



Canada Diseases Weekly Report

ISSN 0382-232X

LABORATORY CENTRE FOR
DISEASE CONTROL LIBRARY

OCT 21 1982

CENTRE DE LUTTE CONTRE
LA MALADIE BIBLIOTHÈQUEDate of publication: January 4, 1986
Date de publication: 4 janvier 1986

Vol. 12-1

JAN 8 1986

Rapport hebdomadaire des maladies au Canada

CONTAINED IN THIS ISSUE:

Adverse Reaction to Paludrine® - Ontario
World Malaria Situation 1983

Date of publication: January 4, 1986
Date de publication: 4 janvier 1986

Discussion: Proguanil hydrochloride B.P. is a biguanide derivative which exerts its antimalarial effect by inhibiting plasmoidal dihydrofolate reductase. Historically, this drug proceeded the development of other antifolate agents. It is recommended for suppression of infection with chloroquine-sensitive strains of *Plasmodium falciparum*. In Africa, its use has been limited by the appearance of drug-resistant strains of *P. falciparum* to chloroquine^(3,4), and cross resistance between proguanil and pyrimethamine⁽⁵⁾.

A short report of oral ulcerations associated with proguanil use has been published⁽⁶⁾. Otherwise, it has an excellent safety record, even when taken over long periods of time. This is remarkable when the side-effects of other antimalarial antifolates (i.e. pyrimethamine) are considered⁽⁷⁾.

With multiple reports of chloroquine-resistant *P. falciparum* in many parts of Africa^(8,9,10), including Malawi^(1,2,3), appropriate chemo-suppression of malaria for international travellers will involve more challenging decision making for the general physician. In addition, national and international expert advisory committees will be required to formulate clear and tenable alternatives to current recommendations.

References:

1. Whitfield D. Lancet 1982; 2:1272.
2. CDC. MMWR 1985; 34:185-190.
3. CDC. MMWR 1983; 32:437-438.
4. WHO. Wkly Epi Rec 1984; 59:221-240.
5. Black RH, Canfield CJ, Clyde DF, Peters W, Wernsdorfer W, Bruce-Chwatt LJ (ed). *Chemotherapy of malaria*. 2nd ed. Geneva: WHO Monograph Series, No 27, 1981: 110-111.
6. Mulley G. Lancet 1974; 2:177.
7. Webster LT Jr. Drugs used in the chemotherapy of protozoal infections. In: Goodman LS, Gilman AG, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. 7th ed. New York: MacMillan, 1985: 1029-1048.
8. Fogh S, Jepsen S, Effereso P. Trans R Soc Trop Med Hyg 1979; 72; 228-229.
9. Campbell CC, Whin W, Collins WE, Teutsch SM, Moss DM. Lancet 1979; 2:1151-1154.
10. Schwartz IK, Payne D, Campbell CC, Khatib OJ. Lancet 1983; 1:1003-1005.
11. Fogh S, Jepson S, Mataya RH. Trans R Soc Trop Med Hyg 1984; 78:282.
12. Overbosch D, Van den Wall Bake AWI, Stuiver PC, Van de Kaay HJ. Trop Geogr Med 1984; 36:71-72.
13. Wolfe MS, Breman JG, Ainsworth B, Teklehaiamanot A, Patchen LC. Am J Trop Med Hyg 1985; 34:847-849.

SOURCE: DW MacPherson, MD, Tropical Medicine, McMaster University, GM Holdway, MR, BCh, Family Medicine, Hamilton, Ontario.

Editorial Note: As pointed out by the authors, proguanil has been one of the safest antimalarial drugs in use, and report of an associated adverse reaction is a rarity. The marketing of imitation drugs in some countries also raises the question of drug quality and the possibility that impurities were unwittingly ingested. While the history incriminates proguanil as the cause of the reaction, it may have been impossible to completely exclude other factors as contributory. Proguanil (now available in Canada) has not been noted for significant toxicity in prophylactic doses. Hence an isolated reaction should not deter administration since circumstantial evidence suggests continued prophylactic usefulness. However, definitive data confirming efficacy are not yet available although several studies designed to provide this information are currently underway. Its major weakness has been the occurrence of resistant strains of *P. falciparum* in areas where it has been widely employed.

Discussion: Le chlorhydrate de proguanil, B.P., est un dérivé du biguanide qui exerce un effet antimaladéen en inhibant la dihydrofolate-réductase plasmique. Ce médicament a été le précurseur d'autres agents antifoliques. Il est recommandé pour lutter contre l'infection par des souches de *Plasmodium falciparum* sensibles à la chloroquine. En Afrique, son emploi s'est trouvé limité à cause de l'apparition de souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine^(3,4), et de résistance croisée entre le proguanil et la pyriméthamine⁽⁵⁾.

