaluer la tolérance au médicament, si le temps le permet, on peut commencer le régime médicamenteux plusieurs jours ou semaines (selon l'antipaludéen prescrit) avant le départ (voir le chapitre 4).

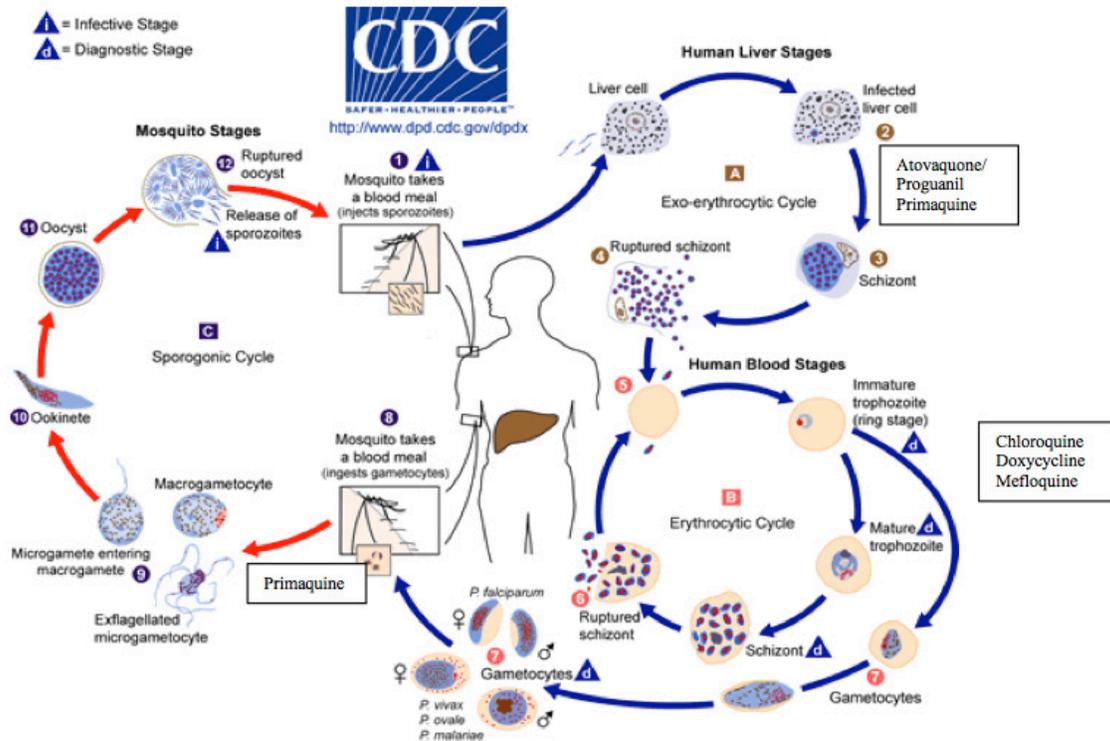
Compte tenu du nombre grandissant de médicaments contrefaits dans certains pays et des conséquences potentiellement graves d'une prophylaxie ou d'un traitement inadéquat contre le paludisme, il faut encourager les voyageurs d'acheter leurs médicaments antipaludéens avant de quitter le Canada (voir le chapitre 5, section sur les médicaments de contrefaçon dans « Prévention chez les personnes qui voyagent ou séjournent longtemps à l'étranger »).

Le présent chapitre décrit les médicaments (par ordre alphabétique) utilisés pour la prévention et le traitement du paludisme. Cette information n'est pas exhaustive. Il est à noter 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. (Voir aussi les chapitres 3, 4, 5 et 7.)

Le tableau 8.10 offre de l'information sur les équivalents base/sel de certains antipaludéens, et le tableau 8.11 résume l'information pertinente, notamment la posologie, sur les antipaludéens couramment utilisés au Canada.

Le Figure 8.1 représentent le Cycle de vie du parasite à l'origine du paludisme et sites d'action des agents chimioprophylactiques.

FIGURE 8.1 : Cycle de vie du parasite à l'origine du paludisme et principaux sièges d'activité des médicaments*



* Adaptation du 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 le *Plasmodium vivax* et le *Plasmodium 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 répllication 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. 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

L'artémisinine (qinghaosu) est un antipaludéen naturel contenant de l'endopéroxyde fabriqué à partir d'armoise annuelle (*Artemisia annua*). Les analogues semi-synthétiques de l'artémisinine, dont l'artésunate, l'artéméther, l'artéether 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 (DHA), 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. Les dérivés de l'artémisinine agissent efficacement 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 cinq jours. Des études ont été menées sur des traitements de plus longue durée (sept jours) et sur la polythérapie à base d'artémisinine avec la méfloquine, la luméfántrine, l'amodiaquine ou la tétracycline-doxycycline pour prévenir une recrudescence. Les polythérapies ont produit des taux de guérison supérieurs à 90 % des primo-infections et des infections recrudescences à *P. falciparum*. Bien que l'efficacité demeure élevée dans de nombreuses régions du monde, des délais prolongés de disparition des parasites à la suite d'une polythérapie à base d'artémisinine, ainsi que d'un traitement de sept jours par l'artémisinine, ont été observés dans la région frontalière de la Thaïlande et du Cambodge (1).

Le coartéméther (Riamet^{MD} en Europe, Coartem^{MD} en Afrique et aux États-Unis) est un médicament associant l'artéméther et la luméfántrine. Il est homologué dans certains pays européens et aux États-Unis et son usage est de plus en plus répandu en Afrique pour le traitement du paludisme. Il semble que l'administration de six doses d'artéméther-luméfántrine soit plus efficace que l'administration d'antipaludéens ne contenant aucun dérivé de l'artémisinine (2). Les données dont on dispose laissent croire que l'association méfloquine-artésunate est aussi, sinon plus, efficace que l'association artéméther-luméfántrine (3).

Des essais contrôlés randomisés comparant les effets de l'artésunate et de la quinine administrés par voie parentérale pour traiter le paludisme grave à la fois chez les adultes et les enfants ainsi que dans diverses régions du monde ont clairement démontré les avantages de l'artésunate (4;5).

L'artémisinine et ses dérivés sont généralement bien tolérés (tableau 6). 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 (8). 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 (i.v.). Cependant, la neurotoxicité peut être provoquée chez les personnes qui ne suivent pas les régimes posologiques appropriés (9). Des cas d'anémie hémolytique retardée (récurrents ou persistants) à la suite de l'administration d'artésunate parentérale (de 8 à 32 jours après le traitement) pour des formes graves de paludisme ont été signalés dans le monde entier. Les patients présentant une importante parasitémie avant le traitement peuvent courir un risque plus élevé. Bien qu'ils puissent être attribuables à la maladie elle-même, des cas ont été signalés relativement au médicament distribué par le Réseau canadien sur le paludisme. En raison du risque encouru, Santé Canada et le Réseau canadien sur le paludisme ont recommandé qu'un hémogramme soit effectué hebdomadairement pendant quatre semaines après l'administration d'artésunate parentérale pour

surveiller une éventuelle anémie chez les patients. En outre, les patients traités avec de l'artésunate en intraveineuse doivent être encouragés à déclarer des signes d'hémolyse : urine foncée, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, fièvre, douleur abdominale, pâleur, fatigue, essoufflement ou douleurs thoraciques. 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 (10). 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 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 (8;11). Il est à noter 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 (11). 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.

La polythérapie à base d'artémisinine est le traitement recommandé de première intention du paludisme à *P. falciparum* non compliqué et elle est recommandée pour traiter le paludisme lorsque l'espèce ayant causé l'infection n'est pas connue (8). L'artésunate administré par voie parentérale est le médicament de choix recommandé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour traiter le paludisme grave ou compliqué (8). 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 Réseau canadien sur le paludisme (RCP) (voir l'annexe V). Il est à noter que l'artésunate administré par voie intraveineuse doit uniquement être utilisé dans les cas de paludisme grave, où il s'est révélé supérieur à la quinine. La quinine parentérale est SEULEMENT l'agent privilégié pour les personnes qui ne remplissent pas les critères définissant le paludisme grave établis par OMS et qui ne tolèrent pas le traitement par voie orale. On peut se procurer de l'artésunate et de la quinine pour administration intraveineuse par le biais du RCP.

Les polythérapies orales à base d'artémisinine, comme l'association artémisinine-luméfantrine (Coartem^{MD}), sont recommandées par OMS comme traitement de choix du paludisme à *P. falciparum* non compliqué. Les dérivés de l'artémisinine en préparations orales ne sont pas encore homologués ni vendus au Canada, mais ont été approuvés récemment aux États-Unis par la Food and Drug Administration.

Il se peut que la qualité des dérivés de l'artémisinine vendus dans les pays en développement soit douteuse, car ils ne sont pas toujours fabriqués selon les bonnes pratiques de fabrication en vigueur en Amérique du Nord ou peuvent être contrefaits (12) (voir le chapitre 5, section sur les médicaments de contrefaçon dans « Prévention chez les personnes qui voyagent ou séjournent longtemps à l'étranger »).

Tableau 8.1 : Artémisinine et dérivés : Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves

RECOMMANDATION	CATÉGORIE MFP
L'association artéméther-luméfantrine (Riamet ^{MD} en Europe, Coartem ^{MD} en Afrique et aux États-Unis) est largement distribuée en Afrique pour le traitement du paludisme à <i>P. falciparum</i> . Il semble que l'administration de six doses d'artéméther-luméfantrine soit plus efficace que la prise d'antipaludéens ne contenant aucun dérivé de l'artémisinine (2;3).	A I
L'artésunate parentéral est recommandé comme traitement de première intention contre le paludisme à <i>P. falciparum</i> grave (4). L'administration parentérale d'artésunate doit être suivie d'un traitement complet parmi les suivants : atovaquone-proguanil (Malarone ^{MD}), doxycycline (clindamycine chez les femmes enceintes ou les enfants < 8 ans) ou polythérapie à base d'artémisinine (8).	A I
En raison de leur brève demi-vie, les composés de l'artémisinine ne devraient pas être utilisés à titre chimioprophylactique.	D III

ABRÉVIATIONS : MFP, médecine fondée sur les preuves; *P.*, *Plasmodium*.

REMARQUE : On trouvera une description des catégories et de la qualité des preuves pour les recommandations à l'annexe IV.

ATOVAQUONE-PROGUANIL

Nom commercial : Malarone^{MD}, Malarone pédiatrique^{MD}

Pédiatrie : 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 (13) (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 (de 96 % à 100 %) à celle de la doxycycline et de la méfloquine contre *P. falciparum* résistant à la chloroquine (14). 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 (15;16). 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) (voir l'annexe I) (16;17).

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 (une fois par jour pendant trois jours) s'est avérée supérieure à 94 % (18). 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 (19). Étant donné que l'association atovaquone-proguanil est efficace et bien tolérée, elle est considérée comme le traitement de première intention de l'infection à *P. falciparum* non compliquée, y compris du paludisme à *P. falciparum* multirésistant (20), pour autant qu'elle ne soit utilisée comme traitement chimioprophylactique pendant le voyage. Des cas sporadiques d'échecs cliniques ont été recensés avec cette association (21), dont certains sont liés au paludisme à *P. falciparum* résistant à l'atovaquone-proguanil contracté en Afrique subsaharienne (22–24).

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 trois jours à l'atovaquone-proguanil) (25–27). Dans les cas cliniques où une infection à *P. falciparum* est possible et qu'on ne peut pas confirmer de façon définitive une infection à *P. vivax*, l'association atovaquone-proguanil peut être utilisée comme traitement initial. Le risque de traiter incorrectement le paludisme à *P. falciparum*, résistant à la chloroquine est plus élevé.

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 (6).

Lorsque cette association est prise à des doses prophylactiques, les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont les symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausée, vomissement et diarrhée) et les céphalées. Dans le cas de quatre des six essais contrôlés par placebo pour l'évaluation de l'innocuité et de la tolérabilité de la prophylaxie par l'atovaquone-proguanil, aucune différence n'a été constatée entre les groupes atovaquone-proguanil et placebo quant aux effets indésirables (21). Comparativement à la prophylaxie par la méfloquine, l'association atovaquone-proguanil entraîne moins d'effets indésirables connexes, gastro-intestinaux et neuropsychiatriques (28).

Pendant le traitement, les effets indésirables les plus fréquents sont également d'ordre digestif : environ 8 % à 15 % environ des adultes et des enfants ont des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales ou de la diarrhée; de 5 % à 10 % présentent une élévation asymptotique 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. Il en va de même pour les effets indésirables limitant le traitement. 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). L'atovaquone augmente la concentration plasmatique de la zidovudine et réduit les taux sériques de l'azithromycine. Le proguanil est bien toléré, bien que les cas d'aphtes ne soient pas rares. Néanmoins, 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 (29).

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. Il est également contre-indiqué de prendre de l'atovaquone-proguanil pendant une grossesse en raison du manque de données quant à son innocuité. On a évalué dans le cadre d'une étude de cohorte récente le risque de malformations congénitales majeures chez les voyageuses enceintes ayant été exposées à l'atovaquone-proguanil au cours du premier trimestre (30). L'exposition à l'atovaquone-proguanil pendant les douze premières semaines de la grossesse n'était pas associée à un risque accru d'anomalies congénitales majeures (30). Trois petits essais publiés ont traité de l'innocuité et de l'efficacité de l'association atovaquone-proguanil administrée avec de l'artésunate pour un traitement de sauvetage dans les cas d'une infection à *P. falciparum* multirésistante chez les femmes enceintes (31–33). Aucun effet indésirable grave associé au médicament n'a été constaté, et les réactions indésirables observées variant de bénignes à modérées étaient semblables entre les deux groupes de comparaison. Il n'y avait aucun excès de risque de prématurité, de retard de croissance intra-utérin, de faible poids à la naissance ou d'anomalies congénitales attribuables à l'utilisation de l'atovaquone-proguanil (31–33). Par conséquent, les données préliminaires portent à croire que l'association atovaquone-proguanil est sécuritaire, bien tolérée et n'entraîne pas de toxicité accrue pour le fœtus chez les femmes enceintes à qui une prophylaxie ou un traitement contre le paludisme est administré. Des données supplémentaires seront requises avant que l'administration d'atovaquone-proguanil pendant la grossesse ne soit plus contre-indiquée.

On ignore si le médicament atovaquone est excrété dans le lait humain (21). Le proguanil est excrété en petites quantités. L'administration d'atovaquone-proguanil à des femmes qui allaitent n'est recommandée que si le nourrisson pèse plus de 5 kg (21).

TABLEAU 8.2 : Malarone^{MD} : Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves

RECOMMANDATION	CATÉGORIE MFP
L'administration d'ATQ-PG à titre prophylactique est très efficace (de 96 % à 100 %) contre le paludisme à <i>P. falciparum</i> résistant à la chloroquine (17;19).	A I
La prise quotidienne d'ATQ-PG est désormais considérée comme la chimioprophylaxie de première intention dans les régions où sévit le paludisme à <i>P. falciparum</i> multirésistant (16;17).	A I
L'association ATQ-PG est considérée comme un traitement de première intention contre le paludisme à <i>P. falciparum</i> aigu et non compliqué contracté en Asie du Sud-Est, en Amérique du Sud et en Afrique; son efficacité est alors d'environ 94 % (16;19).	A I
On ne dispose pas actuellement de données suffisantes pour recommander l'ATQ-PG pour le traitement courant du paludisme non causé par <i>P. falciparum</i> (21;25–27).	C I

ABRÉVIATIONS : ATQ-PG, atovaquone-proguanil; MFP, médecine fondée sur les preuves; *P.*, *Plasmodium*.

REMARQUE : On trouvera une description des catégories et de la qualité des preuves pour les recommandations à l'annexe IV.

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. La chloroquine s'accumule dans la vacuole alimentaire du parasite *Plasmodium*, où elle lie les hémamines, entraînant ainsi la formation d'un métabolite toxique dans la vacuole et endommageant la membrane des plasmodies.

