



Canada Diseases

Weekly Report

ISSN 0382-232X

CANADIANA

Rapport hebdomadaire des maladies au Canada APR 15 1987

Date of publication: April 4, 1987
 Date de publication: 4 avril 1987

Vol. 13-13

CONTAINED IN THIS ISSUE:

| | |
|--|----|
| Chemoprophylaxis for Chloroquine - Resistant Plasmodium falciparum Malaria | 55 |
| Chloroquine-Resistant Plasmodium falciparum Malaria Acquired in Cameroon | 57 |
| Malaria in Canada, 1929-1986. | 58 |
| Chloroquine-Resistant Plasmodium falciparum Malaria in West Africa. | 61 |
| Areas Where Chloroquine-Resistant Plasmodium falciparum Has Been Reported | 62 |

CHEMOPROPHYLAXIS FOR CHLOROQUINE - RESISTANT PLASMODIUM FALCIPARUM MALARIA

The issue of malaria chemoprophylaxis becomes more complex with the increasing emergence of chloroquine-resistant strains of *P. falciparum* and the recognition of significant toxicity of alternate antimalarial drugs. At present, it is not always possible to give the traveller a completely effective and safe antimalarial prophylactic drug. More attention must be paid to tailoring the drug regimen to an individual's risk of acquiring malaria and counselling a traveller on how to minimize this risk.

ANTIMALARIAL DRUGS

Chloroquine is a safe, well-tolerated malaria suppressant useful for all malaria parasites except for chloroquine-resistant *P. falciparum*. Chloroquine resistance is now well documented in South-East Asia, Asia, Africa and South America. Rates of chloroquine resistance vary from 25% in parts of East Africa to 80% in parts of South East Asia. Although amodiaquine, another 4-amino quinoline derivative, is effective against low-grade chloroquine-resistant strains, the incidence of agranulocytosis (1/2000) makes its use unacceptable.

Proguanil is an inexpensive, safe drug, effective in suppressing susceptible strains of malaria. In the past, when the drug has been used widely, resistant strains of several malaria species developed rapidly. When combined with chloroquine, the drug appears to be effective in East Africa at a 200 mg daily dose, but little data are available from other areas of the world. Recent experience with this combination in Papua New Guinea showed a 15% failure rate with both *vivax* and *falciparum* infections.

Fansidar® (pyrimethamine 25 mg and sulphadoxine 500 mg) weekly is effective against most chloroquine-resistant strains of *P. falciparum*, but is less effective against *P. vivax*. The long-acting sulpha component is thought to be responsible for the severe cutaneous toxicity (Stevens-Johnson Syndrome, toxic epidermal necrolysis, erythema multiforme), estimated to be fatal in approximately 1/20 000 persons. Most deaths from Fansidar® occurred within the first 2 months of drug use and in individuals who continued to take the drug inspite

CONTENU DU PRÉSENT NUMÉRO:

| | |
|---|----|
| Chimioprophylaxie du paludisme à Plasmodium falciparum chloroquino-résistant | 55 |
| Paludisme à Plasmodium falciparum chloroquino-résistant contracté au Cameroun | 57 |
| Le paludisme au Canada, 1929-1986 | 58 |
| Paludisme à Plasmodium falciparum chloroquino-résistant en Afrique occidentale. | 61 |
| Régions où l'on a signalé des cas de Plasmodium falciparum résistant à la chloroquine | 62 |

CHIMIOPROPHYLAXIE DU PALUDISME À PLASMODIUM FALCIPARUM CHLOROQUINO-RÉSISTANT

L'apparition de plus en plus fréquente de souches de *P. falciparum* résistant à chloroquine et la reconnaissance de la toxicité marquée des autres antipaludéens disponibles sur le marché viennent compliquer la chimiothérapie du paludisme. Il n'est pas toujours possible, à l'heure actuelle, de remettre au voyageur un antipaludéen d'usage prophylactique à la fois sûr et efficace à 100%. C'est pourquoi il importe de bien adapter la prophylaxie au risque individuel de contracter la maladie et de conseiller le voyageur sur la façon de minimiser ce risque.

MÉDICAMENTS ANTIPALUDÉENS

La chloroquine est un antipaludéen à action suppressive qui sûr et bien toléré, et utile contre tous les parasites du paludisme sauf *P. falciparum* résistant à la chloroquine. La chloroquino-résistance est bien documentée maintenant dans le Sud-Est asiatique, en Asie, en Afrique et en Amérique du Sud. Les taux de résistance varient de 25% dans certaines régions d'Afrique de l'Est à 80% dans des régions du Sud-Est asiatique. Même si l'amodiaquine, un autre dérivé composé d'amino-4-quinoléines, est efficace contre des souches d'infection bénigne résistant à la chloroquine, l'incidence d'agranulocytose qui y est associée (1/2000) rend ce médicament inacceptable.

Le proguanil est un médicament peu coûteux, à action suppressive sûre et efficace contre les souches sensibles de paludisme. Ce médicament était utilisé couramment par le passé, d'où l'apparition rapide de souches résistantes de plusieurs espèces de *Plasmodium*. En association avec la chloroquine, ce médicament semble être efficace en Afrique de l'Est, à une posologie quotidienne de 200 mg mais peu de données nous sont parvenues d'autres pays. Selon des données récentes, cette combinaison aurait donné un taux d'échecs de 15% en Papouasie-Nouvelle-Guinée pour des infections à *P. falciparum* et *P. vivax*.

Un traitement hebdomadaire de Fansidar® (25 mg de pyriméthamine et 500 mg de sulfadoxine) est efficace contre la plupart des souches de *P. falciparum* résistant à la chloroquine mais a moins de succès contre *P. vivax*. On attribue à sa composante de sulfamidé à effet prolongé la grave toxicité cutanée associée à ce médicament (syndrome de Stevens-Johnson, nécro-épidermolyse bulleuse aiguë et érythème polymorphe), toxicité dont l'issue peut être fatale pour environ 1 personne sur 20 000. La plupart des décès associés au Fansidar® se sont produits au cours des deux premiers

Second Class Mail Registration No. 5670

Courrier de la deuxième classe - Enregistrement n° 5670



Health and Welfare
Canada Santé et Bien-être social
Canada

of a cutaneous reaction. Serious adverse reactions to Fansidar® can be minimized by educating the user to discontinue the drug at the first sign of reaction.

Fansidar®-resistant *P. falciparum* is becoming more widespread, especially in South-East Asia and more recently in Brazil and Colombia. Isolated instances of Fansidar® resistance have been reported in East Africa as well. Since Fansidar® is no longer available for prophylactic use in Canada (as of January 1987), travellers will have to obtain a supply of this drug upon their arrival abroad.