On a déjà publié un bref rapport sur un cas d'ulcérations buccales associées à l'utilisation de proguanil⁽⁶⁾. C'est la seule ombre au tableau de ce produit. Son innocuité est prouvée, même lors d'une utilisation de longue durée. Ce fait est remarquable, si l'on songe aux effets secondaires d'autres antimaladiques antifoliques comme la pyriméthamine⁽⁷⁾.

Étant donné le nombre de rapports de populations chloroquine-résistantes de *P. falciparum* dans de nombreuses régions d'Afrique^(8,9,10), y compris le Malawi^(1,2,3), le choix d'une chimioprophylaxie antimaladéenne appropriée pour les voyageurs internationaux exigera de la part des médecins généralistes un jugement plus réfléchi. En outre, les comités consultatifs d'experts, à l'échelon national et international, devront formuler des solutions claires et acceptables pour remplacer les recommandations actuelles.

Références:

1. Whitfield D. Lancet 1982; 2:1272.
2. CDC. MMWR 1985; 34:185-190.
3. CDC. MMWR 1983; 32:437-438.
4. OMS. Relevé épidém. hebdo. 1984; 59:221-240.
5. Black RH, Canfield CJ, Clyde DF, Peters W, Wernsdorfer W, Bruce-Chwatt LJ (éd). *Chemotherapy of malaria*. 2^e éd. Genève: Série de monographies de l'OMS, n° 27, 1981:110-111.
6. Mulley G. Lancet 1974; 2:177.
7. Webster LT Jr. *Drugs used in the chemotherapy of protozoal infections*. Dans: Goodman LS, Gilman AG, éd. *The pharmacological basis of therapeutics*. 7^e éd. New York: MacMillan, 1985:1029-1048.
8. Fogh S, Jepsen S, Effereso P. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1979; 72:228-229.
9. Campbell CC, Whin W, Collins WE, Teutsch SM, Moss DM. Lancet 1979; 2:1151-1154.
10. Schwartz IK, Payne D, Campbell CC, Khatib OJ. Lancet 1983; 1:1003-1005.
11. Fogh S, Jepson S, Mataya RH. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1984; 78:282.
12. Overbosch D, Van den Wall Bake AWI, Stuiver PC, Van de Kaay HJ. *Trop Geogr Med* 1984; 36:71-72.
13. Wolfe MS, Breman JG, Ainsworth B, Teklehaiamanot A, Patchen LC. *Am J Trop Med Hyg* 1985; 34:847-849.

SOURCE: Dr DW MacPherson, Médecine tropicale, Université McMaster, GM Holdway, BM, BCh, Médecine familiale, Hamilton, Ontario.

Note de la rédaction: Comme l'ont souligné les auteurs, le proguanil est l'un des antimaladiques les plus sûrs. Des effets indésirables y sont rarement associés. La mise sur le marché de médicaments qui en imitent d'autres soulève le problème de la qualité de ces imitations et l'ingestion involontaire possible d'impuretés. Selon l'histoire du cas, il semble que le proguanil ait causé les réactions indésirables, mais il n'a peut-être pas été possible de vérifier les effets d'autres facteurs ayant pu contribuer à la réaction. Le proguanil (maintenant disponible au Canada) n'est pas toxique quand il est administré aux doses recommandées pour une prophylaxie. Par conséquent, un cas unique d'effets indésirables ne justifie pas la mise de côté de ce médicament, d'autant plus que son efficacité prophylactique continue d'être démontrée. Il n'existe pas de données définitives confirmant son efficacité, mais plusieurs études conçues pour obtenir ces renseignements sont en cours. La principale lacune de ce médicament est l'apparition de souches résistantes de *P. falciparum* dans les régions où il est très utilisé.

**WORLD MALARIA SITUATION
1983
Overview**

In 1983, the number of malaria cases reported was 5.5 million (provisional figures), compared with 6.5 million in 1982 and 7.8 million in 1981. These figures do not include data from Africa south of the Sahara, where reporting has very limited coverage and lacks comparability from year to year. Table 1 shows the number of cases reported by WHO Region during the last 10 years. Whereas the South-East Asia Region has reported lower figures than in previous years, continuously rising numbers of cases have been recorded in the Americas. Global figures are strongly influenced by the number of cases reported from China and India, which together comprise about 56% of the world population exposed to varying degrees of risk. Surveillance coverage is at best uneven, if not deficient, both in terms of countries or areas covered and periodicity of reporting, and the data provided are not always reliable.