INDICATIONS ET EFFICACITÉ

Prise une fois par semaine, la chloroquine ou l'hydroxychloroquine est efficace pour la prévention du paludisme dans les régions où la maladie est sensible à la chloroquine (16) et demeure le médicament de choix pour la chimioprophylaxie du paludisme dans ces régions. C'est également le médicament de choix pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* sensible à la chloroquine, du paludisme à *P. vivax* sensible à la chloroquine, et des infections causées par *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi* (34).

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 la raison pour laquelle 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 8.11). Comme les surdoses 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^{MD}) 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 en raison du risque élevé de paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine (17;35).

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. La non-observance du traitement à cause du prurit peut expliquer les échecs thérapeutiques associés à l'utilisation de la chloroquine (36). Au début du traitement, on peut avoir la vue légèrement brouillée, mais cet effet est temporaire et ne justifie pas l'interruption du traitement. La toxicité rétinienne est une préoccupation au moment d'atteindre une dose cumulée de 100 g de chloroquine. Il faut examiner deux fois par année toute personne ayant pris 300 mg de chloroquine par semaine pendant plus de cinq ans et devant poursuivre la prophylaxie afin de détecter rapidement les changements de la rétine (16). La chloroquine peut aggraver le psoriasis et, dans certains cas isolés, elle a été associée à des convulsions et à des épisodes de psychose. Il ne faut pas donner de chloroquine aux personnes qui ont des antécédents d'épilepsie ou de psoriasis généralisé (6;16;37). L'utilisation concomitante de chloroquine entrave la réponse immunitaire au vaccin antirabique cultivé sur cellules diploïdes humaines et administré par voie intradermique.

TABLEAU 8.3 : Chloroquine^{MD} : Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves

RECOMMANDATION	CATÉGORIE MFP
L'administration hebdomadaire de chloroquine ou d'hydroxychloroquine est efficace pour la prévention du paludisme dans les régions où la maladie est sensible à la chloroquine (16).	A I
La chloroquine est le médicament de choix pour traiter le paludisme à <i>P. falciparum</i> et le paludisme à <i>P. vivax</i> sensibles à la chloroquine, ainsi que toutes les infections à <i>P. ovale</i> , à <i>P. malariae</i> et à <i>P. knowlesi</i> (16;34).	A I
L'administration hebdomadaire de chloroquine alliée à la prise quotidienne de proguanil (Savarine ^{MD}) à titre prophylactique est moins efficace que l'association ATQ-PG, la doxycycline ou la méfloquine et n'est pas recommandée pour les voyageurs (17;35).	E I
Il ne faut pas donner de chloroquine aux personnes qui ont des antécédents d'épilepsie ou de psoriasis généralisé (6;37).	C III

ABRÉVIATIONS : ATQ-PG, atovaquone-proguanil; MFP, médecine fondée sur les preuves; *P.*, *Plasmodium*.

REMARQUE : On trouvera une description des catégories et de la qualité des preuves pour les recommandations à l'annexe IV.

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.

TABLEAU 8.4 : Clindamycine : Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves

RECOMMANDATION	CATÉGORIE MFP
La clindamycine associée à la quinine est le traitement recommandé contre le paludisme à <i>P. falciparum</i> résistant à la chloroquine ou à la méfloquine auprès des femmes enceintes, des enfants (< 8 ans) et des adultes intolérants à la tétracycline (25) lorsqu'aucun dérivé de l'artémisinine (p. ex. artésunate) n'est disponible.	A I

ABRÉVIATIONS : MFP, médecine fondée sur les preuves; *P.*, *Plasmodium*.

REMARQUE : On trouvera une description des catégories et de la qualité des preuves pour les recommandations à l'annexe IV.

DOXYCYCLINE

Nom commercial : Vibra-Tabs^{MD}, 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* résistant à la chloroquine. Elle a une efficacité équivalente à celle de l'association atovaquone-proguanil et de la méfloquine pour la prévention du paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine (16). La doxycycline est un agent chimioprophylactique efficace contre le *P. falciparum* sensible ou résistant à la méfloquine (16), mais il faut la prendre tous les jours pour que le traitement fonctionne, et pendant quatre semaines suivant le départ d'une région impaludée. La principale raison de l'échec du traitement à la doxycycline est la non-observance de ce schéma posologique.

Les voyageurs qui prennent de la minocycline pour le traitement de l'acné ou de l'arthrite rhumatoïde et auxquels l'administration de doxycycline a été recommandée pour la chimioprophylaxie du paludisme devraient passer à la prise de 100 mg de doxycycline quotidiennement dès leur arrivée dans la région impaludée. Une fois la chimioprophylaxie du paludisme terminée (y compris les quatre semaines de chimioprophylaxie par doxycycline suivant le départ de la région impaludée), ils peuvent recommencer la prise de leur dose de minocycline. Les voyageurs doivent appliquer un écran solaire efficace, particulièrement parce que la dose de doxycycline administrée pour la chimioprophylaxie du paludisme peut être supérieure à la dose de minocycline utilisée pour traiter l'acné. Il est à noter que la prépondérance de la preuve fournie par la littérature sur l'efficacité des tétracyclines en tant qu'antipaludéens traitait principalement de la doxycycline (38;39) et qu'il n'existe pas suffisamment de données sur l'efficacité de la minocycline pour la prophylaxie du paludisme.

EFFETS INDÉSIRABLES, CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS

La doxycycline peut causer des troubles gastro-intestinaux et, dans de rares cas, des ulcères de l'oesophage or esophagitis (0,8 %). Ces effets sont moins susceptibles de survenir si on prend le médicament avec des aliments et avec une grande quantité de liquide. L'absorption de la doxycycline peut être réduite si le médicament est pris avec des produits laitiers. C'est pourquoi les pharmaciens peuvent recommander de prendre ce médicament à jeun. Toutefois, comme on l'a déjà mentionné, cette façon de faire est beaucoup plus susceptible de causer des troubles gastro-intestinaux, qui peuvent être atténués en prenant la doxycycline avec des liquides ou un peu de nourriture. Dans des essais contrôlés randomisés de la doxycycline à des doses prophylactiques, les nausées et les douleurs abdominales étaient les effets indésirables variant de bénins à modérés les plus couramment signalés (38). Il faut éviter de prendre ce médicament dans les 30 minutes précédant le coucher, ni en même temps que du 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 ultraviolets A et B peut atténuer ce problème (38). Elle peut aussi accroître le risque de candidose vaginale, alors les femmes devraient utiliser un antifongique pour l'auto-traitement de cette affection. Bien que les tétracyclines et d'autres antibiotiques aient été mentionnés comme cause d'échec de la contraception orale, aucune association significative n'a pu être démontrée par les données probantes récentes (38;40). 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. Il existe un risque théorique d'efficacité réduite dans le cas du vaccin oral contre la typhoïde (Ty21a) s'il est administré en même temps que la prise de doxycycline. Par conséquent, il ne faut pas prendre ce médicament pendant les trois jours suivant l'administration du vaccin Ty21a (38).

La doxycycline est **contre-indiquée** chez la femme enceinte, la femme qui allaite et les enfants de moins de 8 ans. Des doses prophylactiques de doxycycline ont été administrées sans danger pendant au moins 12 mois, et des dérivés de la tétracycline sont utilisés depuis des années, à plus faibles doses, pour traiter des affections cutanées telles que l'acné.

TABLEAU 8.5 : Doxycycline : Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves

RECOMMANDATION	CATÉGORIE MFP
La doxycycline est très efficace (de 93 % à 100 %) pour la prévention du paludisme à <i>P. falciparum</i> résistant à la chloroquine et résistant à la méfloquine (38).	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 (8;38).	A I
La doxycycline est contre-indiquée chez la femme enceinte, la femme qui allaite et les enfants de moins de 8 ans (8;38).	A I
L'usage concomitant de doxycycline et de barbituriques, de carbamazépine ou de phénytoïne peut réduire de 50 % la concentration sérique de doxycycline (8;38).	A I
Les personnes qui prennent de la minocycline pour le traitement de l'acné ou de l'arthrite rhumatoïde devraient passer à la prise de 100 mg de doxycycline quotidiennement pendant leur séjour dans la région impaludée, et pendant les quatre semaines suivant leur départ de cette région, puis ensuite recommencer à prendre leur dose habituelle de minocycline.	C III

ABRÉVIATIONS : MFP, médecine fondée sur les preuves; *P.*, *Plasmodium*.

REMARQUE : On trouvera une description des catégories et de la qualité des preuves pour les recommandations à l'annexe IV.

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 intraérythrocytaires 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. Il s'agit d'un des médicaments de choix, avec l'association atovaquone-proguanil ou la doxycycline, pour la prévention du paludisme résistant à la chloroquine (16). L'efficacité de la méfloquine à titre chimioprophylactique est généralement supérieure à 90 %, sauf dans de petites régions multirésistantes sur les frontières de la Thaïlande et du Cambodge ainsi que de la Thaïlande et de la Birmanie (Myanmar).

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 indésirables (6). On recommande donc de ne pas limiter arbitrairement la durée d'utilisation de la méfloquine chez les sujets qui tolèrent bien ce médicament.

On peut envisager l'administration d'une dose d'attaque de méfloquine aux voyageurs qui seront exposés dans l'immédiat à un risque élevé de paludisme à *P. falciparum* pharmacorésistant. Si le temps le permet, on peut amorcer le traitement par la méfloquine jusqu'à trois 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 trois 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 quatre jours, alors qu'il est atteint en sept à neuf semaines avec le traitement hebdomadaire standard par la méfloquine) (41). 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 de chimioprophylactique. 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 (42;43). Les effets indésirables les plus couramment signalés 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. Les réactions indésirables rares mais graves comprennent l'agranulocytose, l'anémie aplastique et l'insuffisance hépatique (44). Dans environ 1 % à 6 % des cas, la prophylaxie (méfloquine) doit être interrompue en raison des effets indésirables.

Des études contrôlées ont démontré un excès important d'effets neuropsychiatriques parmi les utilisateurs de la méfloquine par rapport aux comparateurs (28;45). Des dizaines de millions de voyageurs ont pris de la méfloquine à titre prophylactique, et les réactions neuropsychiatriques 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 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 (6;46) et les personnes ayant un poids corporel faible (45) ont une réaction neuropsychologique peu grave mais incommode (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 à l'occasion des cas où les effets neuropsychologiques ont persisté longtemps après la cessation du traitement par la méfloquine, ainsi que des rares cas de suicide ou d'idées suicidaires; le rapport entre ces effets indésirables rares et le médicament n'a pas pu être confirmé.

Le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (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 (6).

CONTRE-INDICATIONS

Les **contre-indications** comprennent les suivantes : 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); 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 (en raison du risque d'un allongement de l'intervalle QT pouvant entraîner la mort, 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.

Des études électrocardiographiques ont démontré que la méfloquine, administrée seule, ne modifie pas la repolarisation ventriculaire. Au niveau cellulaire, la plupart des antipaludéens inhibent les canaux potassiques, qui sont régulés par les gènes LQT1 et HERG responsables du syndrome du QT long congénital, ce qui peut expliquer l'allongement synergétique de l'intervalle QT observé lorsque la méfloquine est administrée en même temps que l'halofantrine qui est un antagoniste du gène HERG (47). 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 d'autres antipaludéens connexes (quinine, quinidine et chloroquine), les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques, les phénothiazines, les antihistaminiques non sédatifs et les antidépresseurs tricycliques, puisque ces médicaments peuvent jouer un rôle dans l'allongement de l'intervalle QT (44). Cependant, ces inquiétudes demeurent théoriques et l'utilisation concomitante de ces agents n'est pas contre-indiquée, mais doit être surveillée. 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.

La méfloquine est métabolisée principalement dans le foie par la CYP3A4. Il faut donc être vigilant au moment d'administrer ce médicament conjointement avec des inhibiteurs de la CYP3A4 tels que le kétoconazole ou le macrolide (antimicrobiens), car des effets toxiques liés à méfloquine peuvent en découler (45). L'administration concomitante de la méfloquine avec des inhibiteurs de la CYP3A4 peut entraîner des niveaux sous-thérapeutiques du médicament et des échecs médicamenteux.

Au moment de prescrire de la méfloquine à titre prophylactique, il faut informer le patient que des symptômes psychiatriques 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. Un autre médicament doit être prescrit.

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 fortement

de contracter le paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine (voir les chapitres 4 et 5 ainsi que l'annexe I). 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'Organisation mondiale de la Santé a proposé pour la chimiosuppression une dose hebdomadaire de 5 mg base/kg pour les enfants pesant plus de 5 kg.

Les vaccins oraux vivants contre la typhoïde et le choléra doivent être administrés au moins trois jours avant la première dose de méfloquine (44).

TABLEAU 8.6 : Méfloquine : Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves

RECOMMANDATION	CATÉGORIE MFP
Si elle est bien tolérée, la méfloquine est un des médicaments de choix, avec l'association atovaquone–proguanil ou la doxycycline, pour la prévention du paludisme dans les régions où la maladie est résistante à la chloroquine (16).	A I
La méfloquine n'est pas recommandée pour la prévention du paludisme dans les zones frontalières entre le Cambodge, le Myanmar et la Thaïlande en raison du taux signalé d'échec du traitement supérieur à 50 % dans ces régions (16).	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 (6).	B II
Les effets indésirables les plus couramment signalés 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 prophylaxie (méfloquine) doit être interrompue en raison des effets indésirables (42).	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 (6).	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 (6).	C I–E I

ABRÉVIATION : MFP, médecine fondée sur les preuves.

REMARQUE : On trouvera une description des catégories et de la qualité des preuves pour les recommandations à l'annexe IV.

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; on l'utilise 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*, et elle agit contre tous les stades sanguins, de même que contre les gamètes, inhibant leur transmission.

INDICATIONS ET EFFICACITÉ

La primaquine est employée de deux façons principales pour prévenir le paludisme : 1) en tant qu'agent chimioprophylactique primaire; 2) en tant qu'agent de prévention des rechutes dans le cas des infections à *P. vivax* et à *P. ovale* (traitement par la primaquine pour prévenir les rechutes).

1) Chimioprophylaxie primaire : La primaquine est un agent chimioprophylactique efficace contre le paludisme à *P. falciparum* (43). 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* (48). Elle est bien tolérée chez les sujets qui n'ont pas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Comme elle exerce un effet sur la cause, on peut cesser de prendre la primaquine une semaine après avoir quitté la région impaludée. Dans tous les cas, il faut vérifier si le voyageur a un déficit en G6PD 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 G6PD, quand d'autres traitements sont soit inappropriés, soit contre-indiqués.

2) Traitement par la primaquine pour prévenir les rechutes : *P. vivax* et *P. ovale* peuvent persister dans le foie et causer des rechutes jusqu'à cinq ans après le départ d'une région impaludée. Étant donné que la plupart des régions impaludées (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 de *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 impaludées (49). Les autres traitements de chimioprophylaxie qui sont actuellement recommandés ne peuvent pas prévenir les rechutes attribuables à *P. vivax* et à *P. ovale*. Il est donc recommandé d'administrer un traitement par la primaquine pour prévenir les rechutes aux personnes ayant séjourné pendant au moins six mois dans une région à risque élevé ou qui ont été grandement exposées à *P. vivax*, dans les régions de la rivière Omo River (Éthiopie) et de la Papouasie-Nouvelle-Guinée (37).

La prise de la primaquine est également recommandée dans le cadre du traitement d'une infection du sang causée par *P. vivax* ou *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 les accès fébriles aigus sont passés, mais pour coïncider avec le schizontocide sanguin (p. ex. chloroquine ou quinine). 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) (8). 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 (8).

EFFETS INDÉSIRABLES, CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS

La primaquine est généralement bien tolérée, mais elle peut causer des nausées et des douleurs abdominales; il est possible d'atténuer ces symptômes en prenant le médicament avec des aliments. Il est important de noter que la primaquine peut provoquer une méthémoglobinémie et une anémie hémolytique induite par les oxydants, particulièrement chez les sujets qui présentent un déficit en G6PD; ce problème est plus fréquent chez les sujets d'ascendance méditerranéenne, africaine et asiatique. Il existe quatre classes de déficit en G6PD, qui sont établies en fonction du niveau d'activité enzymatique résiduelle dans les globules rouges : la classe I est la forme la plus grave, et le degré de déficit des classes II à IV va en décroissant. La plupart des gens sont atteints d'un déficit en G6PD modéré, l'activité résiduelle des globules rouges étant plus de 10 %. 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 G6PD 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 G6PD. 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. L'administration moins fréquente (p. ex. hebdomadairement au lieu de quotidiennement) de primaquine et prolongée (p. ex. huit semaines comparativement à la période habituelle de deux semaines) permet d'offrir un traitement efficace par la primaquine pour prévenir les rechutes qui comporte un risque minimal d'hémolyse chez les personnes présentant un déficit moins grave en G6PD. 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 G6PD, qui avaient pris des doses prophylactiques de primaquine (0,5 mg base/kg par jour). Il faut aviser les voyageurs 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.