Maloprim® (pyrimethamine 12.5 mg plus dapsone 100 mg) taken weekly is effective prophylaxis for most chloroquine-resistant malarias. In Vietnam, 1/10 000 soldiers taking pyrimethamine, dapsone and primaquine developed agranulocytosis with a 25% mortality rate. Agranulocytosis associated with Maloprim® has been reported to be as high as 1/2000 in those taking the drug twice weekly, but it is thought to be relatively rare when the drug is taken once per week as recommended by the manufacturer. The extent of Maloprim® resistance is not well studied. Although not available in Canada as a single tablet, the individual components of Maloprim® are available on prescription (1/2 tablet of pyrimethamine and 1 tablet of dapsone).

Doxycycline 100 mg daily is effective alone against both *vivax* and chloroquine-resistant *falciparum* malaria. Long-term toxicity and efficacy have not been well studied, and potential photosensitivity reactions could be troublesome.

Mefloquine is a newly released quinoline antimalarial effective against chloroquine-resistant *P. falciparum*. First marketed as Fansimef® (Fansidar® plus mefloquine), it is not available in Canada but is available alone as mefloquine in some countries of South-East Asia. Unfortunately, patient tolerance is low because of side effects which include dizziness and gastrointestinal upset.

At this time, there is no clear consensus among malarologists as to the optimal regimen for the prophylaxis of chloroquine-resistant *P. falciparum* malaria. In the United States, chloroquine plus Fansidar® is the regimen of choice whereas in the United Kingdom and Europe, chloroquine and proguanil or chloroquine and Maloprim® are recommended. Several experts in Canada favour chloroquine and Fansidar® with chloroquine and proguanil as a less acceptable alternative. Listed below are regimens (with adult doses) available for prophylaxis of drug-resistant malaria.

A. Chloroquine-Resistant *P. falciparum* Malaria:

1. Chloroquine (300 mg base) weekly plus Fansidar® :
 - a) travel < 3 weeks - a presumptive treatment dose of Fansidar® 3 tablets to be taken at the onset of fever when medical attention is not available;
 - b) travel > 3 weeks - weekly dose (1 tablet) of Fansidar® .
2. Chloroquine (300 mg base) weekly plus proguanil (200 mg) daily.
3. Chloroquine (300 mg base) weekly plus Maloprim® (12.5 mg pyrimethamine + 100 mg dapsone) or equivalent weekly.

B. Chloroquine and Fansidar® -Resistant *P. falciparum* Malaria (eg. Thailand):

1. doxycycline alone (100 mg/day)
2. mefloquine alone (250 mg/day)

mois de la thérapie, chez des personnes qui n'ont pas cessé de prendre le médicament malgré une réaction cutanée. Il serait possible d'éviter les réactions graves à ce produit en recommandant aux utilisateurs d'arrêter de le prendre dès que se fait sentir la moindre réaction défavorable.

P. falciparum résistant au Fansidar® continue à se répandre, notamment dans le Sud-Est asiatique et plus récemment, au Brésil et en Colombie. On a aussi signalé des cas isolés de résistance au Fansidar® en Afrique de l'Est. Comme on ne peut plus se procurer de Fansidar® pour usage prophylactique au Canada depuis janvier 1987, les Canadiens qui voyagent doivent s'en procurer à leur arrivée à l'étranger.

Une prophylaxie hebdomadaire à base de Maloprim® (12,5 mg de pyriméthamine plus 100 mg de dapsone) est efficace contre la plupart des souches chloroquino-résistantes. Toutefois, au Vietnam, 1 soldat sur 10 000 qui avait pris de la pyriméthamine, de la dapsone et de la primaquine a développé une agranulocytose, avec un taux de légalité de 25%. On a enregistré une incidence d'agranulocytose pouvant aller jusqu'à 1 cas pour 2000 personnes chez ceux qui prenaient ce médicament deux fois par semaine, alors que cette réaction était relativement rare chez ceux qui n'en prenaient qu'une fois par semaine, selon la posologie recommandée par le fabricant. On ne connaît pas bien l'étendue de la résistance au Maloprim®. Bien que ce médicament ne soit pas vendu au Canada, on peut en obtenir sur ordonnance les principes actifs entrant dans sa composition (1/2 comprimé de pyriméthamine et 1 comprimé de dapsone).

Une prophylaxie de 100 mg par jour de doxycycline est efficace contre le paludisme à *P. vivax* et à *P. falciparum* chloroquino-résistant. On n'en a pas étudié à fond la toxicité à long terme ni l'efficacité, et le risque de réactions de photosensibilité n'est pas à négliger.

La méfloquine est un antipaludéen à base de quinolone qui vient d'être mis sur le marché et s'est révélé efficace contre *P. falciparum* chloroquino-résistant. Commercialisé d'abord sous le nom de Fansimef® (Fansidar® plus méfloquine), ce médicament n'est pas disponible au Canada mais on peut se procurer de la méfloquine dans certains pays du Sud-Est asiatique. Malheureusement, ce médicament est assez mal toléré et a été associé à des effets secondaires comme le vertige et des troubles gastro-intestinaux.

Les paludologues ne s'entendent pas pour l'instant sur la meilleure prophylaxie du paludisme à *P. falciparum* chloroquino-résistant. Les autorités sanitaires américaines préconisent la prise de chloroquine avec du Fansidar® alors qu'au Royaume-Uni et ailleurs en Europe, on recommande de la chloroquine et du proguanil, ou de la chloroquine et du Maloprim®. Au Canada, plusieurs experts recommandent de la chloroquine en association avec du Fansidar®, et comme deuxième choix de la chloroquine et du proguanil. Voici les prophylaxies possibles (avec la posologie recommandée pour les adultes) pour un paludisme chimio-résistant:

A. Paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine:

1. Chloroquine (300 mg de base) chaque semaine plus Fansidar® :
 - a) voyages < 3 semaines - en cas d'infection palustre possible, prendre 3 comprimés de Fansidar® dès les premiers signes d'une fièvre si l'on n'a pas accès à des soins médicaux;
 - b) voyages > 3 semaines - 1 comprimé de Fansidar® par semaine.
2. Chloroquine (300 mg de base) chaque semaine plus proguanil (200 mg) chaque jour.
3. Chloroquine (300 mg de base) chaque semaine plus Maloprim® (12,5 mg de pyriméthamine et 100 mg de dapsone) ou l'équivalent chaque semaine.

B. Paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine et au Fansidar® (p. ex. en Thaïlande):

1. doxycycline seulement (100 mg/j)
2. méfloquine seulement (250 mg/j)

or

chloroquine (300 mg) weekly plus 3 tablets of mefloquine (750 mg) carried as presumptive treatment dose to be taken at the onset of fever when medical attention is not available.