Table 1. Number of malaria cases reported, by WHO Region (in thousands), 1973-1983^a/
Tableau 1. Nombre de cas de paludisme signalés, par Région OMS (en milliers), 1973-1983^a

WHO Region/Région OMS	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983
Africa ^b /Afrique ^b	5 120	4 209	5 514	4 881	7 444	5 720	7 146	7 872	4 000 ^d	...
Americas/Amériques	269	357	379	399	469	515	603	630	715	830
South-East Asia/ Asie du Sud-Est	4 162	6 105	7 304	5 540	4 800	3 666	3 706	3 459 ^d	2 936 ^d	2 529 ^d
Europe	7	13	41	119	93	34	38	60	66	71
Eastern Mediterranean/ Méditerranée orientale	480	429	349	227	162	125	137	186	309	294 ^d
Western Pacific/ Pacifique occidental	179 ^c	188 ^c	211 ^c	4 457	3 422	2 706	3 654	3 450	2 435 ^d	1 797 ^d
Total (excluding Africa/ à l'exclusion de l'Afrique)	5 097 ^c	7 092 ^c	8 284 ^c	10 742	8 946	7 046	8 138	7 785	6 461	5 521

^a The information provided does not cover the total population at risk in some instances./Les informations communiquées ne recouvrent pas, dans certains cas, la totalité de la population exposée.

^b Mainly clinically diagnosed cases./Essentiellement, des cas diagnostiqués lors d'examens cliniques.

^c Excluding China./À l'exclusion de la Chine.

^d Provisional./Chiffres provisoires.

...Data unavailable./Chiffres non disponibles.

Of a total world population of 4 676 million, some 1 307 million (28%) live in areas where malaria never existed or from where it disappeared without specific antimalaria measures. Some 753 million people (16%) live in areas where the disease has been eliminated during recent decades by the general improvement of health services, changes in the environment, and successful antimalaria activities. Nearly half the world's population - 2 227 million people (48%) - live in areas where antimalaria activities are carried out. About 389 million people (8%) inhabit areas where no specific measures are undertaken to control malaria transmission and where the prevalence of infection has hardly changed. In this context, it should be noted that over the years malaria has invaded large areas of the interior of some countries through the colonization of

SITUATION DU PALUDISME DANS LE MONDE

1983

Généralités

Le nombre de cas de paludisme (chiffres provisoires) notifiés en 1983 s'élevait à 5,5 millions contre 6,5 millions en 1982 et 7,8 millions en 1981. Les données concernant l'Afrique au sud du Sahara ne sont pas comprises dans ces chiffres vu que la notification des cas a une étendue très limitée et n'est pas comparable d'une année à l'autre. Le Tableau 1 indique le nombre de cas notifiés par Région de l'OMS au cours des 10 dernières années. Si la Région de l'Asie du Sud-Est a signalé moins de cas que les années précédentes, le nombre de cas notifiés n'a cessé d'augmenter dans les Amériques. Le total mondial est fortement conditionné par le nombre de cas notifiés en Chine et en Inde, où vivent environ 56% de la population mondiale exposée à divers degrés de risque. La couverture de la surveillance est inégale dans le meilleur des cas, voire insuffisante, tant du point de vue des pays ou des zones surveillées que de la périodicité de la notification; de plus, les données fournies ne sont pas toujours fiables.

Sur une population mondiale totale de 4 676 millions d'habitants, quelque 1 307 millions de personnes (28%) vivent dans des régions où le paludisme ne s'est jamais manifesté ou desquelles il a disparu sans que des mesures antipaludiques spécifiques aient été prises. Quelque 753 millions de personnes (16%) résident dans des zones où la maladie a été éliminée au cours des dernières décennies à la suite de l'amélioration générale des services de santé, de la modification de l'environnement et du succès des activités antipaludiques. En outre, près de la moitié de la population mondiale - soit 2 227 millions d'individus (48%) - habite des zones où des activités antipaludiques sont en cours. Quelque 389 millions de personnes (8%) résident dans des régions où aucune mesure particulière n'a été prise pour juguler la transmission du paludisme et où la prévalence de l'infection n'a guère varié. Il convient de noter à cet égard qu'au fil des années le paludisme a envahi des zones étendues de l'intérieur

formerly sparsely populated or uninhabited regions. Although these changes are not reflected in the global figures, they are of great importance in several countries.

There are many factors influencing the evolution of the malaria situation. Among the factors recognized as determining the situation, or contributing to its worsening in certain countries or areas, are technical problems that have grown in magnitude and today present major obstacles and a real threat to the successful implementation of antimalaria measures.

In 1980, 51 anopheline species had been reported to be resistant to 1 or more insecticides: 34 are resistant to DDT, 47 to dieldrin and 30 to both. Resistance to organophosphates has been reported in 10 species and to carbamates in 4 species. This resistance, particularly multiple resistance, has developed in areas of great economic importance where agricultural pesticides are intensively and often indiscriminately used for crop protection.