La primaquine est contre-indiquée chez la femme enceinte. Si des infections à *P. vivax* ou à *P. ovale* surviennent pendant la grossesse, il faut prescrire des doses standard de chloroquine (voir le tableau 8.3). 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 G6PD 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 G6PD.

TABLEAU 8.7 : Primaquine : Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves

RECOMMANDATION	CATÉGORIE MFP
La primaquine (30 mg base/jour) est un agent chimioprophylactique efficace qui assure une protection contre les infections à <i>P. falciparum</i> et à <i>P. vivax</i> dans 85 % à 93 % des cas; on la recommande lorsque les médicaments de première intention (la méfloquine, la doxycycline et l'association ATQ-PG) ne peuvent pas être utilisés ou encore comme prophylaxie contre le paludisme à <i>P. vivax</i> ou à <i>P. ovale</i> en l'absence d'un déficit en G6PD (43;50).	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 <i>P. vivax</i> ou à <i>P. ovale</i> (8;51).	A I

ABRÉVIATIONS : ATQ-PG, atovaquone-proguanil; MFP, médecine fondée sur les preuves; G6PD, glucose-6-phosphate déshydrogénase; *P.*, *Plasmodium*.

REMARQUE : On trouvera une description des catégories et de la qualité des preuves pour les recommandations à l'annexe IV.

QUININE ET QUINIDINE

MODE D'ACTION

La quinine et quinidine sont des antipaludéens qui contiennent de la quinoline. Ce sont des dérivés alcaloïdes de l'écorce de quinquina qui agissent sur le parasite du paludisme au stade asexué intraérythrocytaire.

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 médicaments de première intention pour le traitement parentéral du paludisme grave ou compliqué, mais l'artésunate s'est révélé être plus efficace (4). Le Réseau canadien sur le paludisme recommande d'administrer de l'artésunate uniquement aux personnes qui présentent les symptômes du paludisme grave définis par OMS et de la quinine parentérale à celles dont l'indication est le vomissement ou l'intolérance du traitement par voie orale. Étant donné les effets cardiotoxiques importants associés à la quinidine parentérale, cette dernière doit être envisagée seulement 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. Ceux-ci comprennent 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 QT et nécessite par conséquent une surveillance électrocardiographique.

TABLEAU 8.8 : Quinine : Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves

RECOMMANDATIONS	CATÉGORIE MFP
L'administration de la quinine par voie orale (et d'un deuxième agent – doxycycline ou clindamycine) est indiquée pour le traitement du paludisme à <i>P. falciparum</i> non compliqué et en tant que traitement dégressif après l'administration parentérale de médicaments pour traiter le paludisme compliqué (16;25).	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 parentéral (8).	A I

ABRÉVIATION : MFP, médecine fondée sur les preuves.

REMARQUE : On trouvera une description des catégories et de la qualité des preuves pour les recommandations à l'annexe IV.

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, le nombre de médicaments efficaces pour le traitement du paludisme peut être limité; certains des médicaments utilisés peuvent même être inefficaces chez les voyageurs non immuns ou être associés à une issue défavorable inacceptable. Aussi, les médicaments achetés localement peuvent être contrefaits. 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 (52;53).

L'**amodiaquine** est une 4-aminoquinoline qui a d'abord été offerte 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 est utilisée en guise de prophylaxie du paludisme. C'est pourquoi elle n'est pas recommandée à cette fin.

L'**azithromycine (Zithromax^{MD})** est un antimicrobien de la famille des macrolides qui inhibe l'apicoplaste du parasite. Des données indiquent que ce médicament *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 (21;38;49;54). 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 dans les tropiques, et les voyageurs doivent connaître les dangers qu'elle comporte. L'OMS a rapporté plusieurs décès provoqués par des troubles cardiaques associés à l'halofantrine et ne recommande plus ce médicament.

La **pipéraquline** 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 pipéraquline et de l'émergence de dérivés de l'artémisinine. Des chercheurs chinois ont toutefois découvert dans les années 1990 que la pipéraquline 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-pipéraquline (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 pipéraquline

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 pipéraquline en font un médicament prometteur à utiliser dans le cadre d'une polythérapie à base d'artémisinine (55).

Le **proguanil ne doit pas** être utilisé en monothérapie (p. ex. Paludrine^{MD}) ou en association avec la chloroquine (Savarine^{MD}) à des fins prophylactiques (35;40;56–58). D'autres renseignements sont fournis ci-dessus sur l'association atovaquone-proguanil (Malarone^{MD}).

La **pyriméthamine** (Daraprim^{MD}) n'est pas recommandée en monothérapie pour la chimioprophylaxie du paludisme 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 (59;60).

La **pyriméthamine-sulfadoxine** (Fansidar^{MD}) 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'auto-traitement, 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 par l'OMS pour la chimioprophylaxie 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 indésirables 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* (61).

TABLEAU 8.9 : Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves

RECOMMANDATIONS	CATÉGORIE MFP
Des données indiquent que l'azithromycine n'est pas très efficace pour la prévention du paludisme à <i>P. falciparum</i> (21;38;49;54).	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 (6;43;62).	D III
L'halofantrine a été associée à des effets cardiotoxiques et ne doit pas être utilisée comme antipaludéen (6;43). 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 pipéraquline en font un médicament prometteur à utiliser dans le cadre d'une polythérapie à base d'artémisinine (63).	B II
La pyriméthamine (Daraprim ^{MD}) n'est pas recommandée en monothérapie pour la chimioprophylaxie du paludisme en raison de la résistance répandue du parasite aux médicaments antifoliques (59).	D III
Le proguanil ne doit pas être utilisé en monothérapie à des fins chimioprophylactiques en raison de la résistance répandue du parasite à ce médicament (64).	D III

L'association pyriméthamine-sulfadoxine (Fansidar ^{MD}) 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 (6;64).	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 proguanil utilisé seul ou en association avec la chloroquine (Savarine ^{MD}) est moins efficace que la méfloquine, la doxycycline et l'ATQ-PG et n'est pas recommandé pour la prophylaxie du paludisme (35;57;60).	E II

ABRÉVIATIONS : ATQ-PG, atovaquone-proguanil; MFP, médecine fondée sur les preuves; *P*, *Plasmodium*.

REMARQUE : On trouvera une description des catégories et de la qualité des preuves pour les recommandations à l'annexe IV.

TABLEAU 8.10 : Équivalents base/sel de certains antipaludéens

MÉDICAMENT	BASE (MG)	SEL (MG)
Phosphate de chloroquine	155,0	250,0
Sulfate de chloroquine ^a	100,0	136,0
Chlorhydrate de clindamycine	150,0	225,0
Méfloquine	250,0	274,0
Primaquine	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 8.11 : Médicaments (nom générique et commercial) utilisés pour la prévention et le traitement du paludisme. Veuillez consulter le site web du Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (www.phac-aspc.gc.ca/tmp-pmv/catmat-ccmtmv/index-fra.php) pour obtenir des renseignements à jour sur les médicaments disponibles pour le traitement et la prévention du paludisme.

INDICATION	POSOLOGIE POUR ADULTES	POSOLOGIE POUR ENFANTS	AVANTAGES	INCONVÉNIENTS	EFFETS INDÉSIRABLES
<p>ATOVAQUONE-PROGUANIL (ATQ-PG) (Malarone^{MD}) (Malarone^{MD} pédiatrique)</p> <p>Prévention et traitement du paludisme à <i>P. falciparum</i> et à <i>P. vivax</i></p>	<p>Comprimé pour adultes : 250 mg d'atovaquone plus 100 mg de chlorhydrate de proguanil</p> <p>Prévention : 1 comprimé par jour; commencer 1 journée avant d'entrer dans la région impaludée et continuer pendant 7 jours après l'avoir quittée</p> <p>Traitement : 1 000 mg d'atovaquone ET 400 mg de proguanil (4 comprimés) 1 fois par jour x 3 jours</p>	<p>Comprimé pour enfants : 62,5 mg d'atovaquone plus 25 mg de chlorhydrate de proguanil</p> <p>Prévention : 1 comprimé par jour; commencer 1 journée avant d'entrer dans la région impaludée et continuer pendant 7 jours après l'avoir quittée; < 11 kg : voir le chapitre 5 (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 de comprimé pour les enfants de > 8 à 10 kg)</p> <p>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</p> <p>Traitement : 20 mg/kg d'atovaquone ET 8 mg/kg de proguanil une fois par jour x 3 jours;</p>	<p>Prophylaxie causale – ne doit se poursuivre que pendant 7 jours après l'exposition</p>	<p>Prendre le médicament chaque jour en chimioprophylaxie</p>	<p>Fréquents : Nausées, vomissements, douleur abdominale, diarrhée, transaminases élevées</p> <p>Rares : Convulsions, éruptions cutanées, ulcères buccaux, hépatite</p>

INDICATION	POSOLOGIE POUR ADULTES	POSOLOGIE POUR ENFANTS	AVANTAGES	INCONVÉNIENTS	EFFETS INDÉSIRABLES
		< 11 kg : (avec les comprimés pour enfants de 62,5 mg d'atovaquone–25 mg de proguanil, la dose quotidienne est de 2 comprimés pour les enfants de 5 à 8 kg, et de 3 comprimés 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			
ARTÉSUNATE					
Traitement du paludisme grave et compliqué	Traitement : bolus de 2,4 mg/kg i.v. 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'ATQ-PG ou de clindamycine n'est pas tolérée (voir le chapitre 7)	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'ATQ-PG ou de clindamycine n'est pas tolérée (voir le chapitre 7)	Réponse plus rapide qu'avec la quinine parentérale; aucun effet cardiovasculaire ou hypoglycémique	Nécessite l'administration concomitante d'un deuxième médicament	Fréquents : Étourdissements, nausées, vomissements, anorexie, diarrhée, réticulocytopenie transitoire, saveur métallique pendant l'infusion Occasionnels : Éruption urticarienne Rares : Réactions allergiques graves (65)

INDICATION	POSOLOGIE POUR ADULTES	POSOLOGIE POUR ENFANTS	AVANTAGES	INCONVÉNIENTS	EFFETS INDÉSIRABLES
CHLOROQUINE (Novo-Chloroquine) Comprimé : 155 mg chloroquine base (250 mg de diphosphate de chloroquine)	Prévention : 310 mg base une fois par semaine; commencer 1 semaine avant d'entrer dans la région impaludée et continuer pendant l'exposition et 4 semaines après avoir quitté la région	Prévention : 5 mg base/kg une fois par semaine; maximum 310 mg base par semaine; commencer 1 semaine avant d'entrer dans la région impaludée et continuer pendant l'exposition et 4 semaines après avoir quitté la région	Données confirmant son innocuité en prophylaxie à long terme	Résistance à la chloroquine 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, alopecie partielle, photophobie, surdité nerveuse, myopathie, rétinopathie en cas de prise quotidienne, dyscrasie, psychose et convulsions
CLINDAMYCINE (Dalacin C ^{MD} , Apo-Clindamycin, Novo-Clindamycin, Clindamycine, injection de Clindamycine)	Prévention : Aucune indication Traitement oral : 300 mg base toutes les 6 h pendant 7 jours Traitement i.v. : 10 mg/kg i.v. (dose d'attaque) suivis de 5 mg/kg toutes les 8 h pendant 7 jours jusqu'à ce que le traitement par voie orale (20 mg/kg par jour divisés en trois ou quatre doses) soit toléré.	Prévention : Aucune indication Traitement oral : 5 mg base/kg toutes les 6 h pendant 7 jours Traitement i.v. : 10 mg/kg i.v. (dose d'attaque) suivis de 5 mg/kg toutes les 8 h pendant 7 jours jusqu'à ce que le traitement par voie orale (20 mg/kg par jour divisés en trois ou quatre doses) soit toléré.	Médicament sans danger chez la femme enceinte et le jeune enfant	Efficacité inférieure à l'association ATQ-PG seule et à la doxycycline associée à la quinine	Fréquents : Diarrhée, éruptions cutanées Occasionnels : Colite pseudomembraneuse Rares : Hépatotoxicité, dyscrasie

INDICATION	POSOLOGIE POUR ADULTES	POSOLOGIE POUR ENFANTS	AVANTAGES	INCONVÉNIENTS	EFFETS INDÉSIRABLES
<p>DOXYCYCLINE (Vibra-Tab^{MD}, Apo-Doxy, Doxylin, Novo-Doxylin, Nu-Doxycycline, ratio-Doxycycline)</p> <p>Prévention et traitement du paludisme à <i>P. falciparum</i> résistant à la chloroquine en association avec un autre médicament</p>	<p>REMARQUE : Utiliser uniquement si le voyageur ne peut pas prendre de doxycycline ni d'ATQ-PG.</p> <p>Prévention : 1 comprimé (100 mg) une fois par jour; commencer 1 journée avant d'entrer dans la région impaludée et continuer pendant l'exposition et 4 semaines après avoir quitté la région</p> <p>Traitement : 1 comprimé (100 mg) ou 100 mg i.v. deux fois par jour x 7 jours</p>	<p>Prévention : < 25 kg ou < 8 ans : utilisation contre-indiquée Commencer 1 journée avant d'entrer dans la région impaludée et continuer pendant l'exposition et 4 semaines après avoir quitté la région 2 mg base/kg P.O. 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</p> <p>Traitement : < 25 kg ou < 8 ans : utilisation contre-indiquée 2 mg base/kg i.v. ou P.O. 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 pendant 7 jours</p>	<p>Protection contre la leptospirose</p>	<p>Prendre le médicament chaque jour en chimioprophylaxie</p>	<p>Fréquents : Troubles digestifs, candidose vaginale, photosensibilité</p> <p>Occasionnels : Azotémie dans les maladies rénales</p> <p>Rares : Réactions allergiques, dyscrasie, ulcères oesophagiens</p>

INDICATION	POSOLOGIE POUR ADULTES	POSOLOGIE POUR ENFANTS	AVANTAGES	INCONVÉNIENTS	EFFETS INDÉSIRABLES
HYDROXYCHLOROQUINE					
(Plaqueni ^{MD} , Apo-Hydroxyquine, Gen-Hydroxychloroquine) Comprimé : 155 mg base					
Prévention et traitement du paludisme à <i>P. falciparum</i> et du paludisme à <i>P. vivax</i> sensibles à la chloroquine Traitement des infections à <i>P. ovale</i> , à <i>P. malariae</i> et à <i>P. knowlesi</i>	Prévention : 310 mg base une fois par semaine; commencer 1 semaine avant d'entrer dans la région impaludée et continuer pendant l'exposition et 4 semaines après avoir quitté la région 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 310 mg base par semaine; commencer 1 semaine avant d'entrer dans la région impaludée et continuer pendant l'exposition et 4 semaines après avoir quitté la région Traitement : Dose totale de 25 mg base/kg sur 3 jours : 10 mg base/kg (sans 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	Résistance à la chloroquine 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, alopecie partielle, photophobie, surdité nerveuse, myopathie, rétinopathie en cas de prise quotidienne, dyscrasie, psychose et convulsions
MÉFLOQUINE					
(Lariam ^{MD} , Apo-Mefloquine)					
Prévention du paludisme à <i>P. falciparum</i>	Prévention : Commencer au moins 1 semaine (de préférence 2 ou 3 semaines) avant le départ et continuer pendant l'exposition et 4 semaines après avoir quitté la région Dose d'attaque – voir le texte à la page 82 (section sur mefloquine) 250 mg une fois par semaine Traitement : Non recommandé systématiquement, voir le chapitre 7	Prévention : Commencer au moins 1 semaine (de préférence 2 ou 3 semaines) avant le départ et continuer pendant l'exposition et 4 semaines après avoir quitté la région Dose d'attaque – voir le texte à la page 82 (section sur mefloquine) < 5 kg : aucune donnée 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	Posologie hebdomadaire Données confirmant l'innocuité à long terme	Des cas occasionnels d'intolérance grave à la méfloquine ont été publiés, 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	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 anxieux, agressivité, agitation, dépression, sautes d'humeur, crises de panique, réactions psychotiques ou paranoïdes, agitation

