

### Relevé des maladies transmissibles au Canada

Date de publication : octobre 1997 Vol. 23S5

# Supplément

1997
RECOMMANDATIONS CANADIENNES POUR LA
PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT
DU PALUDISME (MALARIA)
CHEZ LES VOYAGEURS INTERNATIONAUX

### 1997

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

### présenté par le

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

Toute demande de renseignements peut être adressée à :

Services de santé et de quarantaine Laboratoire de lutte contre la maladie Pré Tunney Ottawa (Ontario) K1A 0L2

Téléphone : (613) 954-3236 Télécopieur : (613) 952-8286

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

Santé Canada

# Table des matières

PR	ÉFAC	Œ
1.	INT	RODUCTION
2.	PRÉ	VENTION
	a.	Risque de contracter le paludisme
	b.	Précautions individuelles contre les piqûres de moustiques
	c.	Médicaments chimiosuppressifs (au besoin)
	d.	Diagnostic et traitement précoces
3.	SCH	<b>ÉMAS CHIMIOSUPPRESSIFS</b>
	a.	Introduction
	b.	Zones où les souches sont sensibles à la chloroquine
	c.	Zones où les souches sont résistantes à la chloroquine
	d.	Zones où les souches sont résistantes à la chloroquine et à la méfloquine . 5
4.	AUT	O-TRAITEMENT DE PRÉSOMPTION DU PALUDISME 9
5.		VENTION DE PALUDISME CHEZ DES GROUPES FICULIERS
	: a.	Prévention du paludisme chez l'enfant
	b.	Prévention du paludisme chez la femme enceinte
		Recommandations
6.	DIAC	GNOSTIC DU PALUDISME
7.	TRA	ITEMENT DU PALUDISME
	a.	Principes généraux du traitement
	<b>b</b> .	Traitement du paludisme à P. falciparum
	c.	Traitement d'appoint du paludisme grave
	d.	Paludisme dû à des espèces autres que P. falciparum
	e.	Prévention des rechutes de paludisme à P. vivax ou P. ovale
	f.	Résistance de <i>P. vivax</i> à la primaquine

B. NO	UV RAI	VEAUX I TEMEN	MÉDICAMENTS POUR LA PRÉVENTION ET LE T DU PALUDISME	14
•	a.	L'halofan	trine	14
			mandations	
	b.	L'artémis pharmaco	ine et ses dérivés (Qinghaosu) pour le traitement du paludisme résistant	15
		Recom	mandations	16
	c.	L'associa et la chim	tion atovaquone/proguanil (Malarone®) pour le traitement iosuppression	16
		Recom	mandations	17
	d.	Usage de	la primaquine pour la chimioprophylaxie	17
		Recom	nmandations	18
ANNE	XE	I:	RISQUE DE PALUDISME PAR RÉGION GÉOGRAPHIQUE DANS LES PAYS OÙ LE PALUDISME EST ENDÉMIQUE	19
ANNE	XE	и:	CATÉGORIES RELATIVES AUX RECOMMANDATIONS	24
ANNE	XE	III:	LISTE DE CONTRÔLE POUR LES PERSONNES QUI VOYAGENT DANS DES RÉGIONS IMPALUDÉES	25

### **PRÉFACE**

La prévention et le traitement du paludisme ont évolué considérablement au cours de la dernière décennie, en raison surtout de l'apparition et de la propagation de parasites pharmacorésistants et d'une recrudescence mondiale de la maladie. Les recommandations suivantes sont des lignes directrices qui permettront aux responsables des soins de santé d'aider les voyageurs à prévenir le paludisme symptomatique et à réduire le risque d'accès palustre grave ou de décès dû à cette infection.

Le sous-ministre adjoint de la Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada a adopté les recommandations du Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV).

#### Les personnes suivantes font partie du CCMTMV:

D<sup>r</sup> K. Kain, *The Toronto Hospital*, Toronto (président du CCMTMV); H. Birk, IA, *Traveller's Health Services*, Edmonton; M<sup>me</sup> M. Bodie-Collins, IA, LLCM, Ottawa (secrétariat); D<sup>r</sup> S.E. Boraston, *Vancouver Health Department*, Vancouver; D<sup>r</sup> W. Bowie, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver; D<sup>re</sup> H.O. Davies, *Alberta Children's Provincial General Hospital*, Calgary; D<sup>r</sup> J.S. Keystone, *The Toronto Hospital*, Toronto; D<sup>r</sup> D.W. MacPherson, *St. Joseph's Hospital*, Hamilton (ancien président); D<sup>re</sup> A. McCarthy, Ottawa (secrétaire administrative); D<sup>r</sup> J.R. Salzman, Vancouver; et D<sup>re</sup> D. Tessier, Centre de médecine de voyage du Québec, Montréal.

### Les membres ex-officio du CCMTMV sont les suivants :

D<sup>re</sup> E. Callary, Santé Canada, Ottawa; LCdr. D. Carpenter, Ministère de la Défense nationale, Ottawa; R. Dewart, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta; D<sup>r</sup> E. Gadd, Santé Canada, Ottawa; D<sup>r</sup> C.W.L. Jeanes, Ottawa (honoraire); et D<sup>r</sup> H. Lobel, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta.