The toxicity of drugs effective in the prevention of chloroquine-resistant malaria has forced the traveller to rely on toxic and less efficacious drugs. It is important for travellers to malarious areas to realize that there is no regimen that guarantees protection against malaria. These individuals must be informed that measures to avoid mosquito contact such as mosquito netting, insect repellents, protective clothing and knockdown insecticides may reduce the risk of malaria as much as or perhaps more than chemoprophylaxis. They should be made aware that a febrile illness suggestive of malaria, either abroad or after returning home, should be promptly investigated. Until new, more effective and less toxic drugs become available, travellers will have to endure some risk of malaria.

Bibliography:

1. Bruce-Chwatt LJ, ed. *Chemotherapy of malaria*. Geneva: WHO Monograph Series 27, 1986.
2. WHO Scientific Group. *Advances in malaria chemotherapy*. WHO Tech Rep Ser 711. Geneva, 1984.
3. WHO. *Vaccination certificate requirements and health advice for international travel*. Geneva, 1987.
4. Miller KD et al. *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35:451-458.
5. Peto TEA, Gilks CF. *Lancet* 1986; 1:1256-1260.
6. Henderson A et al. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986; 80:837-840.
7. Hatton CSR et al. *Lancet* 1986; 1:411-414.

SOURCE: Kendler D, MD, Keystone JS, *Tropical Disease Unit*, Toronto General Hospital, Toronto, Ontario.

Editorial Note: The preceding review of chemoprophylactic agents and their use is important in view of the problem of chloroquine-resistant *falciparum* malaria. The suggested regimens are in accord with current departmental policy. Inquiries regarding health advice for international travel should be directed to Dr. Scott Leslie, Medical Services Branch, telephone (613) 957-7673.

A Case Report

CHLOROQUINE-RESISTANT PLASMODIUM FALCIPARUM MALARIA ACQUIRED IN CAMEROON

A 56-year-old nun presented at the emergency department of Hôtel-Dieu de Québec (Quebec City) on 18 June 1986 with persistent fever. A teaching missionary in Cameroon for 25 years, she had been back in Canada since 9 June 1986. During her years in Cameroon, she had taken adequate malaria prophylaxis (chloroquine).

On 12 June, 3 days after returning to Canada, she had sudden onset of fever (40°C) accompanied by chills, headache, and generalized aches. Believing that this was an attack of malaria, she took 12 chloroquine tablets in 48 hours. Because the fever and malaise became more severe on 14 June, the convent nurse replaced the chloroquine with Quinimax® (a composite drug containing quinine); she took 1 tablet that day, 2 on each of the following 2 days, 1 on 17 June, and 1 suppository on the 18th.

On 18 and 19 June, *P. falciparum* trophozoites were seen in less than 1% of red blood cells. She was hospitalized for observation and given pyrimethamine, sulfadiazine and quinine at the recommended dosages⁽¹⁾. On 20 June, the patient felt a little better but was extremely intolerant of

ou

chloroquine (300 mg) chaque semaine plus en cas d'infection palustre possible 3 comprimés de méfloquine (750 mg) à prendre dès les premiers signes d'une fièvre si l'on n'a pas accès à des soins médicaux.

À cause de la toxicité de médicaments destinés à prévenir le paludisme résistant à la chloroquine, les voyageurs ont dû se rabattre sur des produits toxiques et moins efficaces. Il faut bien expliquer aux personnes devant se rendre dans des régions impaludées qu'aucune prophylaxie ne pourra les protéger de tout risque de contracter cette maladie. Sur ce plan, des mesures visant à éviter tout contact avec les moustiques, par exemple, le recours à des moustiquaires, à des insectifuges, à des vêtements protecteurs et à des insecticides à vaporiser, peuvent se révéler tout aussi efficaces sinon plus qu'une chimiothérapie. On doit leur faire comprendre l'importance de faire soigner sans tarder, à l'étranger ou de retour au pays, tout accès fébrile évoquant une atteinte palustre. À moins que l'on ne mette en circulation de nouveaux médicaments antimalarıdien plus efficaces et moins toxiques, les voyageurs devont continuer de courir le risque de contracter cette maladie.

Bibliographie:

1. Bruce-Chwatt LJ, éd. *La chimiothérapie du paludisme*. Genève, Série de monographies, n° 27, 1986.
2. WHO Scientific Group. *Advances in malaria chemotherapy*. WHO Tech Rep Ser 711, Genève, 1984.
3. OMS. *Certificats de vaccination exigés et conseils d'hygiène pour les voyages internationaux*. Genève, 1987.
4. Miller KD et coll. *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35:451-458.
5. Peto TEA, Gilks CF. *Lancet* 1986; 1:1256-1260.
6. Henderson A et coll. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986; 80:837-840.
7. Hatton CSR et coll. *Lancet* 1986; 1:411-414.

SOURCE: Drs D Kendler et JS Keystone. Service des maladies tropicales, *Toronto General Hospital*, Toronto, Ontario.

Note de la rédaction: L'examen qui précède des agents prophylactiques et de leur usage s'imposait du fait du problème actuel du paludisme à *falciparum* chloroquine-résistant. Les traitements suggérés sont conformes à la politique du Ministère en la matière. Adresser les demandes de renseignements sur les consignes sanitaires relatives aux voyages internationaux au Dr Scott Leslie, Direction générale des services médicaux, au (613) 957-7673.

Exposé de cas

PALUDISME À PLASMODIUM FALCIPARUM CHLOROQUINO-RÉSISTANT CONTRACTÉ AU CAMEROUN

Une religieuse de 56 ans se présente à l'urgence de l'Hôtel-Dieu de Québec le 18 juin 1986 en raison d'une fièvre persistante. Missionnaire enseignante au Cameroun depuis 25 ans, elle n'est de retour au pays que depuis le 9 juin. Pendant son séjour là-bas, elle a suivi une chimiothérapie antimalarıdienne adéquate à la chloroquine.

Trois jours après son retour au Canada, le 12 juin, une fièvre de 40°C se déclare brusquement, accompagnée de frissons, de céphalées et de courbatures. Croyant reconnaître une poussée de paludisme, elle prend 12 comprimés de chloroquine en 48 heures. Le 14 juin, comme sa fièvre et ses malaises s'accentuent, l'infirmière du couvent remplace la chloroquine par du Quinimax® (à base de quinine), dont elle prend 1 comprimé immédiatement, 2 par jour pendant les 2 journées qui suivent, puis 1 comprimé le 17 juin et 1 suppositoire le 18.