INDICATION	POSOLOGIE POUR ADULTES	POSOLOGIE POUR ENFANTS	AVANTAGES	INCONVÉNIENTS	EFFETS INDÉSIRABLES
		Traitement : Non recommandé systématiquement, voir le texte à la page 82 (section sur mefloquine)		3 semaines avant le départ pour vérifier la tolérabilité (voir le chapitre 9).	Rares : Idées suicidaires et suicide (relation non établie avec la prise du médicament)
PRIMAQUINE (Phosphate de primaquine)					
Prévention du paludisme à <i>P. falciparum</i> résistant à la chloroquine; Prophylaxie finale contre <i>P. vivax</i> et <i>P. ovale</i> (traitement pour prévenir les rechutes); Traitement radical des infections du sang à <i>P. vivax</i> et à <i>P. ovale</i>	Prévention : Prophylaxie primaire 30 mg base par jour. Commencer 1 journée avant d'entrer dans la région impaludée et continuer pendant l'exposition et 7 jours après avoir quitté la région Prophylaxie finale (traitement par la primaquine pour prévenir les rechutes) 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 l'exposition et 7 jours après avoir quitté la région Prophylaxie finale ou traitement radical : 0,5 mg base/kg par jour pendant 14 jours	Prophylaxie causale – ne doit se poursuivre que pendant 7 jours après l'exposition	Prise quotidienne du médicament Dosage de la G6PD nécessaire, voir le chapitre 4	Occasionnels : Troubles digestifs, hémolyse chez les sujets ayant un déficit en G6PD, méthémoglobinémie
GLUCONATE-SULPHATE DE QUINIDINE					
	Prévention : Aucune indication Traitement : voir le tableau 4	Prévention : Aucune indication Traitement : voir le tableau 4 28 mg base/kg par jour, divisés en trois doses toutes les 8 h ^a		Surveillance 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

INDICATION	POSOLOGIE POUR ADULTES	POSOLOGIE POUR ENFANTS	AVANTAGES	INCONVÉNIENTS	EFFETS INDÉSIRABLES
DICHLORHYDRATE DE QUININE					
	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
SULFATE DE QUININE (Novo-Quinine ^{MD} , Apo-Quinine, Quinine-Odan)					
	Prévention : Aucune indication Traitement oral : 500 mg base 3 fois par jour pendant 3-7 jours (7 jours pour l'Asie du Sud-Est) i.v. : voir le tableau 4	Prévention : Aucune indication Traitement oral : 7,5 mg base/kg (max 500 mg base) 3 fois par jour pendant 3-7 jours (7 jours pour l'Asie du Sud-Est) i.v. : voir le tableau 4			Semblables à ceux décrits ci-dessus

ABRÉVIATIONS : ATO-PG, atovaquone-proguanil; i.v., intraveineux; G6PD, glucose-6-phosphate déshydrogénase; P, Plasmodium; P.O., par voie buccale; S.-E., Sud-Est.

^a Lorsque cela est possible, diriger la personne vers des pharmacies préparant les produits, et prescrire une dose de 5 mg/kg une fois par semaine; les comprimés ne peuvent pas être divisés de façon précise en portion de 1/4 ou de 1/8.

RÉFÉRENCES

- (1) Dondorp A, Nosten F, Yi P, Das D, Phyo AP, Tarning J, et al. Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med* 2009;361:455–67.
- (2) Davis TM, Karunajeewa HA, Ilett KF. Artemisinin-based combination therapies for uncomplicated malaria. *Med J Aust* 2005 Feb 21;182(4):181–5.
- (3) Omari AA, Gamble C, Garner P. Artemether-lumefantrine (six-dose regimen) for treating uncomplicated falciparum malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD005564.
- (4) Sinclair D, Donegan S, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3:CD005967.
- (5) Dondorp AM, Fanello CI, Hendrikson EC, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomized trial. *Lancet* 2010;376(9753):1647–57.
- (6) Taylor WR, White NJ. Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Saf* 2004;27(1):25–61.
- (7) Medhi B., Patyar S, Rao RS, Byrav P, Prakash A. Review: Pharmacokinetic and Toxicological Profile of Artemisinin Compounds: An Update. *Pharmacology* 2009;84:323–32.
- (8) Organisation mondiale de la Santé. Directives pour le traitement du paludisme. Deuxième édition. Geneva. 2010.
- (9) Li Q, Hickman M. Toxicokinetic and toxicodynamic (TK/TD) evaluation to determine and predict the neurotoxicity of artemisinins. *Toxicology* 2011;279(1–3):1–9.
- (10) Toovey S, Jamieson A. Audiometric changes associated with the treatment of uncomplicated falciparum malaria with co-artemether. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004 May;98(5):261–7.
- (11) Dellicour S, Hall S, Chandramohan D, Greenwood B. The safety of artemisinins during pregnancy: a pressing question. *Malar J* 2007;6:15.
- (12) Newton P, Proux S, Green M, Smithuis F, Rozendaal J, Prakongpan S, et al. Fake artesunate in southeast Asia. *Lancet* 2001 Jun 16;357(9272):1948–50.
- (13) Malarone Product Monograph 2005. Mississauga: GlaxoSmithKline; 2005.
- (14) Slinger R, Giulivi A, Bodie-Collins M, Hindieh F, John RS, Sher G, et al. Transfusion-transmitted malaria in Canada. *CMAJ* 2001 Feb 6;164(3):377–9.
- (15) 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 Oct 1;33(7):1015–21.
- (16) Organisation mondiale de la Santé. Voyages internationaux et santé. 2012.
- (17) Petersen E. Malaria chemoprophylaxis: when should we use it and what are the options? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004 Feb 1;2(1):119–32.
- (18) 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 Apr;76(4):655–8.
- (19) Patel SN, Kain KC. Atovaquone/proguanil for the prophylaxis and treatment of malaria. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005 Dec;3(6):849–61.
- (20) Osei-Akoto A, Orton L, Owusu-Ofori SP. Atovaquone-proguanil for treating uncomplicated malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD004529.
- (21) 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 Feb;76(2):208–23.

- (22) 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 Aug 1;37(3):450–1.
- (23) 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 Apr;72(4):407–9.
- (24) 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 Mar 22;326(7390):628–9.
- (25) Griffith KS, Lewis LS, Mali S, Pairse ME. Treatment of malaria in the United States. *JAMA* 2007 May 23;297(20):2264–77.
- (26) Looareesuwan S, Wilairatana P, Glanarongran R, Indravijit KA, Supeeranontha L, Chinnapha S, et al. Atovaquone and proguanil hydrochloride followed by primaquine for treatment of *Plasmodium vivax* malaria in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999 Nov;93(6):637–40.
- (27) 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 Nov 1;35(9):e92–5.
- (28) Jacqueroiz FA, Croft AM. Drugs for preventing malaria in travellers. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD006491.
- (29) Armstrong G, Bed MF, Scahill S. Warfarin potentiated by proguanil. *BMJ* 1991;303:789.
- (30) Pasternak B, Hviid A. Atovaquone-proguanil use in early pregnancy and the risk of birth defects. *Arch Intern Med* 2011 Feb 14;171(3):259–60.
- (31) McGready R, Ashley EA, Moo E, Cho T, Barends M, Hutagalung R, et al. A randomized comparison of artesunate-atovaquone-proguanil versus quinine in treatment for uncomplicated *falciparum* malaria during pregnancy. *J Infect Dis* 2005 Sep 1;192(5):846–53.
- (32) McGready R, Stepniewska K, Edstein MD, Cho T, Gilveray G, Looareesuwan S, et al. The pharmacokinetics of atovaquone and proguanil in pregnant women with acute *falciparum* malaria. *Eur J Clin Pharmacol* 2003 Oct;59(7):545–52.
- (33) McGready R, Keo NK, Villegas L, White NJ, Looareesuwan S, Nosten F. Artesunate-atovaquone-proguanil rescue treatment of multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in pregnancy: a preliminary report. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003 Sep;97(5):592–4.
- (34) Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Treatment of Malaria in the United States. 2009.
- (35) Lobel HO, Miani M, Eng T, Bernard KW, Hightower AW, Campbell CC. Long-term malaria prophylaxis with weekly mefloquine. *Lancet* 1993 Apr 3;341(8849):848–51.
- (36) Aghahowa SE, Obianwu HO, Isah AOA. Chloroquine-induced Pruritus. *Indian J Pharm Sci* 2010;72(3):283–9.
- (37) Baird JK. Chloroquine resistance in *Plasmodium vivax*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 Nov;48(11):4075–83.
- (38) Tan KR, Magill AJ, Parise ME, Arguin PM. Doxycycline for Malaria Chemoprophylaxis and Treatment: Report from the CDC Expert Meeting on Malaria Chemoprophylaxis. *Am J Trop Med Hyg* 2011 Apr;84(4):517–31.
- (39) Bacaner N, Stauffer B, Boulware DR, Walker PF, Keystone JS. Travel medicine considerations for North American immigrants visiting friends and relatives. *JAMA* 2004 Jun 16;291(23):2856–64.
- (40) 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 Mar;77(3):416–20.

- (41) Schlagenhauf P. Mefloquine for malaria chemoprophylaxis 1992–1998: a review. *J Travel Med* 1999 Jun;6(2):122–33.
- (42) 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.
- (43) 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 Aug 1;33(3):381–5.
- (44) Hoffman-La Roche Limited. Product Monograph: Lariam (mefloquine). 2011. Ref Type: Catalog
- (45) Schlagenhauf P, Adamcova M, Regep L, Schaerer MT, Rhein HG. The position of mefloquine as a 21st century malaria chemoprophylaxis. *Malar J* 2010;9(357):1–15.
- (46) 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 Nov 8;327(7423):1078.
- (47) Kang J, Chen XL, Wang L, Rampe D. Interactions of the antimalarial drug mefloquine with the human cardiac potassium channels KvLQT1/minK and HERG. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299(1):290–6.
- (48) Baird JK, Fryauff DJ, Hoffman SL. Primaquine for prevention of malaria in travelers. *Clin Infect Dis* 2003 Dec 15;37(12):1659–67.
- (49) Hill DR, Baire 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.
- (50) Chen LH, Keystone JS. New strategies for the prevention of malaria in travelers. *Infect Dis Clin North Am* 2005 Mar;19(1):185–210.
- (51) Galappaththy GN, Omari AA, Tharyan P. Primaquine for preventing relapses in people with *Plasmodium vivax* malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD004389.
- (52) Svenson JE, MacLean JD, Gyorkos TW, Keystone J. Imported malaria. Clinical presentation and examination of symptomatic travelers. *Arch Intern Med* 1995 Apr 24;155(8):861–8.
- (53) Svenson JE, Gyorkos TW, MacLean JD, . Diagnosis of malaria in the febrile traveler. *Am J Trop Med Hyg* 1995;53(5):518–21.
- (54) 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.
- (55) Marx A, Pewsner D, Egger M, Nuesch R, Bucher HC, Genton B, et al. Meta-analysis: accuracy of rapid tests for malaria in travelers returning from endemic areas. *Ann Intern Med* 2005 May 17;142(10):836–46.
- (56) 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 May;10(3):150–4.
- (57) Sutherland CJ, Hausteint 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 Jun;59(6):1197–9.
- (58) Shanks GD, Oloo AJ, Aleman GM, Ohrt C, Klotz FW, Braitman D, et al. A new primaquine analogue, tafenoquine (WR 238605), for prophylaxis against *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin Infect Dis* 2001 Dec 15;33(12):1968–74.
- (59) Shanks GD. Treatment of *falciparum* malaria in the age of drug resistance. *J Postgrad Med* 2006;52(4):277–80.

- (60) 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 Feb;99(2):91–100.
- (61) Ramharter M, Kurth F, Schreier AC, Nemeth J, Glasenapp I, Bélard S, et al. Fixed-Dose Pyronaridine-Artesunate Combination for Treatment of Uncomplicated *Falciparum* Malaria in Pediatric Patients in Gabon. *J Infect Dis* 2008;198(6):911–9.
- (62) Croft AM. Malaria: prevention in travellers. *Clin Evid* 2003 Dec;10:911–30.
- (63) Davis TM, Hung TY, Sim IK, Karunajeewa HA, Ilett KF. Piperaquine: a resurgent antimalarial drug. *Drugs* 2005;65(1):75–87.
- (64) Organisation mondiale de la Santé. Sensibilité de *Plasmodium falciparum* aux médicaments antipaludiques : rapport sur la surveillance globale 1996-2004. Geneva, Suisse. 2005.
- (65) Hess KM, Goad JA, Arguin PM. Intravenous artesunate for the treatment of severe malaria. *Ann Pharmacother* 2010 Jul;44(7–8):1250–8.

ANNEXE I : RISQUE DE PALUDISME ET CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR RÉGIONS GÉOGRAPHIQUES*

*Régions géographiques correspondant au rapport de l'Organisation mondiale de la Santé intitulé Voyages internationaux et santé

Bien que les données sur les régions à risque, l'altitude et les saisons soient relativement exactes à court terme, les données présentées dans les tableaux de l'annexe I peuvent changer d'une année à l'autre et d'une saison à l'autre. Pour les pays où le risque de paludisme est présent partout et pour toute l'année, les variations d'une année à l'autre ne devraient pas être suffisamment importantes pour avoir un effet sur les recommandations à l'égard de la chimioprophylaxie antipaludéenne. Cependant, dans d'autres régions, le risque peut varier. Il est donc recommandé aux praticiens en médecine des voyages de se tenir au courant des changements. Les sources de renseignements comprennent le site web sur la santé des voyageurs de l'Agence de la santé publique du Canada (www.santevoyage.gc.ca), le rapport de l'Organisation mondiale de la Santé intitulé Voyages internationaux et santé (www.who.int/ith/fr/index.html) et le document des Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis intitulé *Yellow Book* (1) (en anglais seulement).

Pour certains pays, le CCMTMV inclut dorénavant un volet sur la durée d'exposition dans ses recommandations, exprimée selon le format suivant : « Chloroquine pour les séjours > 2 semaines; chloroquine ou mesures de protection individuelle uniquement pour les séjours ≤ 2 semaines ». L'objectif est de permettre aux praticiens de la santé des voyageurs d'agir avec plus de souplesse pour les pays où le risque de paludisme est particulièrement faible. En fait, les praticiens peuvent envisager de recommander uniquement des mesures de protection individuelle pour les séjours d'une durée égale ou inférieure à celle indiquée, mais le CCMTMV continue de recommander une chimioprophylaxie en plus de ces mesures de protection individuelle pour tous les séjours plus longs. Lorsqu'aucune chimioprophylaxie n'a été utilisée, une attention médicale urgente doit être recherchée en cas de fièvre. Les motifs de cette décision sont décrits au chapitre 2.

TABLEAU I.1 : Risque de paludisme et chimioprophylaxie recommandée par région géographique. Veuillez consulter le site Web du Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (www.phac-aspc.gc.ca/tmp-pmv/catmat-ccmtmv/index-fra.php) pour obtenir des renseignements à jour sur le risque de paludisme et la chimioprophylaxie recommandée selon la zone géographique.