### Les personnes-ressources du CCMTMV sont :

D<sup>r</sup> S. Houston, Société canadienne de la santé internationale; D<sup>r</sup> V. Marchessault, Société canadienne de pédiatrie; D<sup>re</sup> H. Onyett, Société canadienne des maladies infectieuses; D<sup>r</sup> R. Saginur, Association canadienne de santé publique; D<sup>re</sup> F. Stratton, Comité consultatif de l'épidémiologie; et D<sup>r</sup> B. Ward, Comité consultatif national de l'immunisation.

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

 $D^r$  K. Kain (président),  $D^r$  W. Bowie,  $D^r$  E. Gadd,  $D^r$  S. Houston,  $D^r$  H. Lobel,  $D^{re}$  A. McCarthy, et  $D^{re}$  H. Onyett.

/<sup>3</sup>

### 1. INTRODUCTION

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

NOTE IMPORTANTE: LES SYMPTÔMES DU PALUDISME NE SONT PAS SPÉCIFIQUES ET LE DIAGNOSTIC NE PEUT ÊTRE PORTÉ SANS UN FROTTIS SANGUIN.

La résistance répandue de *P. falciparum* à la chloroquine vient compliquer la prévention et le traitement du paludisme. Des souches de parasites multirésistants sont maintenant courantes dans plusieurs régions du monde. Le lecteur trouvera à la figure 1 la distribution géographique du paludisme à *P. falciparum* selon les profils de pharmacorésistance. Ces données doivent être mises à jour fréquemment, au fur et à mesure de l'évolution de la situation.

### 2. PRÉVENTION

Le voyageur doit être informé de quatre aspects importants de la protection contre le paludisme :

- a. le risque de contracter le paludisme
- b. les précautions individuelles contre les piqures de moustiques
- c. les médicaments chimiosuppressifs (au besoin)
- d. le diagnostic et le traitement précoces

### a. Risque de contracter le paludisme

Le paludisme importé représente un problème important au Canada. Entre 1985 et 1996, 5 634 cas de paludisme ont été signalés. On estime cependant que seulement 30 % à 50 % des cas sont déclarés aux services de santé publique.

Le taux de paludisme importé qui est observé au Canada est de cinq à dix fois supérieur au taux par habitant relevé aux États-Unis. Cet écart peut être imputable à une différence réelle dans le risque ou encore être le résultat d'un artefact de déclaration. Presque tous les décès dus au paludisme chez des voyageurs résultent d'une infection à P. falciparum, et la majorité de ces infections sont contractées en Afrique subsaharienne. Entre 1 % et 5 % environ des patients infectés par P. falciparum mourront de cette maladie. La plupart de ces décès pourraient être prévenus par un diagnostic précoce et un traitement approprié. Il importe de souligner que la majorité des infections peuvent être prévenues.

La transmission du paludisme s'observe dans la plus grande partie de l'Afrique subsaharienne et de la Nouvelle-Guinée; dans de vastes régions du sud de l'Asie; dans certaines régions de l'Asie du Sud-Est, de l'Océanie, d'Haïti, de l'Amérique centrale et de l'Amérique du Sud; et dans des régions restreintes du Mexique, de la République Dominicaine, de l'Afrique du Nord et du Moyen-Orient (voir annexe 1). Les informations relatives au risque de contracter le paludisme dans les divers pays proviennent de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et des Centers for Disease Control and Prevention. Il s'agit des informations les plus exactes dont on dispose au moment d'aller sous presse, mais de nombreux facteurs peuvent avoir des répercussions importantes sur la transmission du paludisme à l'échelle locale. La transmission survient la nuit, entre le coucher du soleil et l'aube, ce qui correspond aux heures où l'anophèle femelle pique. Le risque est plus élevé dans des régions rurales et varie selon les saisons dans de nombreux endroits, étant à son maximum à la fin de la saison des pluies. Il dépend en outre de la durée de l'exposition. La transmission diminue aux altitudes auxquelles l'anophèle ne peut se reproduire facilement (au-dessus de 2 000 à 3 000 mètres, selon l'endroit). On estime que les voyageurs qui séjournent dans les régions urbaines et touristiques de l'Asie du Sud-Est et de l'Amérique centrale et du Sud courent un risque minime; alors que ceux qui se rendent dans les régions urbaines d'autres zones où le paludisme est endémique, notamment l'Afrique subsaharienne et le sous-continent indien, s'exposent à un risque important d'infection.

# b. Précautions individuelles contre les piqûres de moustiques

On conseille à **TOUS** les voyageurs qui séjournent dans des régions où le paludisme est endémique d'utiliser des mesures de protection individuelle contre les moustiques afin de réduire le risque de piqûre par l'anophèle.

Toute mesure qui réduit l'exposition à l'anophèle femelle au cours de ses périodes d'activité crépusculaire et nocturne permet également de limiter le risque de paludisme, par exemple : demeurer dans des locaux climatisés ou bien protégés par des grillages, dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide et porter des vêtements qui limitent la surface de peau exposée.