Les 18 et 19 juin, on observe des trophozoïtes de *P. falciparum* dans moins de 1% de ses globules rouges. Elle est hospitalisée pour observation et on lui administre de la pyriméthamine, du sulfadiazine et de la quinine aux doses recommandées⁽¹⁾. Le 20 juin, elle se sent un peu mieux mais tolère très mal la quinine. Le Fansidar®

quinine. When Fansidar® finally was available, the above 3 drugs were stopped and her treatment terminated with 3 tablets of pyrimethamine/sulfadoxine. She left hospital on 23 June, afebrile, non-toxic and comfortable; blood smears were parasite-free. Three months after her arrival in Canada she had had no further recurrence and her health status was excellent.

This appears to have been a case of malaria caused by a strain of chloroquine-resistant *P. falciparum* contracted at Mbalmayo, a city 50 kilometres south of Yaoundé, Cameroon. This West African state was included in the 1986 list of countries where this resistant strain is found⁽²⁾, but this fact is not widely known in North America. It is, however, extremely important information because it indicates that the 'barrier' between East Africa, where this resistance has been well known since 1979⁽³⁾ and West Africa, where it is just beginning to appear, no longer exists. The case presented here was probably a class I or II resistance⁽⁴⁾, the parasite count being low. In class I resistance, clearance of asexual parasitemia occurs within 7 days of initiation of treatment but then is followed by recrudescence. In class II, there is marked reduction of asexual parasitemia but no clearance. Because of the patient's poor condition and need for vigorous therapy, the distinction could not be made. Several cases of malaria caused by chloroquine-resistant strains have been reported in Rwanda⁽⁵⁾, Ghana⁽⁶⁾, Angola⁽⁷⁾, and Cameroon⁽⁸⁾.

The purpose of this report is to make travellers and travellers' physicians aware of the chloroquine resistance that is now spreading westward in the African continent. It is also very important to know the current recommendations for malaria prophylaxis and treatment for travellers as outlined in the preceding article.

References:

1. Drugs for parasitic infections. The Medical Letter 1986; 28:9-18.
2. WHO Technical Report Series, WHO Expert Committee on malaria, 18th report, 1986; 735:32.
3. Fogh S et al. Trans R Soc Trop Med Hyg 1979; 73:228-229.
4. Chemotherapy of malaria and resistance to antimalarials. WHO Technical Report Series, 1973; 529:30-32.
5. Gascon J et al. Lancet 1985; 2:1072.
6. Neequaye J. Lancet 1986; 1:153.
7. Kyronseppa H et al. Lancet 1984; 1:1244.
8. Sansonetti PJ et al. Lancet 1985; 1:1154-1155.

SOURCE: S Claveau, MD, Chief, Microbiology and Infectious Diseases, Hôtel-Dieu de Québec, Quebec City, Quebec.

MALARIA IN CANADA, 1929-1986

Malaria infections reported in Canada have been acquired outside of the country. Although vector transmission is possible, indigenous malaria has not been documented since early in this century.

Between 1929 and 1970, the annual number of reported malaria cases ranged from 0 to 38. The latter number was reported in 1944, which coincided with the end of the Second World War. In the 1950s, the highest incidence occurred in 1952 when 17 cases were reported, possibly related to the return of infected Korean War veterans. In the 1970s, the number of cases steadily increased, from 7 in 1971 to 613 in 1980 (Figure 1), probably reflecting changing patterns in foreign travel and immigration from malaria-infected countries. The increased incidence in 1979-1981 was associated with the arrival of Indochinese refugees. In 1986, a provisional total of 302 cases was reported, compared to 314 in 1985 - a decline of 3.8%. Hospital morbidity figures for 1971 to 1983 indicate that, prior to

étant enfin disponible, on lui retire les trois médicaments susmentionnés pour terminer son traitement avec 3 comprimés de pyriméthamine-sulfadoxine. Elle quitte l'hôpital le 23 juin, afébrile, non toxique et confortable, avec un frottis sanguin exempt de parasites. Trois mois après son retour au Canada, elle n'a toujours pas de récidive et son état de santé est excellent.

Il s'agit vraisemblablement d'un cas de paludisme causé par une souche chloroquine-résistante de *P. falciparum*, contracté à Mbalmayo, ville située à 50 km au sud de Yaoundé, au Cameroun. Cet état d'Afrique de l'Ouest a été inclus en 1986 dans la liste des pays où l'on retrouve cette résistance⁽²⁾ mais ce fait est peu connu en Amérique du Nord. Cette nouvelle est néanmoins très importante puisqu'elle fait disparaître la barrière qui existait entre l'Afrique de l'Est, où cette résistance est bien connu depuis 1979⁽³⁾, et l'Afrique de l'Ouest, où elle commence à peine à apparaître. Dans le cas qui nous intéresse, il s'agit probablement d'une résistance de classe I ou de classe II⁽⁴⁾, la parasitémie étant faible numériquement. Dans la résistance de classe I, la parasitémie du cycle asexué peut mettre jusqu'à 7 jours après le début du traitement avant de s'éteindre, pour réapparaître plus tard. Dans celle de classe II, la parasitémie du cycle asexué persiste mais à un degré faible. À cause de l'état de la malade qui devait faire l'objet d'une thérapie énergique, il n'a pas été possible de faire cette distinction. Plusieurs cas de paludisme chloroquine-résistant ont été signalés au Rwanda⁽⁵⁾, au Ghana⁽⁶⁾, en Angola⁽⁷⁾ et au Cameroun⁽⁸⁾.

Le présent rapport a pour but de mettre les voyageurs et les médecins appelés à les soigner en garde contre les souches résistantes à la chloroquine qui s'étendent présentement vers l'ouest sur le continent africain. Il est en outre très important de se familiariser avec les recommandations qui ont cours présentement en ce qui a trait à la prophylaxie antipaludéenne et au traitement des voyageurs, et qui sont décrites dans l'article précédent.

Références:

1. Les médicaments antiparasitaires. La lettre médicale 1986; 9:85-94.
2. Série de rapports techniques de l'OMS, Comité d'experts du paludisme de l'OMS, 18e rapport, 1986; 735:32.
3. Fogh S et coll. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1979; 73: 228-229.
4. Chimioprophylaxie du paludisme et résistance aux antipaludiques. Série de rapports techniques de l'OMS, 1973; 529:30-32.
5. Gascon J et coll. *Lancet* 1985; 2:1072.
6. Neequaye J. *Lancet* 1986; 1:153.
7. Kyronseppa H et coll. *Lancet* 1984; 1:1244.
8. Sansonetti PJ et coll. *Lancet* 1985; 1:1154-1155.

SOURCE: Dr S Claveau, Chef, Microbiologie et maladies infectieuses, Hôtel-Dieu de Québec (Québec).