PAYS	RÉGIONS DE TRANSMISSION DU PALUDISME (2-4)	CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR LE CCMTMV (2-9)	SAISON (3,4)	PLASMODIUM FALCIPARUM (2-4) (EN %)
A				
Afghanistan	Toutes les régions jusqu'à 2 000 m d'altitude.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	Mai à novembre	10 à 20
Afrique du Sud	Aucune transmission du paludisme dans la majeure partie du pays, y compris sur la Garden Route et dans les principales villes. Régions à basse altitude dans les provinces de Mpumalanga (y compris le parc national Kruger), de Limpopo (anciennement Northern) et dans le nord-est de la province Kwa Zulu-Natal jusqu'au fleuve Tugela, au sud.	Aucune. Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	S.O. À l'année (le risque est au plus haut d'octobre à mai)	S.O. 90
Albanie	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Algérie	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Allemagne	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Andorre	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Angola	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	90
Anguilla (Royaume-Uni)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Antigua-et-Barbuda	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Arabie saoudite	Aucune transmission du paludisme dans les parties nord du pays, dans les villes de La Mecque, Médine, Djedda, Riyad, ou Taïf, ou dans les régions de haute altitude de la province d'Asir. Le long de la frontière du sud avec le Yémen, sauf dans les régions de haute altitude de la province d'Asir.	Aucune. Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	S.O. À l'année (mais principalement de septembre à janvier)	S.O. Principalement <i>P. Falciparum</i>

PAYS	RÉGIONS DE TRANSMISSION DU PALUDISME (2-4)	CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR LE CCMTMV* (2-9)	SAISON (3;4)	PLASMODIUM FALCIPARUM (2-4) (EN %)
Argentine	Aucune transmission du paludisme dans les régions urbaines, les chutes d'Iguazu ou dans les provinces qui ne sont pas énumérées ci-dessous.	Aucune.	S.O.	S.O.
	Rare dans la province de Misiones, le long de la frontière avec le Paraguay.	Aucune; utiliser des mesures de protection individuelle.	Octobre à mai	0
	Régions rurales des provinces du nord de Jujuy et de Salta (le long de la frontière avec la Bolivie).	Chloroquine pour les séjours > 2 semaines; <i>chloroquine</i> ou <i>mesures de protection individuelle uniquement pour les séjours</i> ≤ 2 semaines.		
Arménie	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Aruba (Pays-Bas)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Australie	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Autriche	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Azerbaïdjan	Régions jusqu'à 1 500 m d'altitude dans les basses terres rurales entre le fleuve Kura et la rivière Arax.	Utiliser des mesures de protection individuelle.	Juin à octobre	0
B				
Bahamas	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Bahreïn	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Bangladesh	Aucune transmission du paludisme dans la ville de Dhaka. Peu de risque ou aucun risque dans les régions du pays qui ne sont pas décrites ci-dessous. La transmission ne se produit que dans les régions rurales dans 13 des 64 districts. Le risque est élevé dans les districts de Chittagong Hill Tract (Bandarban, Rangamati et Khagrachari), le district de Chittagong et le district de Cox Bazaar. Un faible risque existe dans les districts de Hobigonj, de Kurigram, de Moulvibazar, de Mymensingh, de Netrakona, de Sherpur, de Sunamgonj et de Sylhet. La plupart des régions du pays, y compris la ville de Dhaka, ne sont pas touchées par le paludisme.	Aucune. Mesures de protection individuelle. Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	S.O. S.O. S.O. À l'année	S.O. S.O. S.O. > 50

PAYS	RÉGIONS DE TRANSMISSION DU PALUDISME (2-4)	CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR LE CCMTMV (2-9)	SAISON (3;4)	PLASMODIUM FALCIPARUM (2-4) (EN %)
Barbade	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Bélarus	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Belgique	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Belize	Aucune transmission du paludisme à Belize City et dans les îles fréquentées par les touristes. Risque faible dans les districts de Belize, de Corozal et d'Orange Walk. Risque modéré dans les districts de Cayo, de Stann Creek et de Toledo.	Aucune. Aucune; utiliser des mesures de protection individuelle. Chloroquine.	À l'année	0 à 5
Bénin	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	85
Bermudes (Royaume-Uni)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Bhoutan	Régions jusqu'à 1 700 m d'altitude dans les districts du sud, le long de la frontière avec l'Inde : Geylegphug, Samdrup Jongkhar, Samtse (Samchi), Sarpang, Tsirang (Chirang) et Zhemgang (Shemgang).	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	60
Birmanie (Myanmar)	Aucune transmission du paludisme dans les régions situées à plus de 1 000 m d'altitude ou dans les villes de Rangoon (Yangon) et de Mandalay. Régions jusqu'à 1 000 m d'altitude, sauf Rangoon (Yangon) et Mandalay. Le risque de transmission est le plus élevé dans les régions forestières éloignées. Résistance à la méfloquine signalée dans les provinces de Bago, de Kachin, de Kayah, de Kayin, de Shan et de Tanintharyi.	Aucune. Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine. Atovaquone/proguanil ou doxycycline.	S.O. À l'année	S.O. 90

PAYS	RÉGIONS DE TRANSMISSION DU PALUDISME (2-4)	CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR LE CCMTMV* (2-9)	SAISON (3;4)	PLASMODIUM FALCIPARUM (2-4) (EN %)
Bolivie (État plurinational de)	Aucune transmission du paludisme dans les régions jusqu'à 2 500 m, y compris la ville de La Paz.	Aucune.	S.O.	S.O.
	Toutes les régions situées à des altitudes inférieures à 2 500 m. Le risque est principalement lié à <i>P. vivax</i> , sauf exception ci-dessous. La transmission du paludisme <i>P. falciparum</i> se produit dans les départements du nord de Beni et de Pando (particulièrement dans les localités de Guayaramerín et de Riberalta) et de Santa Cruz.	Atovaquone/proguanil, chloroquine, doxycycline ou méfloquine. Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	7
Bosnie-Herzégovine Botswana	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
	Aucune transmission du paludisme dans les villes de Francistown ou de Gaborone ou dans les régions qui ne sont pas citées ci-dessous. Régions du nord du pays : districts/ sous-districts de Bobirwa, de Boteti, de Chobe, de Ngamiland, d'Okavango, de Tutume. Aucune dans le district du Nord-Est.	Aucune. Aucune.	S.O. S.O.	S.O. S.O.
Brésil	Peu de transmission, voire aucune transmission du paludisme aux chutes d'Iguazu, dans la région de Pantanal, dans les villes de Brasília, de Recife, de Rio de Janeiro, de São Paulo et de Salvador, ou dans les autres régions qui ne sont pas citées ci-dessous.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	Principalement de novembre à juin	90
	Régions jusqu'à 900 m d'altitude dans la plupart des régions forestières des États suivants : Acre, Amapá, Amazonas, Rondônia, Roraima et Tocantins (partie occidentale); et dans certaines parties des États suivants : Maranhão (partie occidentale), Mato Grosso (partie septentrionale), Pará (sauf la ville de Belém) et Tocantins (partie occidentale). La transmission se produit également dans certaines régions urbaines périphériques (Boa Vista, Cruziero do Sul, Macapá, Manaus, Marabá, Pôrto Velho, Rio Branco et Santarém).	Aucune; utiliser des mesures de protection individuelle. Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine	À l'année	15

PAYS	RÉGIONS DE TRANSMISSION DU PALUDISME (2-4)	CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR LE CCMTMV (2-9)	SAISON (3;4)	PLASMODIUM FALCIPARUM (2-4) (EN %)
Brunei Darussalam	Infection humaine avec <i>P. knowlesi</i> signalée.	Aucune; utiliser des mesures de protection individuelle.	S.O.	S.O.
Bulgarie	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Burkina Faso	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	80
Burundi	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	86
C				
Cambodge	Aucune transmission du paludisme dans la ville de Phnom Penh ou dans la région autour du lac Tonlé Sap (Siem Reap). Transmission négligeable dans les régions touristiques d'Angkor Wat et de Siem Reap. Une résistance à la méfloquine est signalée dans les provinces occidentales de Banteay Meanchey, de Battambang, de Koh Kong, d'Odder Meanchey, de Pailin, de Kampot, de PreahVihear, de Pursat et Siemreap (à la frontière avec la Thaïlande).	Aucune; utiliser des mesures de protection individuelle. Doxycycline ou atovaquone/proguanil.	À l'année	86
Cameroun	Toutes les autres régions.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	85
Canada	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Cap-Vert	Cas limités à l'île de São Tiago (Santiago).	Aucune; utiliser des mesures de protection individuelle.	Août à novembre	Principalement <i>P. Falciparum</i>
Chili	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.

PAYS	RÉGIONS DE TRANSMISSION DU PALUDISME (2-4)	CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR LE CCMTMV* (2-9)	SAISON (3;4)	PLASMODIUM FALCIPARUM (2-4) (EN %)
Chine	<p>Aucune transmission du paludisme dans les zones urbaines ou dans le nord de la Chine.</p> <p>Transmission limitée du paludisme à <i>P. vivax</i> dans les provinces du sud et dans certaines provinces du centre, y compris Anhui, Guizhou, Henan, Hubei et Jiangsu.</p> <p>Le risque de contracter le paludisme dans le centre de la Chine est faible.</p>	<p>Aucune.</p> <p>Pour les voyageurs se rendant dans les grandes villes et faisant des excursions d'une journée à la campagne ou sur le fleuve Yangtze : aucune; utiliser des mesures de protection individuelle.</p> <p>Pour les personnes voyageant beaucoup dans ou à travers les régions rurales du sud de la Chine : chloroquine.</p>	S.O.	S.O.
	<p>La transmission du paludisme à <i>P. falciparum</i> se produit dans la province de Yunnan et, dans une moindre mesure, dans la province de Hainan. Des résistances de <i>P. falciparum</i> à la chloroquine et à la pyriméthamine-sulfadoxine ont été signalées.</p>	<p>Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.</p>		9
Cisjordanie et bande de Gaza	<p>Une résistance de <i>P. falciparum</i> à la méfloquine a été signalée dans la province de Yunnan, dans les régions frontalières de la Birmanie (Myanmar).</p>	<p>Atovaquone/proguanil ou doxycycline.</p>	S.O.	S.O.
Colombie	<p>Aucune transmission du paludisme.</p> <p>Aucune transmission du paludisme : dans les zones urbaines, y compris Bogotá, sa région et Cartagena; à une altitude supérieure à 1 600 m; ou sur les îles de l'archipel de San Andrés y Providencia dans la mer des Caraïbes.</p>	<p>Aucune.</p> <p>Aucune.</p>	S.O.	S.O.
	<p>Zones rurales ou de jungle jusqu'à 1 600 m d'altitude.</p>	<p>Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.</p>	À l'année	35 à 40
Comores	<p>Toutes.</p>	<p>Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.</p>	À l'année	Principalement <i>P. Falciparum</i>

PAYS	RÉGIONS DE TRANSMISSION DU PALUDISME (2-4)	CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR LE CCMTMV (2-9)	SAISON (3;4)	PLASMODIUM FALCIPARUM (2-4) (EN %)
Congo	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	90
Congo (République démocratique du - anciennement Zaïre)	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	90
Corée (République de - Corée du Sud)	Risques limités dans la zone démilitarisée (DMZ); régions rurales dans les parties nord des provinces de Gyeonggi-do (Kyonggi) et de Gangwon-do (Kangwon-do); partie nord de la ville d'Incheon.	Aucune; utiliser des mesures de protection individuelle.	Mars à décembre	0
Corée (République populaire démocratique de - Corée du Nord)	Risques limités dans certaines régions du sud.	Aucune; utiliser des mesures de protection individuelle.	Mars à décembre (supposition)	0 (supposition)
Costa Rica	Peu de risque, voire aucun risque de transmission du paludisme dans une grande partie du pays, à l'exception des régions indiquées ci-dessous. Aucune transmission du paludisme dans la ville de Limón (Puerto Limón). Province de Limón (sauf la ville de Limón), principalement dans le canton de Matina.	Aucune; utiliser des mesures de protection individuelle. Chloroquine.	À l'année	Principalement P. vivax
Côte d'Ivoire	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	85
Croatie	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Cuba	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Curacao (Pays-Bas)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Chypre	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
D				
Danemark	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Djibouti	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	90
Dominique	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.

PAYS	RÉGIONS DE TRANSMISSION DU PALUDISME (2-4)	CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR LE CCMTMV* (2-9)	SAISON (3;4)	PLASMODIUM FALCIPARUM (2-4) (EN %)
E				
Égypte	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
El Salvador	Rares cas le long de la frontière avec le Guatemala.	Aucune; utiliser des mesures de protection individuelle.	À l'année	< 1
Émirats arabes unis	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Équateur	Aucune transmission du paludisme à des altitudes supérieures à 1 500 m, y compris à Cuenca, à Quito et dans d'autres villes et villages des hautes terres des Andes, ainsi que dans la ville de Guayaquil et sur les îles Galapagos. Toutes les autres régions jusqu'à 1 500 m. Risque plus élevé le long du littoral, dans le nord.	Aucune.	S.O.	S.O.
Érythrée	Aucune transmission du paludisme à des altitudes supérieures à 2 200 m, y compris dans la ville d'Asmara. Toutes les régions jusqu'à 2 200 m d'altitude.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	10
Espagne	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Estonie	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
États-Unis	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Éthiopie	Aucune transmission du paludisme à des altitudes supérieures à 2 200 m, y compris dans la ville d'Addis-Abeba. Toutes les régions jusqu'à 2 200 m d'altitude, y compris Axum (2 139 m), Dire Dawa (1 262 m), Harar (1 848 m) et Nazret (1 725 m).	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	60 à 70
F				
Fidji	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Finlande	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
France	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.

PAYS	RÉGIONS DE TRANSMISSION DU PALUDISME (2-4)	CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR LE CCMTMV* (2-9)	SAISON (3;4)	PLASMODIUM FALCIPARUM (2-4) (EN %)
G				
Gabon	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	90
Gambie	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	> 85
Géorgie	Risques limités dans les régions orientales à la frontière de l'Azerbaïdjan La ville de Tbilissi ne présente aucun risque.	Aucune; utiliser des mesures de protection individuelle.	Juin à octobre	0
Ghana	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	> 90
Gibraltar (Royaume-Uni)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Grèce	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Grenade	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Greenland (Danemark)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Guadeloupe (France)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Guam (États-Unis)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Guatemala	Aucune transmission du paludisme dans les zones urbaines, dans les régions à plus de 1 500 m d'altitude ou dans la ville de Guatemala, à Antigua et au lac Atitlán.	Aucune.	S.O.	S.O.
Guinée	Régions rurales jusqu'à 1 500 m d'altitude. Toutes.	Chloroquine.	À l'année	3
Guinée-Bissau	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	85
Guinée équatoriale	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	85

PAYS	RÉGIONS DE TRANSMISSION DU PALUDISME (2-4)	CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR LE CCMTMV* (2-9)	SAISON (3;4)	PLASMODIUM FALCIPARUM (2-4) (EN %)
Guyane	Toutes les régions jusqu'à 900 m d'altitude. Le risque est élevé dans toutes les zones à l'intérieur des terres. Des cas sporadiques ont été signalés dans la zone côtière densément peuplée. De rares cas ont été signalés dans les villes d'Amsterdam et de Georgetown.	Georgetown et New Amsterdam : mesures de protection individuelle. Zone côtière entre Vreed en Hoop et New Amsterdam : des mesures de protection individuelle peuvent être envisagées. Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	50
Guyane française	Aucune transmission du paludisme dans la ville de Cayenne ou sur l'île du Diable. Toutes les autres régions. Les risques sont faibles le long des côtes, mais augmentent vers l'intérieur des terres. Risques élevés de transmission dans les municipalités frontalières du Brésil et du Suriname.	Aucune. Des mesures de protection individuelle peuvent être envisagées dans les régions côtières. Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	S.O. À l'année	S.O. < 50
H				
Haïti	Toutes.	Chloroquine.	À l'année	99
Honduras	Aucune transmission du paludisme dans les villes de Tegucigalpa et de San Pedro Sula. Le risque est faible dans les régions montagneuses à plus haute altitude dans l'ouest, où des mesures de protection individuelle peuvent être envisagées. Le risque est élevé dans les départements de Gracias a Dios et des Islas de la Bahía (îles de la baie) et modéré dans les départements d'Atlántida, de Colon, d'Olancho et de Yoro.	Aucune. Chloroquine.	S.O. À l'année	S.O. 7
Hong Kong (Chine)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Hongrie	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
I				
Îles Caïmans (Royaume-Uni)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Îles Cook (Nouvelle-Zélande)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.