Another ever-increasing problem is the resistance of **Plasmodium falciparum** to drugs. Its resistance to pyrimethamine and proguanil, or to both, is present in many endemic regions and its appearance can be forecasted in any area where the drugs have been or are going to be administered on a large scale.

Resistance of **P. falciparum** to 4-aminoquinolines was first reported in Columbia and Thailand at the beginning of the 1960s. Since then it has appeared in other countries of South America, Eastern Asia and Oceania. In 1978, resistance to chloroquine was also reported from East Africa and by now it has been recognized in 13 African countries.

Resistance to the combination of sulfadoxine/pyrimethamine is now frequently found in South America and Eastern Asia, and increasingly so in eastern Africa.

Response to quinine is still satisfactory in most areas, but there are indications that quinine alone in maximum tolerated doses is no longer curative in a substantial number of **P. falciparum** infections in Democratic Kampuchea and Thailand.

SOURCE: WHO Weekly Epidemiological Record, Vol 60, No 44, 1985.

de certains pays à la suite du peuplement de régions presque vides ou totalement inhabitées. Si ces variations n'apparaissent guère dans le total mondial, elles n'en revêtent pas moins une importance considérable pour plusieurs pays.

De nombreux facteurs influencent l'évolution de la situation du paludisme. Parmi ceux qu'on juge déterminants ou qui ont contribué à l'aggravation dans certains pays ou régions, il y a les problèmes techniques croissants qui constituent aujourd'hui des obstacles considérables et une véritable menace pour l'application efficace des mesures antipaludiques.

En 1980, on avait signalé 51 espèces anophéliennes résistantes à un ou plusieurs insecticides, dont 34 résistantes du DDT, 47 à la dieldrine et 30 à ces 2 substances. La résistance aux organophosphorés a été signalée chez 10 espèces et la résistance aux carbamates chez 4 espèces. Cette résistance, et surtout la résistance multiple, s'est développée dans des régions de grande importance économique où les pesticides agricoles sont utilisés de manière intensive et souvent sans discrimination pour la protection des cultures.

Un autre problème, toujours croissant, est celui de la pharmacorésistance de **Plasmodium falciparum**. La résistance à la pyriméthamine et au proguanil, ou aux 2 substances, a été constatée dans de nombreuses régions d'endémie et on peut prévoir son apparition partout où les médicaments ont été ou seront administrés sur une grande échelle.

La résistance de **P. falciparum** aux amino-4 quinoléines a été signalée pour la première fois en Colombie et en Thaïlande au début des années 60. Elle est apparue depuis dans d'autres pays d'Amérique du Sud, d'Asie orientale et d'Océanie. En 1978, la chloroquinorésistance était également signalée en Afrique orientale et, depuis, elle a été observée dans 13 pays africains.

La résistance à l'association sulfadoxine/pyriméthamine est maintenant fréquemment observée en Amérique du Sud et en Asie orientale et de plus en plus en Afrique orientale.

La réponse à la quinine est encore satisfaisante dans la plupart des régions, mais selon certaines indications, les doses maximales tolérées de quinine seule n'ont plus d'effet curatif dans un nombre considérable d'infections à **P. falciparum** au Kampuchea démocratique et en Thaïlande.

SOURCE: Relevé épidémiologique hebdomadaire de l'OMS, Vol 60, no 44, 1985.

The Canada Diseases Weekly Report presents current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available free of charge upon request. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. The Department of National Health and Welfare does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

Editor: Dr. S.E. Acres
Managing Editor: Eleanor Paulson
Assistant Editor: Jo-Anne Doherty

Bureau of Epidemiology,
Laboratory Centre for Disease Control,
Tunney's Pasture,
OTTAWA, Ontario,
Canada. K1A 0L2
(613) 990-8964

Le Rapport hebdomadaire des maladies au Canada, qui fournit des données pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, peut être obtenu gratuitement sur demande. Un grand nombre d'articles ne contiennent que des données sommaires mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus en s'adressant aux sources citées. Le ministère de la Santé nationale et du Bien-être social ne peut être tenu responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne œuvrant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix) et la publication d'un article dans le présent Rapport n'en empêche pas la publication ailleurs.

Rédacteur en chef: Dr. S.E. Acres
Rédacteur administratif: Eleanor Paulson
Rédacteur adjoint: Jo-Anne Doherty

Bureau d'épidémiologie
Laboratoire de lutte contre la maladie
Parc Tunney
Ottawa (Ontario)
Canada K1A 0L2
(613) 990-8964