LE PALUDISME AU CANADA, 1929-1986

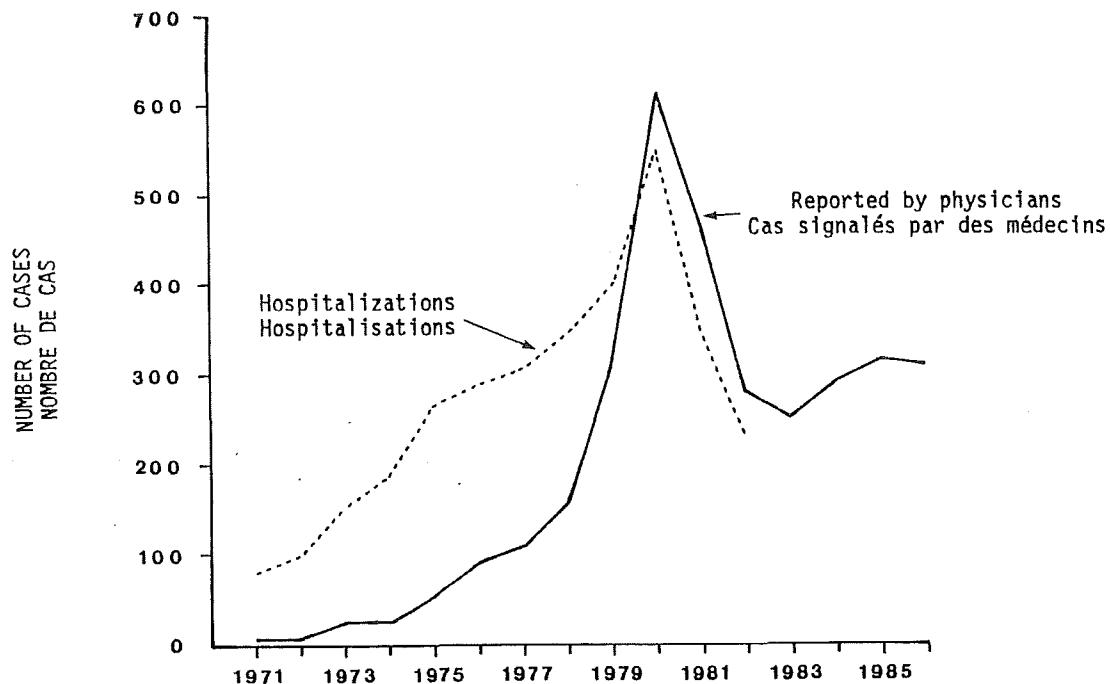
Les infections palustres signalées au Canada sont acquises à l'extérieur du pays. Bien qu'une transmission vectorielle soit possible, aucun cas de paludisme autochtone n'a été documenté au pays depuis le début du siècle.

De 1929 à 1970, on a enregistré de 0 à 38 cas de paludisme par année au Canada. Ce dernier chiffre a été signalé en 1944, et coïncidait avec la fin de la Seconde Guerre mondiale. Dans les années 50, c'est en 1952 que l'on a enregistré l'incidence la plus forte, avec 17 cas; ce chiffre élevé peut possiblement être associé au retour de combattants ayant pris part à la guerre de Corée. Dans les années 70, le nombre de cas enregistrés n'a pas cessé de grimper, passant de 7 en 1971 à 613 en 1980 (Figure 1), ce qui reflète probablement l'évolution qui a marqué les voyages internationaux et l'arrivée d'immigrants venant de régions impaludées. L'incidence accrue notée de 1979 à 1981 a été associée à l'afflux de réfugiés d'Indochine. En 1986, un total provisoire de 302 cas ont été signalés comparativement à 314 en 1985, une baisse de 3,8%. Selon les statistiques sur la morbidité hospitalière de 1971 à 1983, le nombre

1979, the number of cases reported by physicians was considerably lower. However, as shown in Figure 1, both incidence indicators showed a similar trend.

de cas rapportés par les médecins était beaucoup plus faible avant 1979. Toutefois, comme l'indique la Figure 1, les deux indicateurs d'incidence témoignent d'une tendance analogue.

Figure 1. Malaria: Reported Cases and Hospitalizations, Canada, 1971-1986/
Figure 1. Paludisme: Cas signalés et hospitalisations, Canada, 1971-1986



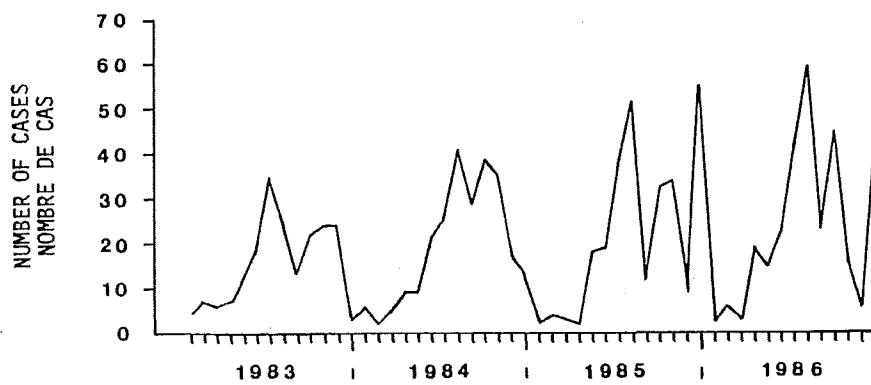
Infections reported in 1985 and 1986 were acquired in India, Pakistan, Sri Lanka, Vietnam, Indonesia, Thailand, Mali, Madagascar, Kenya, Nigeria, Angola, Sierre Leone, Somalia, Tanzania, Zaire, Papua New Guinea, Cameroon, Ethiopia, South Africa, Ghana, Mexico, Guyana, Honduras, and St. Lucia.

Seasonal Distribution: Seasonal incidence reflects Canadian travel patterns, peaking in July and August when the volume of returning vacationers is highest (Figure 2).

Les infections signalées en 1985 et 1986 ont été acquises en Inde, au Pakistan, au Sri Lanka, au Vietnam, en Indonésie, en Thaïlande, au Mali, à Madagascar, au Kenya, au Nigeria, en Angola, à Sierra Leone, en Somalie, en Tanzanie, au Zaïre, en Papouasie-Nouvelle-Guinée, au Cameroun, en Éthiopie, en Afrique du Sud, au Ghana, au Mexique, au Guyana, au Honduras et à Sainte-Lucie.

Répartition saisonnière: L'incidence saisonnière reflète les tendances notées en matière de voyages internationaux, c'est-à-dire avec des pics en juillet et en août, lorsque la plupart des vacanciers reviennent au pays (Figure 2).