PAYS	RÉGIONS DE TRANSMISSION DU PALUDISME (2-4)	CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR LE CCMTMV (2-9)	SAISON (3;4)	PLASMODIUM FALCIPARUM (2-4) (EN %)
Îles Mariannes du Nord (États-Unis)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Îles Marshall	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Îles Pitcairn (Royaume-Uni)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Îles Salomon	Aucune transmission du paludisme sur quelques-unes des îles périphériques de l'est et du sud.	Aucune.	S.O.	S.O.
	Toutes les autres régions.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	60
Îles Turks et Caicos (Royaume-Uni)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Îles Vierges britanniques (Royaume-Uni)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Îles Vierges des États-Unis	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Inde	Aucune transmission du paludisme à plus de 2 000 m d'altitude dans certaines parties des États d'Himachal Pradesh, de Jammu- Cachemire et de Sikkim.	Aucune.	S.O.	S.O.
	Toutes les autres régions, y compris la plupart des zones urbaines comme Bombay (Mumbai) et Delhi. Le risque est plus faible dans la plupart des régions les plus au sud de l'Inde. Le risque est faible dans les régions urbaines centrales d'Agra et de Bangalore.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine. Des mesures de protection individuelle peuvent être envisagées pour les séjours < 1 semaine dans les régions urbaines centrales de Delhi, d'Agra et de Bangalore.	À l'année	> 40

PAYS	RÉGIONS DE TRANSMISSION DU PALUDISME (2-4)	CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR LE CCMTMV (2-9)	SAISON (3;4)	PLASMODIUM FALCIPARUM (2-4) (EN %)
Indonésie	Aucune transmission du paludisme dans la municipalité de Jakarta, dans les principales zones métropolitaines, y compris Ubud, ou dans les principaux centres de villégiature touristiques à Bali et à Java.	Aucune.	S.O.	S.O.
	En général, le risque est plus élevé dans les régions plus orientales de l'Indonésie : notamment dans les provinces des Nusa Tenggara oriental, des Moluques, des Moluques du Nord, de la Papouasie (Irian Jaya) et la Papouasie occidentale. Le risque existe également sur l'île de Lombok et dans les régions rurales de l'île Kalimantan (Bornéo). Le risque de transmission est faible dans les régions rurales de Java et de Bali; des cas sporadiques ont été signalés chez les voyageurs dans les régions rurales de Bali. Dans les autres parties du pays, le risque de paludisme existe dans certains districts.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	66
Iran (République islamique d')	Régions rurales dans les provinces d' Hormozgan, de Kerman (partie tropicale uniquement) et de Sistan Baluchestan (partie sud uniquement).	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	Mars à novembre	12
	Toutes les autres régions.	Aucune.	S.O.	S.O.
Iraq	Aucun cas acquis localement signalé depuis 2009.	Aucune.	S.O.	S.O.
	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Irlande	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Israël	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Italie	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.

PAYS	RÉGIONS DE TRANSMISSION DU PALUDISME (2-4)	CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR LE CCMTMV (2-9)	SAISON (3;4)	PLASMODIUM FALCIPARUM (2-4) (EN %)
J				
Jamaïque	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Japon	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Jordanie	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
K				
Kazakhstan	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Kenya	Peu de transmission, voire aucune transmission du paludisme à des altitudes supérieures à 2 500 m ou dans la ville de Nairobi. Toutes les régions jusqu'à 2 500 m d'altitude, sauf dans la ville de Nairobi.	Aucune. Aucune; utiliser des mesures de protection individuelle.	S.O. À l'année	S.O. 85
Kirghizistan	Aucun risque de transmission.	Aucune.	Juin à octobre	S.O.
Kiribati	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Kosovo	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Koweït	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
L				
Laos (République démocratique populaire du)	Aucune transmission du paludisme dans la ville de Vientiane. Une résistance à la méfloquine a été signalée le long de la frontière entre le Laos et la Birmanie (Myanmar), dans les provinces de Bokeo et Louang Namtha ainsi que le long de la frontière entre le Laos et la Thaïlande, dans les provinces de Champasak et de Saravan. Toutes les autres régions.	Aucune. Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	S.O. À l'année	S.O. 95
Lesotho	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Lettonie	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Liban	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Libéria	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	85

PAYS	RÉGIONS DE TRANSMISSION DU PALUDISME (2-4)	CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR LE CCMTMV (2-9)	SAISON (3;4)	PLASMODIUM FALCIPARUM (2-4) (EN %)
Libye (Jamahiriya arabe libyenne)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Liechtenstein	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Lituanie	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Luxembourg	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
M				
Macao (Chine)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Macédoine	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Madagascar	Toutes. Le risque est le plus élevé dans les zones côtières.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	85
Malaisie	Aucune transmission du paludisme dans les zones urbaines et côtières. Transmission en Malaisie péninsulaire limitée aux régions rurales à l'intérieur des terres. Risques en Malaisie orientale (Bornéo) limités à l'arrière-pays profond dans les États de Sabah et Sarawak. <i>P. knowlesi</i> est présent en Malaisie orientale (Bornéo) et en Malaisie péninsulaire et, selon les rapports, concernent 28 % des cas dans l'État de Sarawak.	Aucune. Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	S.O. À l'année	S.O. 40
Malawi	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	90
Maldives	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Mali	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	85
Malte	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Maroc	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Martinique (France)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Maurice	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.

PAYS	RÉGIONS DE TRANSMISSION DU PALUDISME (2-4)	CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR LE CCMTMV* (2-9)	SAISON (3;4)	PLASMODIUM FALCIPARUM (2-4) (EN %)
Mauritanie	Aucune transmission du paludisme dans les provinces du nord de Dakhlet-Nouadhibou et de Tiris-Zemmour. Présence dans les provinces du sud, y compris Nouakchott.	Aucune. Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	S.O. À l'année, sauf de juillet à octobre à Adrar et à Inchiri.	S.O. 85
Mayotte (France)	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	40 à 50
Mexique	Transmission du paludisme minimale ou absente dans les principales régions de villégiature sur le littoral, y compris la ville d'Acapulco ou le long de la Riviera Maya, y compris les villes de Cancún, de Cozumel et de Playa del Carmen. Aucune transmission le long de la frontière avec les États-Unis. Peu de transmission du paludisme dans les États de Jalisco, de Quintana Roo, de Sonora et de Tabasco.	Aucune. Utiliser des mesures de protection individuelle.	À l'année	0
	Risque modéré dans certaines parties des États de Chiapas et de Oaxaca.	Chloroquine		
	Risque faible dans les régions rurales des États de Nayarit, de Sinaloa, de Chihuahua et de Durango.	Chloroquine pour les séjours > 1 semaine; chloroquine ou mesures de protection individuelle uniquement pour les séjours ≤ 1 semaine.		
Micronésie (États fédérés de)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Moldavie (République de)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Monaco	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Mongolie	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Monténégro	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.

PAYS	RÉGIONS DE TRANSMISSION DU PALUDISME (2-4)	CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR LE CCMTMV (2-9)	SAISON (3;4)	PLASMODIUM FALCIPARUM (2-4) (EN %)
Montserrat (Royaume-Uni)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Mozambique	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine	À l'année	90
N				
Namibie	Aucune transmission du paludisme dans les deux tiers sud du pays, y compris la ville de Windhoek. Les régions de Caprivi; Kunene, y compris les régions le long du fleuve Kunene et du parc national d'Etosha; Kavango. Les régions d'Ohangwena, d'Omaheke, d'Omusati, d'Oshana, d'Oshikoto et d'Otjozondjupa.	Aucune.	S.O.	S.O.
Nauru	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Népal	Aucune transmission du paludisme à des altitudes supérieures à 1 200 m, y compris dans la ville de Katmandu. Toutes les régions jusqu'à 1 200 m d'altitude. Une région de transmission du paludisme souvent visitée par les touristes est la région de Terai, dans le sud du Népal, qui comprend le parc national de Chitwan.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année Novembre à juin	90
Nicaragua	Peu de transmission, voire aucune transmission du paludisme dans les départements qui ne sont pas énumérés ci-dessous. Départements de Chinandega, de León, de Managua et de Matagalpa, et régions autonomes. Atlántico Norte (RAAN) et Atlántico Sur (RAAS).	Aucune; utiliser des mesures de protection individuelle. Chloroquine.	À l'année	15 10

PAYS	RÉGIONS DE TRANSMISSION DU PALUDISME (2-4)	CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR LE CCMTMV (2-9)	SAISON (3;4)	PLASMODIUM FALCIPARUM (2-4) (EN %)
Niger	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	85
Nigéria	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	85
Niue (Nouvelle-Zélande)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Nouvelle-Calédonie (France)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Nouvelle-Zélande	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Norvège	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
O				
Oman	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Ouganda	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	> 85
Ouzbékistan	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	Juin à octobre	S.O.
P				
Pakistan	Toutes les régions jusqu'à 2 000 m d'altitude. Risque lié à <i>P. vivax</i> et à <i>P. falciparum</i> . Le risque est plus faible dans le nord, y compris à Islamabad, surtout pendant les mois d'hiver en raison des températures froides.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	30
Palaos	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.

PAYS	RÉGIONS DE TRANSMISSION DU PALUDISME (2-4)	CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR LE CCMTMV (2-9)	SAISON (3;4)	PLASMODIUM FALCIPARUM (2-4) (EN %)
Panama	Peu de transmission, voire aucune transmission du paludisme à Panama City, dans la zone du canal ou dans les régions qui ne sont pas énumérées ci-dessous.	Aucune; utiliser des mesures de protection individuelle.	À l'année	1
	Provinces et territoires indigènes (comarques) le long du littoral des Caraïbes et frontières avec le Costa Rica et la Colombie : Bocas del Toro, Chiriquí, Colón, Ngöbe-Buglé, Panamá et Veraguas.	Chloroquine pour les séjours > 1 semaine; <i>chloroquine</i> ou <i>mesures de protection individuelle uniquement pour les séjours < 1 semaine.</i>		
Papouasie-Nouvelle-Guinée	La plupart des transmissions se produisent dans les provinces de l'est du canal de Panama, vers la frontière avec la Colombie. Une résistance de <i>P. falciparum</i> à la chloroquine a été signalée dans la province de Darién et dans la comarque de Kuna Yala (San Blas).	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	65 à 80
	Toutes les régions jusqu'à 1 800 m d'altitude.			
Paraguay	Peu de transmission, voire aucune transmission du paludisme dans les départements qui ne sont pas énumérés ci-dessous.	Aucune; utiliser des mesures de protection individuelle.	Octobre à mai	5
	Départements d'Alto Paraná et de Caaguazú.	Chloroquine pour les séjours > 2 semaines; <i>chloroquine</i> ou <i>mesures de protection individuelle uniquement pour les séjours ≤ 2 semaines.</i>		
Pays-Bas	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.

PAYS	RÉGIONS DE TRANSMISSION DU PALUDISME (2-4)	CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR LE CCMTMV (2-9)	SAISON (3;4)	PLASMODIUM FALCIPARUM (2-4) (EN %)
Pérou	Aucun risque de paludisme à plus de 2 000 m d'altitude, y compris les régions des hautes terres touristiques (Machu Picchu, lac Titicaca et les villes d'Arequipa, de Cuzco et de Puno) ou dans les villes de Lima et au sud de Lima, y compris Moquegua, Nazca et Tacna.	Aucune.	S.O.	S.O.
	Toutes les régions jusqu'à 2 000 m (à l'exception des villes susmentionnées). Cela comprend les villes de Puerto Maldonado et d'Iquitos. La plupart des cas de <i>P. Falciparum</i> se produisent dans la région de Loreto.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	15
Philippines	Peu de transmission, voire aucune transmission du paludisme dans les zones urbaines ou sur les îles qui ne sont pas énumérées ci-dessous.	Aucune; utiliser des mesures de protection individuelle.	À l'année	70 à 80
	Régions rurales jusqu'à 600 m d'altitude sur les îles suivantes : Basilu, Luzon, Mindanao, Mindoro, Palawan, Sulu (Jolo) et Tawi-Tawi.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.		
Pologne	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Polynésie française	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Porto Rico (États-Unis)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Portugal	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Q				
Qatar	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.

PAYS	RÉGIONS DE TRANSMISSION DU PALUDISME (2-4)	CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR LE CCMTMV* (2-9)	SAISON (3;4)	PLASMODIUM FALCIPARUM (2-4) (EN %)
R				
République arabe sahraouie démocratique	Les cas de transmission du paludisme sont très rares.	Aucune; utiliser des mesures de protection individuelle.	Inconnue	Inconnu
République centrafricaine	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine	À l'année	85
République dominicaine	Peu, voire aucune transmission du paludisme dans les zones de villégiature de Romana et de Samaná, ou dans les villes de Santo Domingo, de Santiago et de Puerto Plata. Certaines transmissions ont eu lieu par le passé dans la province de La Altagracia, y compris dans les zones de villégiature comme Punta Cana.	Aucune; utiliser des mesures de protection individuelle. En l'absence de toute éclosion récente dans la province de La Altagracia, des mesures de protection individuelles uniquement sont recommandées pour les centres de villégiature de cette province. Consulter un médecin en cas de fièvre.	À l'année	100
	Zones rurales, avec un risque élevé dans les provinces de Dajabón, d'Elias Piña et de San Juan, à la frontière d'Haïti.	Chloroquine.		
République tchèque	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Réunion (France)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Roumanie	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Royaume-Uni	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Russie (Fédération de)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Rwanda	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	90

PAYS	RÉGIONS DE TRANSMISSION DU PALUDISME (2-4)	CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR LE CCMTMV (2-9)	SAISON (3;4)	PLASMODIUM FALCIPARUM (2-4) (EN %)
S				
Saint-Barthélemy (France)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Saint-Kitts-et-Nevis	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Saint-Martin	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Saint-Martin (France)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Saint-Martin (Pays-Bas)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Saint-Pierre et Miquelon (France)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Saint-Siège (Cité du Vatican)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Saint-Vincent-et- les-Grenadines	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Sainte-Hélène (Royaume-Uni)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Sainte-Lucie	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Samoa	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Samoa américaines	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Sao Tomé-et-Principe	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	85
Sénégal	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	> 85
Serbie	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Seychelles	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Sierra Leone	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	85
Singapour	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.

PAYS	RÉGIONS DE TRANSMISSION DU PALUDISME (2-4)	CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR LE CCMTMV (2-9)	SAISON (3;4)	PLASMODIUM FALCIPARUM (2-4) (EN %)
Slovaquie	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Slovénie	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Somalie	Toutes. Le risque de transmission du paludisme est plus faible et suit une tendance saisonnière dans le nord.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	90
Soudan (République du)	Toutes. Le risque de transmission du paludisme est le plus élevé dans les parties sud du pays. Le risque est plus faible et suit une tendance saisonnière dans le nord. Le risque le long du littoral de la mer Rouge est très faible.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année (principalement pendant la saison des pluies dans le nord)	90
Soudan du Sud	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	90
Sri Lanka	Aucune transmission du paludisme dans les districts de Colombo, de Galle, de Gampaha, de Kalutara, de Matara et de Nuwara Eliya. Toutes les autres régions.	Aucune.	S.O.	S.O.
Suède	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	À l'année	15
Suisse	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Suriname	Peu de transmission, voire aucune transmission du paludisme dans les sept districts qui longent le littoral atlantique, y compris dans la ville de Paramaribo. Régions à l'intérieur du pays. Le risque de transmission du paludisme est le plus élevé le long de la frontière orientale avec la Guyane française ainsi que dans les régions aurifères.	Aucune; utiliser des mesures de protection individuelle. Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	70

PAYS	RÉGIONS DE TRANSMISSION DU PALUDISME (2-4)	CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR LE CCMTMV (2-9)	SAISON (3;4)	PLASMODIUM FALCIPARUM (2-4) (EN %)
Swaziland	Régions dans l'est du pays, y compris tout le district de Lubombo et la moitié orientale des districts de Hhohho, de Manzini et de Shiselweni. Mbabane ne présente aucun risque.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	90
Syrie (République arabe syrienne)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
T				
Tadjikistan	Toutes les régions jusqu'à 2 000 m d'altitude, et particulièrement les provinces du Haut-Badakhchan et de Khatlon, ainsi que les districts de Douchanbe et de Ghafurov (anciennement Leninabad).	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine pour les séjours > 1 semaine; atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine ou mesures de protection individuelle uniquement pour les séjours ≤ 1 semaine.	Juin à octobre	10
Tanzanie (République-Union de)	Toutes les régions jusqu'à 1 800 m d'altitude.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	> 85
Tchad	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	85
Thaïlande	Aucune transmission du paludisme dans les villes, y compris Bangkok, Chiang Mai, Chiang Rai, Pattaya, Koh Samui, Phang Nga, Phuket (ville) et Koh Phangan, ou dans les principaux centres de villégiature touristiques. Régions forestières rurales à proximité des frontières avec le Cambodge, la Birmanie (Myanmar) et le Laos. Régions forestières dans les districts de Phang Nga et de Phuket. Certaines îles présentent un risque de transmission du paludisme. Une résistance à la méfloquine a été signalée.	Aucune.	S.O.	S.O.
		Atovaquone/proguanil ou doxycycline.	À l'année	50 à 75

PAYS	RÉGIONS DE TRANSMISSION DU PALUDISME (2-4)	CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR LE CCMTMV (2-9)	SAISON (3;4)	PLASMODIUM FALCIPARUM (2-4) (EN %)
Timor-Leste (Timor-Oriental)	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	50
Togo	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	85
Tokelau (Nouvelle- Zélande)	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Tonga	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Trinité-et-Tobago	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Tunisie	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Turquie	Aucune transmission du paludisme dans les régions ouest et nord-est du pays, y compris les destinations touristiques communes que représentent les villes d'Izmir et d'Istanbul, et la région de Cappadoce.	Aucune.	S.O.	S.O.
	Transmission limitée du paludisme dans le sud-est du pays.	Chloroquine pour les séjours > 2 semaines; chloroquine ou mesures de protection individuelle uniquement pour les séjours ≤ 2 semaines.	Mai à octobre	Sporadique-ment
Turkménistan	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Tuvalu	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
U				
Ukraine	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
Uruguay	Aucune transmission du paludisme.	Aucune.	S.O.	S.O.
V				
Vanuatu	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	60

PAYS	RÉGIONS DE TRANSMISSION DU PALUDISME (2-4)	CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR LE CCMTMV (2-9)	SAISON (3;4)	PLASMODIUM FALCIPARUM (2-4) (EN %)
Venezuela (république bolivarienne du)	Aucune transmission du paludisme dans la plupart des zones urbaines et sur l'île Margarita.	Aucune.	S.O.	S.O.
	Principalement <i>P. vivax</i> – la transmission du paludisme se produit dans les régions rurales des États d'Anzoátegui, d'Apure, de Delta Amacuro, de Monagas, de Sucre et de Zulia.	Atovaquone/proguanil, chloroquine, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	17
	La transmission de <i>P. falciparum</i> se produit principalement dans les États d'Amazonas et de Bolívar (y compris le Salto Angel).	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.		
Vietnam	Aucune dans les zones urbaines, le delta du Fleuve Rouge et la plaine côtière du Vietnam central. Rares cas dans le delta du Mékong. En général, le parcours côtier souvent emprunté entre Hô-Chi-Minh-Ville et Hanoi avec des arrêts d'une nuit dans des zones urbaines ne nécessite pas de chimioprophylaxie.	Utiliser des mesures de protection individuelle.	À l'année	50 à 90
	Régions rurales, à l'exception de celles énumérées ci-dessus. Le risque est plus faible dans la ville de Sa Pa, dans les montagnes au nord-ouest d'Hanoi; des mesures de protection individuelle peuvent être envisagées pour les séjours inférieurs à 1 semaine, notamment pendant les mois d'hiver.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.		
	Une résistance à la méfloquine a été signalée dans la partie sud du pays, dans les provinces suivantes : Dac Lac, Gia Lai, Khanh Hoa (partie occidentale), Kon Tum, Lam Dong, Ninh Thuan (partie occidentale), Song Be et Tay Ninh.	Atovaquone/proguanil ou doxycycline.		

PAYS	RÉGIONS DE TRANSMISSION DU PALUDISME (2-4)	CHIMIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE PAR LE CCMTMV* (2-9)	SAISON (3;4)	PLASMODIUM FALCIPARUM (2-4) (EN %)
Y				
Yémen	Aucune transmission du paludisme à des altitudes supérieures à 2 000 m, y compris dans la ville de Sanaa.	Aucune.	S.O.	S.O.
	Transmission très limitée sur l'île de Socotra.	Aucune; utiliser des mesures de protection individuelle.	À l'année, mais principalement de septembre à février	95
	Toutes les régions jusqu'à 2 000 m d'altitude.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.		
Z				
Zambie	Toutes.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.	À l'année	> 90
Zimbabwe	Transmission du paludisme négligeable à Harare et à Bulawayo.	Aucune; utiliser des mesures de protection individuelle.	Novembre à juin	> 90
	Toutes les autres régions jusqu'à 1 200 m d'altitude. La transmission du paludisme se produit toute l'année dans la vallée du Zambèze, y compris aux Chutes Victoria.	Atovaquone/proguanil, doxycycline ou méfloquine.		

ABRÉVIATION : S.O. – sans objet.

* La chimioprophylaxie n'est recommandée dans les régions à risque désignées que pendant la saison de transmission indiquée. La chimioprophylaxie doit toujours être utilisée en plus des mesures de protection individuelle.

REMARQUE : Les mesures de protection individuelle sont décrites au chapitre 3 intitulé « Éducation du voyageur concernant le paludisme » et dans la Déclaration relative aux mesures de protection individuelle pour prévenir les piqûres ou morsures d'arthropodes du CCMTMV.

RÉFÉRENCES

- (1) Centers for Disease Control and Prevention. CDC health information for international travel 2012. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2012.
- (2) Centers for Disease Control and Prevention. Yellow Fever & Malaria Information, by Country. Yellow Book 2012: CDC Health Information for International Travel. Available from: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-2012-home.htm>. 2011.
- (3) World Malaria Risk Chart. International Association for Medical Assistance to Travellers 2011
- (4) Organisation mondiale de la Santé. Voyages internationaux et santé liste par pays 2011. www.who.int/ith/chapters/fr.
- (5) Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit. Empfehlungen zur Malariavorbeugung. 2011. [Cited 2011 June 12]. Available from: www.dtg.org/uploads/media/Malaria_2011.pdf.
- (6) Division maladies transmissibles. Paludisme (malaria) – mise à jour 2010. 2010. [Cited 2010 November 18]. Available from: www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00685/03062/index.html?lang=fr, Office fédéral de la santé publique, Confédération suisse. Bulletin OFSP.
- (7) Haut Conseil de la santé publique. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2011 (à l'attention des professionnels de santé). 2011. [Cited 2011 June 01]. Available from: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=7068, Institut de veille sanitaire.
- (8) Institut de médecine sociale et préventive de l'Université de Zurich. Santé-voyages: Vaccinations et mesures antipaludiques. 2010. [Cited 2010 November 18]. Available from: www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00685/03062/index.html?lang=fr, Office fédéral de la santé publique, Confédération suisse. Bulletin OFSP.
- (9) Smittskyddsinstitutet. Malariaprofylax 2010: Rekommendationer för malariaprofylax 2010. 2010. [Cited 2010 Nov 24]. Available from: www.smittskyddsinstitutet.se/upload/Publikationer/malariaprofylax-2010.pdf.

ANNEXE II : AIDE-MÉMOIRE POUR CONSEILLER LES VOYAGEURS QUI SE RENDENT DANS LES RÉGIONS IMPALUDÉES

Voici la liste des points principaux à examiner lorsqu'on conseille des voyageurs qui prévoient voyager dans des régions où un risque de transmission du paludisme existe.

ÉVALUER LE RISQUE DE PALUDISME (VOIR LE CHAPITRE 2 ET L'ANNEXE I)

RISQUE DE DISTRIBUTION ET DE TRANSMISSION DU PALUDISME DANS LES PAYS DE DESTINATION

Est-ce que la transmission du paludisme varie selon les saisons?

Quelle espèce de paludisme est présente ou prédomine dans les pays de destination?

Est-ce qu'une résistance aux antipaludéens a été signalée ou est répandue?

SÉLECTIONNER LES RECOMMANDATIONS LIÉES AU TRAITEMENT CHIMIOPROPHYLACTIQUE ADAPTÉ (CHAPITRE 4)

Le voyageur est-il allergique à un médicament?

Les antipaludéens recommandés (de première intention) sont-ils contre-indiqués chez le voyageur?

Dans l'affirmative, choisir un médicament de remplacement.

Le voyageur présente-t-il une affection qui pourrait influencer 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?

Des interactions médicamenteuses doivent-elles être examinées?

FOURNIR DE L'INFORMATION AU SUJET DE LA CHIMIOPROPHYLAXIE ANTIPALUDÉENNE (CHAPITRE 3)

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).

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. Si les effets secondaires persistent, il faut consulter un médecin, sans interrompre la chimioprophylaxie.

En cas d'effets secondaires graves, il faut consulter sans délai un médecin et interrompre la chimioprophylaxie. Il faut prendre un autre médicament efficace immédiatement.

Les voyageurs peuvent contracter le paludisme même s'ils ont recours à la chimioprophylaxie.

Des collègues, des sites web et même des fournisseurs de soins de santé dans les pays de destination peuvent donner des avis contradictoires sur les antipaludéens. De telles sources sont souvent inexactes ou basées sur des méthodes élaborées pour d'autres populations, p. ex. des résidents de régions impaludées. Il faut continuer de prendre les médicaments (chimioprophylaxie) prescrits.

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 ces mesures ne devraient pas remplacer les agents chimioprophylactiques dont l'efficacité est reconnue.

FOURNIR DES RENSEIGNEMENTS AU SUJET DES MESURES DE PROTECTION INDIVIDUELLE (CONTRE LES MOUSTIQUES) (CHAPITRE 3)

Utiliser une moustiquaire de lit imprégnée d'insecticide, notamment si les moustiques ne peuvent pas être évités autrement, (p. ex. à l'aide de moustiquaires aux fenêtres).

Il est recommandé d'utiliser 20 à 30 % de DEET ou 20 % d'icaridine (un insectifuge homologué récemment au Canada) pour protéger les adultes contre les piqûres de moustiques.

L'icaridine à une concentration de 20 % est recommandée pour protéger les enfants (âgés de six mois à douze ans) contre les piqûres de moustiques.

Il n'existe aucun insectifuge autorisé au Canada pour les nourrissons âgés de moins de six mois. Cependant, si les piqûres de moustiques ne peuvent pas être autrement évitées, par exemple à l'aide d'une moustiquaire placée au-dessus d'un berceau, d'une poussette, etc., utiliser jusqu'à 10 % de DEET ou 20 % d'icaridine.

Il faut suivre le mode d'emploi figurant sur l'étiquette qui explique comment et où appliquer l'insectifuge. L'insectifuge doit être appliqué de nouveau si des piqûres de moustiques sont constatées avant l'intervalle de renouvellement de l'application recommandé qui est indiqué sur l'étiquette du produit.

Le *p*-menthane-3,8-diol est recommandé comme second choix après le DEET ou l'icaridine.

D'autres insectifuges ne sont pas recommandés (p. ex. citronnelle, huile de soja) pour protéger contre les piqûres de vecteurs de paludisme.

D'autres moyens, tels que les vaporisateurs d'insecticide, les spirales antimoustiques, les appareils électroniques, etc., ne sont pas recommandés pour protéger contre les piqûres de vecteurs de paludisme.

Pour de plus amples renseignements, le lecteur est prié de consulter la [Déclaration relative aux mesures de protection individuelle pour prévenir les piqûres ou morsures d'arthropodes](#) du CCMTMV.

FOURNIR DE L'INFORMATION AU SUJET DU PALUDISME (VOIR LE CHAPITRE 3)

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.

Les symptômes du paludisme peuvent être légers et non spécifiques, il faut donc prendre en considération la présence de cette maladie en cas de fièvre inexplicable ou de syndrome grippal pendant ou après un voyage dans une région impaludée. Le voyageur devrait rapidement consulter un médecin si ce type de maladie apparaît pendant ou après un voyage.

Il faut aviser son fournisseur de soins de santé de son voyage dans une région impaludée.

Le diagnostic précis de paludisme doit se faire au moyen de tests de laboratoire (chapitre 6 : examen microscopique de frottis sanguins, amplification par la polymérase ou tests de diagnostic rapides). Le diagnostic fondé uniquement sur les symptômes est relativement incertain. Cependant, si un diagnostic de paludisme a été posé dans une région impaludée, même si des analyses fiables n'ont pas été effectuées, il est prudent de prendre des mesures thérapeutiques contre le paludisme parce que la maladie peut évoluer rapidement jusqu'à mettre la vie en jeu si le traitement est retardé.

Si l'on croit être atteint de paludisme, des tests de laboratoire (examen microscopique de frottis sanguins, amplification par la polymérase ou tests de diagnostic rapides) doivent être effectués plus d'une fois afin de vérifier le diagnostic. L'autotraitement (s'il est prescrit) ne doit être mis en route que s'il est impossible d'obtenir facilement des soins médicaux. Il convient de consulter un médecin aussi tôt que possible après un autotraitement.

La chimioprophylaxie doit se poursuivre même en cas de paludisme.

VOYAGEURS SPÉCIAUX (VOIR LE CHAPITRE 5)

Certaines populations présentent un risque accru de paludisme.

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 de formes graves de paludisme et de conséquences défavorables sur la mère et le fœtus augmente pendant la grossesse. De plus, certains médicaments sont contre-indiqués durant la grossesse, (p. ex. la doxycycline).

Il faut porter une attention particulière aux jeunes enfants qui peuvent courir un risque plus élevé de paludisme en ce qui concerne les schémas chimioprophylactiques et de protection individuelle appropriés.

Les personnes ayant des comorbidités peuvent courir un risque plus élevé de paludisme et pourraient aussi nécessiter une attention particulière en raison des contre-indications ou des interactions médicamenteuses.

Les personnes qui sont issues de régions impaludées présentent souvent un risque accru de paludisme, par exemple parce qu'elles (et leur famille) visitent des régions où la transmission est importante ou ne prennent pas toutes les précautions appropriées. Ces voyageurs devraient recevoir des conseils précis pour corriger les idées fausses concernant l'immunité contre le paludisme (c.-à-d. qu'ils ne l'ont pas) et répondre au besoin de mesures de protection individuelle (c.-à-d. qu'ils devraient les utiliser).

Les personnes qui voyagent pendant longtemps pourraient décider de cesser la chimioprophylaxie antipaludéenne 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. Ces voyageurs devraient être avisés qu'ils présentent toujours un risque de paludisme (y compris de paludisme grave) et qu'il n'y a pas de durée limite d'utilisation de la chimioprophylaxie antipaludéenne chez les personnes qui tolèrent le médicament.

(Adaptation de *Voyages internationaux et santé*, Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2011).

ANNEXE III : FOIRE AUX QUESTIONS SUR LE PALUDISME (MALARIA)

**Le présent document peut être librement copié et distribué.*

LE PALUDISME REPRÉSENTE-T-IL UN RISQUE POUR LES VOYAGEURS CANADIENS?

Oui. Le paludisme est une cause majeure de mortalité à l'échelle mondiale et c'est la maladie infectieuse la plus susceptible de compromettre la vie des Canadiens voyageant dans des régions impaludées. Entre 400 et 1 000 cas de paludisme sont signalés parmi les voyageurs canadiens annuellement, provoquant une ou deux mortalités par année.

OÙ LE PALUDISME CONSISTE-T-IL UNE PRÉOCCUPATION?

- La plupart des régions en Afrique sub-saharienne et quelques régions dans le nord de l'Afrique.
- Des grandes régions dans le sud de l'Asie, en Asie du sud-est et quelques régions de l'Asie de l'est.
- Quelques places en Amérique centrale, notamment en Dominique Républicaine, en Haïti, quelques régions au Mexique et la plupart des régions en Amérique du sud.
- Papouasie-Nouvelle-Guinée et autres petits îles dans le sud du Pacifique et en Océanie, ainsi que quelques régions dans le Moyen orient et l'Europe de l'est.