Figure 2. Malaria: Reported Cases by 4-Week Periods, Canada, 1983-1986/
Figure 2. Paludisme: Cas signalés par périodes de 4 semaines, Canada, 1983-1986



Regional Distribution: Table 1 shows the distribution of reported cases and rates by region for 1985 and 1986. Ontario accounted for over half (54%) of the cases, followed by British Columbia 19%, and Alberta 17%.

Age and Sex Distribution: In 1986, children under 10 years of age accounted for 12% of all cases; 10-19 years, 13%; 20-29 years, 33%; 30-39 years, 17%; and 40 years and over, 25%.

Répartition régionale: Le Tableau 1 donne la distribution des cas signalés par région et des taux en 1985 et 1986. La moitié des cas ont été enregistrés en Ontario (54%); venaient ensuite la Colombie-Britannique (19%) et l'Alberta (17%).

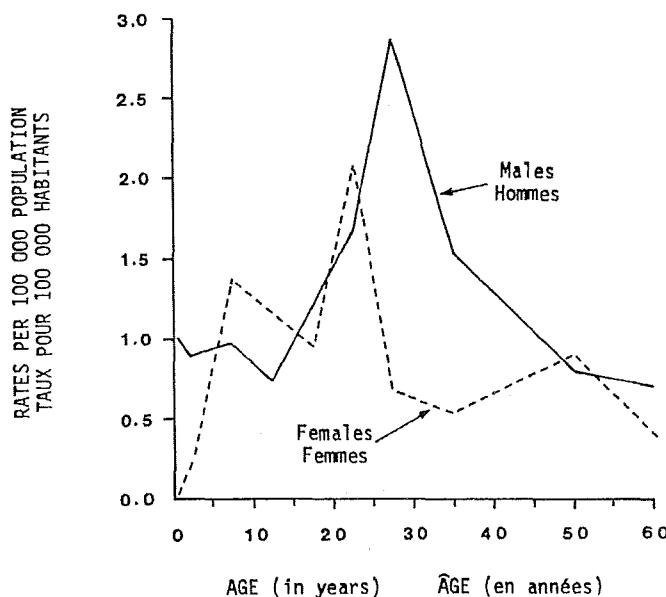
Distribution selon l'âge et le sexe: En 1986, 12% de l'ensemble des cas concernaient des enfants de moins de 10 ans; 13%, des personnes entre 10 et 19 ans; 33%, entre 20 et 29 ans; 17%, entre 30 et 39 ans; et 25%, de 40 ans et plus.

Table 1. Malaria: Reported Cases by Region, Canada, 1985 and 1986/
Tableau 1. Paludisme: Cas signalés par région, Canada, 1985 et 1986

| | Cases/ Cas | | Rates per 100 000/ Taux pour 100 000 | |
|---|---------------|------------|---|------------|
| | 1985 | 1986 | 1985 | 1986 |
| Newfoundland/Terre-Neuve | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Prince Edward Island/Île-du-Prince-Édouard | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nova Scotia/Nouvelle-Écosse | 0 | 1 | 0 | 0.1 |
| New Brunswick/Nouveau-Brunswick | 2 | 1 | 0.3 | 0.1 |
| Quebec/Québec | 12 | 19 | 0.2 | 0.3 |
| Ontario | 170 | 124 | 1.9 | 1.4 |
| Manitoba | 10 | 22 | 0.9 | 2.0 |
| Saskatchewan | 5 | 1 | 0.5 | 0.1 |
| Alberta | 53 | 36 | 2.2 | 1.5 |
| British Columbia/Colombie-Britannique | 61 | 97 | 2.1 | 3.3 |
| Yukon | 1 | 0 | 4.4 | 0 |
| Northwest Territories/ Territoires du Nord-Ouest | 0 | 1 | 0 | 2.0 |
| Canada | 314 | 302 | 1.2 | 1.2 |

Figure 3 illustrates the age and sex-specific incidence rates of cases reported in 1986. For both sexes, the highest rate was observed in the 20-29-year age group, a pattern which has been consistent over the past 3 years. However, incidence among males was over three times that of females in the 25-39-year age group. This may reflect more male travellers to malaria-infected countries and/or more exposure of males to mosquitoes.

Figure 3. Malaria: Age and Sex-Specific Incidence, Canada, 1986/
Figure 3. Paludisme: Incidence selon l'âge et le sexe, Canada, 1986

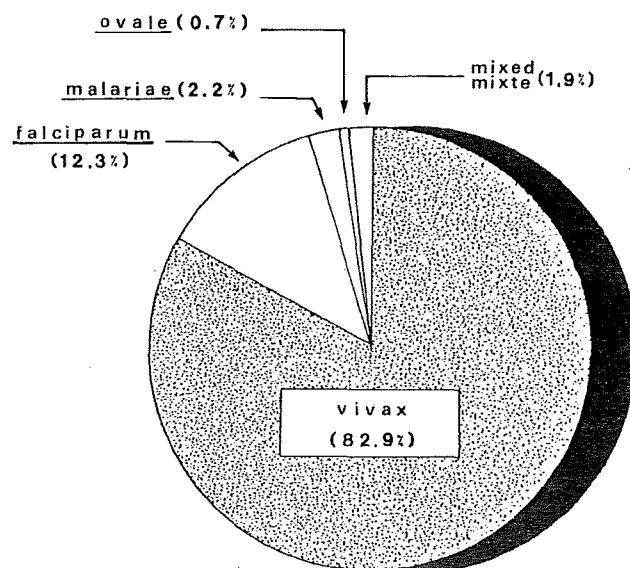


Plasmodium Species: Complete data on species of Plasmodium involved are not available. Figure 4 shows the distribution in 269 cases investigated. As in previous years, *P. vivax* was the predominant species (82.9%), followed by *P. falciparum* (12.3%), *P. malariae* (2.2%), *P. ovale* (0.7%), and mixed species (1.9%).

Most *vivax* infections were acquired in Asia, while most *falciparum* infections were acquired in Africa. Mixed infections included *vivax* with *ovale*, or *vivax* with *falciparum*, or *vivax* with *malariae*.

La Figure 3 illustre les taux d'incidence selon l'âge et le sexe des cas déclarés en 1986. Pour les deux groupes, le taux le plus élevé a été enregistré chez les 20 à 29 ans, comme par les trois années précédentes. Toutefois, chez les 25 à 39 ans, l'infection a touché trois fois plus d'hommes que de femmes. Deux choses peuvent expliquer un tel écart: plus d'hommes que de femmes se rendent dans des régions impaludées ou bien plus d'hommes y sont exposés aux piqûres de moustiques, ou les deux possibilités.

Figure 4. Plasmodium Species Identified in 269 cases, Canada, 1985-1986/
Figure 4. Espèces de *Plasmodium* identifiées dans 269 cas, Canada, 1985-1986



Espèces de *Plasmodium*: On ne dispose pas de données complètes sur les espèces de *Plasmodium* en cause. La Figure 4 donne la distribution des 269 cas étudiés. Comme par le passé, *P. vivax* était l'espèce prédominante (82,9%), suivie de *P. falciparum* (12,3%), de *P. malariae* (2,2%), de *P. ovale* (0,7%) et 1,9% des cas étaient d'origine mixte.

La plupart des infections à *vivax* ont été contractées en Asie, alors que les infections à *falciparum* étaient surtout importées d'Afrique. Par infection mixte, on entend une atteinte à *vivax* et *ovale*, ou à *vivax* et *falciparum*, ou encore, à *vivax* et *malariae*.

Complications of Malaria: Serious complications are rare for *vivax* malaria. However, it appears that almost all cases of malaria diagnosed in Canada required hospitalization with an average of 4.7 days of care each.

Malaria Deaths: Deaths occurring in Canada due to malaria are rare. During the past decade, 1976-1985, a total of 7 deaths was recorded or 2.4 deaths per 1000 cases reported. No deaths were reported in 1985, but 2 occurred in 1984, one in Quebec and one in Ontario. Both were adults in the 30-54-year age group.

- Summary:**
1. Approximately 300 cases of malaria have been reported in Canada in recent years. The majority of these cases were *P. vivax* which is generally not life threatening except in the very young, the very old, or in patients with intercurrent disease⁽¹⁾. Some of the infections were relapses which may occur at irregular intervals for up to 2 years in *vivax* malaria and 5 years in *ovale* malaria.
 2. The number of malaria cases diagnosed in Canada has increased remarkably in the past decade and reflects an increased volume of travel to malarious areas. A similar pattern has been observed in the U.S.⁽²⁾. Seasonal peaks are coincident with increased travel periods in mid-summer.
 3. Most of the cases have been persons 20 to 39 years of age, predominantly males. This probably reflects the age distribution of international travellers.

Acknowledgements: The cooperation of the Provincial Epidemiologists and Statistics Canada in providing the relevant data is greatly appreciated.

References:

1. Benenson AS, ed. *Control of communicable diseases in man*. 14th ed. Washington: APHA, 1985:226.
2. CDC. *Malaria surveillance and summary 1985* (issued Sept 1986).
3. Devlin RH, Bannatyne RM. *Can Med Assoc J* 1977; 116:20.
4. Huggins D et al. *CDWR* 1981; 7:209-210.
5. Russell BF et al. *CDWR* 1984; 10:41-42.

SOURCE: PV Varughese, DVM, MSc, Disease Surveillance Division, Bureau of Communicable Disease Epidemiology, LCDC, Ottawa, Ontario.

International Notes

CHLOROQUINE-RESISTANT PLASMODIUM FALCIPARUM MALARIA IN WEST AFRICA

On 27 May, 1986, a 50-year-old American helicopter mechanic travelled to Enugu, a city in the eastern state of Anambra, Nigeria. While in Nigeria, he took chloroquine 300 mg base weekly for malaria chemoprophylaxis and continued this regimen after returning to the United States via Lagos on 6 December. He had travelled only in eastern Nigeria. On 9 December, he developed fever, chills, and headache, and was hospitalized in California on 18 December.

On 20 December, a peripheral blood smear revealed that 0.5% of red blood cells were infected with asexual *Plasmodium falciparum* parasites, and treatment with chloroquine 1500 mg base was administered over a 3-day period. He became afebrile on 22 December, and a peripheral blood smear the following day showed rare trophozoites. On 27 December, he again became febrile, and a blood smear on 31 December revealed a parasitemia

Complications du paludisme: Il est rare que des complications graves soient associées à un paludisme à *vivax*. Il semble toutefois que la plupart des cas diagnostiqués au Canada aient nécessité une hospitalisation d'une durée moyenne de 4,7 jours.

Cas mortels: Très peu de cas de paludisme au Canada ont une issue mortelle. Au cours de la dernière décennie, de 1976 à 1985, on n'a enregistré que 7 cas mortels, ce qui donne un taux de létalité de 2,4 pour 1000 cas signalés. Aucun décès n'a été noté en 1985 alors qu'il y en avait eu 2 en 1984, un au Québec et l'autre en Ontario. Dans les deux cas, il s'agissait d'adultes entre 30 et 54 ans.

- Résumé:**
1. Le Canada a enregistré près de 300 cas de paludisme au cours des dernières années. Dans la plupart des cas, il s'agissait d'une infection à *P. vivax*, dont l'issue n'est habituellement pas mortelle, sauf chez les très jeunes enfants, les vieillards et les personnes atteintes d'une maladie intercurrente⁽¹⁾. Pour certains des cas, il y avait reprise de l'activité clinique du paludisme après un intervalle irrégulier, pouvant aller jusqu'à 2 ans dans le cas du paludisme à *vivax* et à 5 ans pour la forme *ovale*.
 2. Le nombre de cas de paludisme qui sont diagnostiqués au Canada a augmenté sensiblement au cours des dix dernières années, en fonction du volume accru de voyages dans des régions impaludées. Une situation semblable prévaut aux États-Unis⁽²⁾. Les pics saisonniers coïncident avec les périodes de déplacements accrus de la mi-été.
 3. La plupart des cas sont des hommes de 20 à 39 ans. Ce groupe d'âge est probablement représentatif de la plupart des voyageurs internationaux.

Remerciements: Nous remercions les épidémiologistes provinciaux et Statistique Canada qui nous ont communiqué les données nécessaires.

Références:

1. Benenson AS, éd. *Control of communicable diseases in man*: 14th ed. Washington: APHA, 1985:226.
2. CDC. *Malaria surveillance and summary 1985* (issued Sept 1986).
3. Devlin RH, Bannatyne RM. *J Ass méd can* 1977; 116:20.
4. Huggins D et coll. *RHMC* 1981; 7:209-210.
5. Russell BF et coll. *RHMC* 1984; 10:41-42.

SOURCE: PV Varughese, DVM, MSc, Division de la surveillance des maladies, Bureau de l'épidémiologie des maladies transmissibles, LCCM, Ottawa, Ontario.

Notes internationales

PALUDISME À PLASMODIUM FALCIPARUM CHLOROQUINO-RÉSISTANT EN AFRIQUE OCCIDENTALE

Le 27 mai 1986, un Américain de 50 ans, mécanicien d'hélicoptère, se rend à Enugu dans l'état d'Anambra, dans l'est nigérian. Comme chimio prophylaxie antipaludéenne, il prend 300 mg de chloroquine base par semaine pendant son séjour au Nigeria et après son retour aux États-Unis via Lagos le 6 décembre. Son voyage s'est limité à l'est de Nigeria. Le 9 décembre, il présente de la fièvre, des frissons et des céphalées; et le 18, il est hospitalisé en Californie.