Veillez consulter l'Annex I : Risque de paludisme et chimioprophylaxie recommandée par régions géographiques pour de amples informations concernant des régions précis où le risque de transmission est courant.

QUELS SONT LES SIGNES ET SYMPTÔMES PROPRES À UNE INFECTION PALUDÉENNE?

Toute personne qui a voyagé dans une région où le paludisme est endémique et qui a ensuite souffert de fièvre devrait rapidement consulter un médecin et demander à passer des tests de dépistage du paludisme, même si la fièvre semble survenir de nombreux mois après son retour au Canada. Les symptômes précoces comprennent notamment des céphalées, des douleurs musculaires ou articulaires, des douleurs dorsales, de la fatigue, des nausées et une perte d'appétit. Il est fréquent que les symptômes classiques du paludisme (une tendance cyclique de frissons sévères, de forte fièvre et de sueurs) ne se manifestent pas pour des cas peu sévères ou des cas de détection précoce. Les symptômes peuvent ressembler à ceux d'autres maladies telles que des infections virales mineures, la grippe, la gastroentérite et une pneumonie. Par conséquent, il est facile d'écarter la possibilité de paludisme.

UNE EXPOSITION PRÉCÉDENTE AU PALUDISME OFFRE-T-ELLE UNE QUELCONQUE PROTECTION AUX VOYAGEURS?

Non. Les voyageurs canadiens qui sont nés, ont grandi ou ont déjà vécu dans des régions impaludées ne sont pas immunisés contre le paludisme. Ils sont toujours à risque, peu importe leurs expositions précédentes ou leurs anciens épisodes de maladie.

EST-CE QUE TOUTES LES PERSONNES VOYAGEANT DANS LES TROPIQUES ONT BESOIN D'UNE CHIMIOPROPHYLAXIE ANTIPALUDÉENNE?

Non. Certaines destinations des tropiques sont exemptes de paludisme ou présentent un risque de paludisme si faible qu'une chimioprophylaxie antipaludéenne n'est peut-être pas nécessaire. Dans certains pays, la chimioprophylaxie antipaludéenne est parfois uniquement requise dans certaines

régions (habituellement des régions rurales), durant certaines saisons ou pour de longs séjours. Les limites des zones exemptes de paludisme au sein des pays impaludés peuvent changer rapidement et tous les individus (adultes et enfants) voyageant dans des régions présentant un quelconque risque de paludisme doivent utiliser des mesures de protection individuelle, notamment l'usage d'insectifuges et de moustiquaires imbibées d'insecticide pour éviter toutes piqûres de moustique. Ces mesures de prévention protègent également contre d'autres maladies transmises par des insectes, notamment la dengue.

LES VOYAGEURS PEUVENT-ILS CESSER DE PRENDRE DES ANTIPALUDÉENS OU D'UTILISER DES MESURES DE PROTECTION INDIVIDUELLE S'ILS NE REMARQUENT AUCUN MOUSTIQUE À LEUR DESTINATION?

Non. Même si les voyageurs ne remarquent aucun moustique, ils doivent continuer de prendre des antipaludéens. Les insectes porteurs de paludisme sont différents des insectes habituellement observés au Canada; en effet, ils nous piquent lorsque nous dormons et sont souvent beaucoup moins agressifs.

LES FEMMES ENCEINTES, LES BÉBÉS ET LES ENFANTS VOYAGEANT DANS DES RÉGIONS IMPALUDÉES DEVRAIENT-ILS RECEVOIR UN TRAITEMENT CHIMIOPROPHYLACTIQUE ANTIPALUDÉEN?

Oui. Les femmes enceintes, les bébés et les petits enfants courent un grand risque de contracter le paludisme et de souffrir de complications sévères découlant de celui-ci. S'ils doivent visiter des régions à risque élevé, ils devraient utiliser les meilleurs antipaludéens disponibles (voir le chapitre 5) et avoir recours à des mesures de protection individuelle. Les antipaludéens pris par les mères qui allaitent n'offriront aucune protection à l'enfant allaité.

LA PLUPART DES GENS SUIVANT UN TRAITEMENT CHIMIOPROPHYLACTIQUE ANTIPALUDÉEN SOUFFRENT-ILS D'EFFETS SECONDAIRES GRAVES?

Non. La majorité des gens prenant des antipaludéens (de 95 % à 99 %) ne souffrent d'aucun effet secondaire ou souffrent seulement d'effets secondaires peu sévères et temporaires. Dans la plupart des études, seuls de 1 à 6 % des gens changent de médicament par suite d'effets secondaires. Les réactions aux antipaludéens sont presque toujours réversibles.

Pour les voyageurs se déplaçant dans des régions à risque élevé, le risque de contraction du paludisme et d'en mourir est beaucoup plus grand que le risque de souffrir d'effets secondaires graves par suite d'une chimioprophylaxie antipaludéenne. Le choix final d'antipaludéen devrait reposer sur une évaluation des risques individuels, laquelle devrait être effectuée par un praticien de la santé des voyageurs compétent. L'évaluation des risques doit tenir compte de l'efficacité du médicament, de la volonté du voyageur d'accepter des effets secondaires potentiels, de la commodité de la posologie (hebdomadairement par opposition à quotidiennement), du coût et des antécédents médicaux du voyageur, ce qui englobe les contre-indications propres aux antipaludéens.

Si les effets secondaires sont graves, il faut alors choisir un différent antipaludéen. Les voyageurs qui s'inquiètent de leur capacité à tolérer un médicament peuvent demander à consulter un praticien de la santé des voyageurs bien avant leur voyage et envisager l'essai d'un antipaludéen avant leur départ.

OFFRE-T-ON DES ANTIPALUDÉENS PLUS SÉCURITAIRES OU PLUS EFFICACES?

Pour les régions du monde à risque élevé de paludisme résistant à la chloroquine, trois médicaments aussi efficaces les uns que les autres sont actuellement autorisés au Canada, soit l'atovaquone-proguanil (Malarone^{MD}), la doxycycline et la méfloquine (Lariam^{MD}). Chacun de ces médicaments a ses propres avantages et désavantages. Des médicaments moins coûteux offerts localement dans certains pays de destination sont souvent contrefaits, inefficaces, très toxiques ou inappropriés pour les individus à risque élevé. Citons par exemple la chloroquine, le proguanil (Paludrine^{MD}), l'amodiaquine (Camoquine^{MD}), la pyriméthamine (Daraprim^{MD}) et les associations sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar^{MD}) et dapsonne-pyriméthamine (Maloprim^{MD}).

POURQUOI LES VOYAGEURS DOIVENT-ILS CONTINUER DE PRENDRE DES MÉDICAMENTS APRÈS AVOIR QUITTÉ LA RÉGION IMPALUDÉE?

En réalité, la plupart des antipaludéens ne préviennent pas les premiers stades de l'infection par le paludisme lorsque les parasites se trouvent dans le foie. Ils agissent plutôt lorsque le parasite a terminé son développement dans le foie et qu'il s'est infiltré dans la circulation sanguine. La phase initiale de l'infection du foie peut durer de huit jours à de nombreux mois, bien que la majorité des cas de paludisme se manifestent dans les trois premiers mois suivant le départ de la région impaludée. La plupart des antipaludéens (chloroquine, méfloquine, doxycycline) doivent être pris durant quatre semaines suivant le départ de la région impaludée pour empêcher la contraction de toute maladie causée par les parasites émergeant du foie. Certains antipaludéens (atovaquone-proguanil, primaquine) luttent efficacement contre les stades d'infection du foie, et l'utilisation de ces médicaments peut cesser quelques jours ou une semaine après avoir quitté la région impaludée.

QUELLE EST LA DURÉE MAXIMALE PENDANT LAQUELLE UN VOYAGEUR PEUT AVOIR RECOURS À UNE CHIMIOPROPHYLAXIE ANTIPALUDÉENNE SANS DANGER?

Il n'existe absolument aucune limite temporelle quant à la durée pendant laquelle il est possible de prendre des antipaludéens. Les quelques individus qui ont souffert d'effets secondaires graves par suite d'antipaludéens ont habituellement souffert de ceux-ci durant les premières semaines d'utilisation du médicament. De nombreux effets secondaires peu sévères tendent à diminuer au fil du temps, et ce, même si l'on continue de prendre le médicament. Les personnes qui voyagent pendant longtemps ne devraient pas cesser l'utilisation d'un antipaludéen bien toléré et efficace pour la simple raison qu'ils le prennent depuis une longue période.

POUR LES VOYAGEURS SUIVANT UN TRAITEMENT CHIMIOPROPHYLACTIQUE ANTIPALUDÉEN, QUEL EST LE RISQUE DE CONTRACTER LE PALUDISME?

L'utilisation appropriée d'un antipaludéen efficace offre un haut degré de protection et peut réduire le risque de contraction de paludisme par plus de 90 %, quoiqu'aucun antipaludéen ne soit efficace à 100 %. Par conséquent, même si les voyageurs ont suivi un traitement chimioprophylactique antipaludéen, un test de dépistage du paludisme devrait être effectué auprès des patients qui présentent une fièvre durant ou après leur voyage dans des régions impaludées.

LE RECOURS À UNE CHIMIOPROPHYLAXIE ANTIPALUDÉENNE REND-IL PLUS DIFFICILE LE DIAGNOSTIC DU PALUDISME?

Le recours à une chimioprophylaxie antipaludéenne peut réduire la sévérité des symptômes et le nombre de parasites dans le sang, ce qui peut donc rarement et légèrement retarder le diagnostic définitif. Cela dit, l'utilisation appropriée d'antipaludéens préviendra la grande majorité des épisodes de paludisme et réduira le risque de maladie grave; en outre, elle n'empêchera pas

le rendement d'un diagnostic définitif si les tests de dépistage appropriés sont effectués. Le faible risque de léger retardement du diagnostic doit être compensé par les avantages importants qu'offrent la prévention de la maladie et la réduction du risque de maladie grave.

EST-IL VRAI QUE CERTAINS TYPES DE PALUDISME NE PEUVENT ÊTRE TRAITÉS?

S'ils sont détectés assez tôt et traités de manière appropriée, presque tous les types de paludisme peuvent être totalement guéris. Cela dit, même de courts retardements du diagnostic du paludisme peuvent rendre le traitement plus difficile et moins efficace, ce qui peut augmenter le risque de complications graves.

UNE FOIS ATTEINTS D'UNE INFECTION PALUDÉENNE, SOMMES-NOUS INFECTÉS POUR LA VIE?

Non. Un traitement et un suivi appropriés peuvent guérir le paludisme.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur des questions de santé liées au voyage, veuillez consulter le site web de l'Agence de la santé publique du Canada sur la santé des voyageurs à l'adresse suivante : www.santevoyage.gc.ca.

ANNEXE IV : POIDS ET QUALITÉ DU SOMMAIRE DES DONNÉES

POIDS ET QUALITÉ DU TABLEAU DU SOMMAIRE DES DONNÉES :

CATÉGORIE	DÉFINITION
Catégories relatives au poids de chaque recommandation	
A	Données suffisantes pour recommander l'utilisation
B	Données acceptables pour recommander l'utilisation
C	Données insuffisantes pour recommander ou déconseiller l'utilisation
D	Données acceptables pour déconseiller l'utilisation
E	Données suffisantes pour déconseiller l'utilisation
Catégories relatives à la qualité des données 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.

SOURCE : Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages. Une approche de la médecine fondée sur les preuves. Relevé des maladies transmissibles au Canada, vol. 20, p. 145-147, 1994.

ANNEXE V : RÉSEAU CANADIEN SUR LE PALUDISME – ACCÈS AUX PRÉPARATIONS PARENTÉRALES D'ARTÉSUNATE OU DE QUININE

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 (l'Agence), maintient des stocks 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 qui se trouve sur la page Web du Réseau canadien sur le paludisme. Ces médicaments ne sont pas homologués au Canada et ne sont offerts que par l'intermédiaire du RCP; les médecins traitants doivent produire des rapports sur l'utilisation de ces médicaments (voir ci-dessous).

Le paludisme grave n'est pas une maladie courante au Canada, 195 cas ayant été traités par l'intermédiaire du RCP entre août 2001 et août 2012. Le nombre de cas par année a augmenté, passant de 7 cas en 2002 à 30 cas en 2010, et ces cas étaient dispersés sur le territoire canadien. Cela signifie que ces médicaments rares doivent être distribués stratégiquement dans les différentes régions du pays (voir le chapitre 7 pour obtenir des renseignements sur la prise en charge du paludisme).

Chacun des centres participants du RCP offre sur place les services d'un médecin désigné qui a de l'expérience dans le traitement du paludisme. Pour avoir de l'aide en dehors des heures normales, veuillez communiquer avec le conseiller en maladies infectieuses du centre le plus près.

Chaque dose de traitement sera accompagnée de renseignements posologiques de même que deux formulaires de surveillance ([Formulaire A](#) et [Formulaire B](#)). Le médecin traitant devra remplir le Formulaire A au moment d'accéder ou de présenter une demande d'accès à une préparation intraveineuse d'artésunate ou de quinine et le Formulaire B au moment du congé ou de la fin du traitement antipaludique. Cette information est essentielle pour orienter l'élaboration de politiques régissant la distribution de ces médicaments. De plus, les organisations qui fournissent les médicaments doivent être informées de tout événement indésirable associé aux médicaments.

TABLEAU V.1 : Critères de diagnostic du paludisme grave à *P. falciparum**

MANIFESTATION CLINIQUE	MANIFESTATION BIOLOGIQUE
Prostration/troubles de la conscience	Anémie sévère (hématocrite < 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 µmol/L)
Œdème pulmonaire (radiologique)	Hyperlactatémie
Saignement anormal	Hyperparasitémie (≥ 2 %)
Ictère	—
Hémoglobinurie	—

Adaptation de : *Directives pour le traitement du paludisme*, Organisation mondiale de la santé, 2010.

* Si les patients présentent une parasitémie asexuée à *Plasmodium falciparum* et s'il n'y a aucune autre cause évidente des symptômes, la présence d'une ou plusieurs manifestations cliniques ou caractéristiques biologiques énoncées dans le tableau V.1 permet de classer le patient comme un cas de paludisme grave. Veuillez noter que les personnes qui ne remplissent PAS les critères définissant le paludisme grave, mais requièrent un traitement parentéral, il faut administrer de la quinine par voie intraveineuse étant donné l'intolérance du traitement par voie orale. L'artésunate se fait rare et devrait être uniquement utilisé dans les cas de paludisme grave.

Pour obtenir de l'artésunate ou de la quinine pour administration parentérale, veuillez communiquer avec la pharmacie de votre région figurant dans la liste qui se trouve sur la page Web du Réseau canadien sur le paludisme.

ANNEXE VI : FICHE SUR LE PALUDISME

À remettre aux voyageurs, conjointement avec des renseignements sur la chimioprophylaxie et une note rappelant qu'il est important de consulter un médecin en cas de fièvre après le voyage.

Le paludisme est une maladie grave pouvant entraîner la mort. Vous devez aussi vous protéger contre les piqûres de moustiques en portant des vêtements appropriés et en utilisant une moustiquaire de lit ainsi qu'un insectifuge efficace.

<http://voyage.gc.ca/voyager/sante-securite/maladies/paludisme>

Nom et numéro de téléphone de votre médecin :

Antipaludéen prescrit :

N'oubliez pas de continuer de prendre le médicament pendant la période prescrite après avoir quitté l'endroit touché par le paludisme. Si vous oubliez une dose, prenez-la le plus tôt possible.

Si vous commencez à faire de la fièvre, notamment si accompagnée de symptômes de la grippe (des douleurs musculaires, des maux de tête, des vomissements, des douleurs abdominales et de la diarrhée) pendant votre voyage ou jusqu'à un an après, consultez immédiatement un médecin.

Si la maladie n'est pas traitée, elle peut s'aggraver rapidement et entraîner la mort.

Renseignements pour le professionnel de la santé :

Recommandations concernant le paludisme (2014) :

www.phac-aspc.gc.ca/tmp-pmv/catmat-ccmtmv/index-fra.php

Le Réseau canadien sur le paludisme offre aux médecins un accès à des médicaments pouvant sauver la vie ainsi que des conseils :

www.phac-aspc.gc.ca/tmp-pmv/quinine/index.html