Le 20 décembre, un frottis de sang périphérique révèle que 0,5% des globules rouges sont infestés de parasites asexués *Plasmodium falciparum*; on administre au malade 1500 mg de chloroquine base sur une période de 3 jours. La fièvre disparaît le 22 décembre, et un frottis de sang périphérique pratiqué le lendemain met en évidence de rares trophozoites. Le 27, la fièvre récidive; et le 31, un frottis sanguin révèle une parasitémie de 1,0%. Un échantillon de sang entier prélevé le 31 décembre est analysé par

of 1.0%. A whole-blood specimen collected on 31 December was analyzed by high performance liquid chromatography(1) and contained 151 ng of chloroquine/mL, indicating that the treatment dosage of chloroquine had been adequately absorbed.

A parasite isolate collected on 31 December was assayed by the 48-hour *in vitro* test of Nguyen-Dinh and Trager(2) and found to be resistant to chloroquine; parasite multiplication was inhibited only at 0.3 µmol of chloroquine/litre of medium, a concentration higher than the accepted limit of *in vitro* chloroquine resistance (0.06 µmol/L). The patient responded promptly to treatment with quinine (650 mg 3 times daily for 3 days) and tetracycline (250 mg 4 times daily for 7 days) and has remained well.

Références:

1. Patchen LC et al. *J Chromatography* 1983;278:81-89.
2. Nguyen-Dinh P, Trager W. *Am J Trop Med Hyg* 1980;29:339-342.

SOURCE: *Morbidity and Mortality Weekly Report*, Vol 36, No 2, 1987.

chromatographie liquide sous haute pression(1), il contient 151 ng de chloroquine/mL, ce qui indique que la posologie administrée a été bien absorbée.

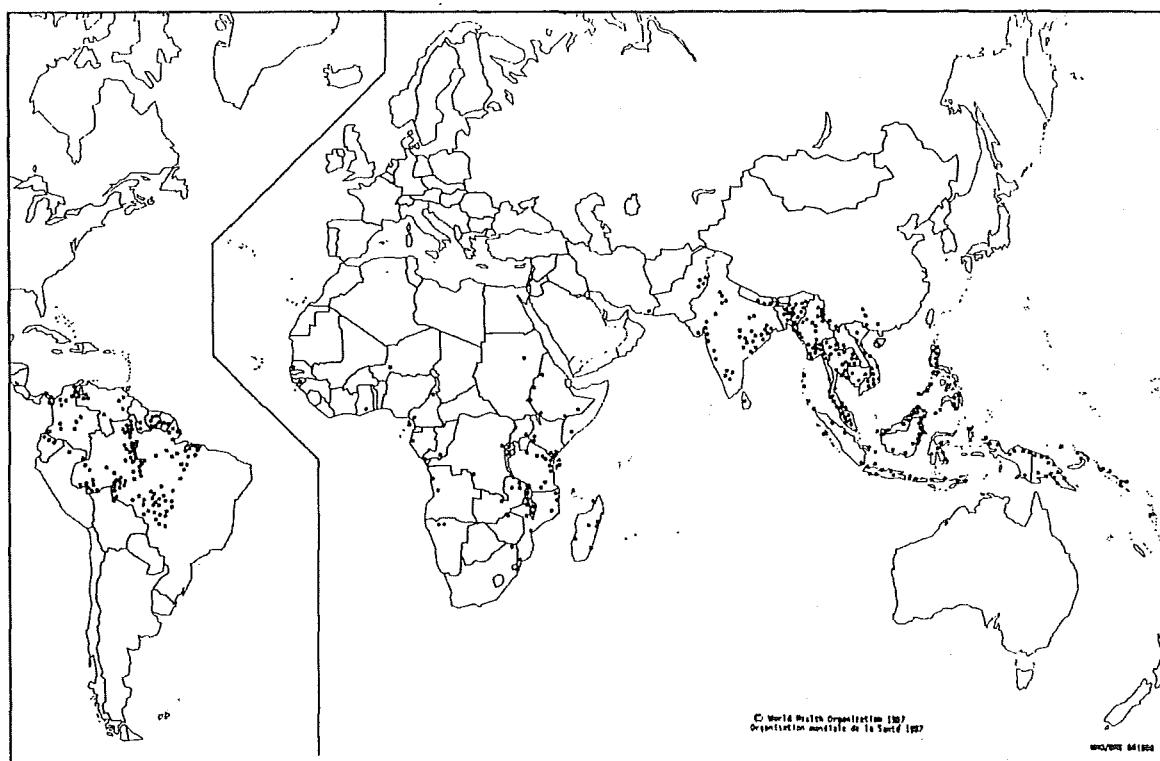
Le test *in vitro* de 48 h de Nguyen-Dinh et Trager(2) démontre la chloroquine-résistance d'un isolat parasitaire obtenu le 31 décembre: la multiplication des parasites n'est inhibée qu'à 0.3 µmol de chloroquine/litre de milieu, soit une concentration supérieure à la limite acceptée pour la résistance *in vitro* à la chloroquine (0,06 µmol/L). Le malade répond rapidement à un traitement de quinine (650 mg 3 fois par jour, pendant 3 jours), et de tétracycline (250 mg 4 fois par jour, pendant 7 jours); il se porte toujours bien.

Références:

1. Patchen LC et coll. *J Chromatography* 1983; 278:81-89.
2. Nguyen-Dinh P, Trager W. *Am J Trop Med Hyg* 1980; 29:339-342.

SOURCE: *Morbidity and Mortality Weekly Report*, Vol 36, no 2, 1987.

AREAS WHERE CHLOROQUINE-RESISTANT PLASMODIUM FALCIPARUM HAS BEEN REPORTED/ RÉGIONS OÙ L'ON A SIGNALÉ DES CAS DE PLASMODIUM FALCIPARUM RÉSISTANT À LA CHLOROQUINE



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 (613) 957-1339
Managing Editor: Eleanor Paulson (613) 957-1788
Circulation: Elizabeth Beckett (613) 957-0841
Bureau of Communicable Disease Epidemiology
Laboratory Centre for Disease Control
Tunney's Pasture
OTTAWA, Ontario
Canada K1A 0L2

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 (613) 957-1339
Rédacteur administratif: Eleanor Paulson (613) 957-1788
Distribution: Elizabeth Beckett (613) 957-0841
Bureau d'épidémiologie des maladies transmissibles
Laboratoire de lutte contre la maladie
Parc Tunney
Ottawa (Ontario)
Canada K1A 0L2