De plus, il est fortement recommandé d'utiliser un insectifuge sur les parties du corps exposées, en particulier entre le coucher du soleil et l'aube. Les insectifuges contenant du diethyltoluamide (DEET®) sont les plus efficaces. La concentration de cette substance varie d'un produit à l'autre; l'efficacité est la même, mais les produits qui ont une concentration plus élevée protègent plus longtemps. Par exemple, le DEET® à une concentration de 35 % protège pendant une période de 4 à 6 heures tandis qu'une concentration de 95 % protège pendant 10 à 12 heures. Dans de rares cas, l'application d'insectifuges contenant de fortes concentrations de DEET® (> 35 %) a été suivie de convulsions chez des jeunes enfants; par conséquent, le DEET® (< 35 %) ne devrait être appliqué qu'avec modération et uniquement sur les parties du corps exposées et être enlevé avec de l'eau lorsqu'on retourne à l'intérieur. Il existe de nouvelles formulations de DEET® vendues aux États-Unis qui contiennent une concentration plus faible (10 % à 35 %), mais assurent une protection pendant des périodes supérieures à 4 et à 6 heures.

Il faudrait encourager fortement TOUS les voyageurs à risque de paludisme à utiliser les moustiquaires de lit imprégnées d'insecticide (traitées à la perméthrine ou à la deltaméthrine) à moins que leur chambre ne soit munie de portes et de fenêtres avec grillages fins ou protégée par d'autres moyens contre les moustiques. (A I-recommandations fondées sur des preuves médicales – voir l'annexe II). Les moustiquaires imprégnées de perméthrine ou de deltaméthrine sont beaucoup plus efficaces que les moustiquaires non traitées et peuvent être utilisées en toute sécurité par les enfants et les femmes enceintes (A Irecommandations fondées sur des preuves médicales voir l'annexe II). Il est possible de trouver au Canada des moustiquaires de lit imprégnées. L'utilisation de ces produits devrait être associée aux autres mesures de protection décrites ci-dessus.

### c. Médicaments chimiosuppressifs (au besoin)

Les recommandations actuelles du CCMTMV concernant la chimiosuppression du paludisme sont fondées sur les facteurs suivants :

- l'évaluation du risque individuel
- la distribution du paludisme pharmacorésistant
- des études scientifiques et l'expérience clinique relatives à l'innocuité et à l'efficacité des schémas chimiosuppressifs (voir la section 3 : Schémas chimiosuppressifs).

### L'évaluation du risque individuel

Plusieurs facteurs doivent être pris en considération dans le choix d'un schéma chimiosuppressif approprié avant le voyage. Il faut examiner soigneusement l'itinéraire et le comparer aux régions où la transmission du paludisme est connue à l'intérieur d'un pays afin de déterminer si le voyageur risquera effectivement de contracter cette maladie

(voir ci-dessous). Pour déterminer l'ampleur du risque, il faut aussi tenir compte des activités spécifiques auxquelles s'adonnera le voyageur dans la région impaludée (voyages dans des régions rurales, exposition nocturne, absence de moustiquaires). Enfin, il faut prendre en considération les facteurs liés à la santé personnelle du voyageur (âge, grossesse, maladie chronique) afin de déterminer le risque d'une atteinte grave en cas d'infection et de choisir un antipaludéen approprié.

Les facteurs suivants doivent également être évalués :

- i. Le voyageur sera-t-il exposé au paludisme?
- ii. Se rendra-t-il dans une zone à *P. falciparum* pharmacorésistant?
- iii. Aura-t-il accès à des soins médicaux immédiats (y compris des frottis sanguins préparés avec du matériel stérile et ensuite interprétés correctement) si des symptômes de paludisme se manifestaient?
- iv. Y a-t-il des contres-indications à l'usage d'un antipaludéen en particulier?

# La distribution du paludisme pharmacorésistant (figure 1 et annexe l)

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

Le CCMTMV estime toutefois que le risque de contracter le paludisme est infime dans les centres urbains de l'Asie du Sud-Est, de l'Amérique centrale et de l'Amérique du Sud (voir la section 3a. ci-dessous). La transmission du paludisme chute à des altitudes supérieures à 2 000 mètres et est virtuellement inexistante à plus de 3 000 mètres.

### d. Diagnostic et traitement précoces

Il importe de faire comprendre aux voyageurs que la présence d'une fièvre pendant ou après un voyage peut être un symptôme de paludisme. Ils doivent alors se faire examiner le plus tôt possible et demander qu'un échantillon de sang soit pris et examiné pour déterminer la présence de parasites du paludisme.



Support visuel seulement, voir l'annexe I.

# 3. SCHÉMAS CHIMIOSUPPRESSIFS

(voir les tableaux 1 et 2)

#### a. Introduction

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

#### RÉGIONS URBAINES ET RURALES DE :

(Risque élevé) — Afrique subsaharienne (à l'exception de la majorité des régions de l'Afrique du Sud) et Océanie (y compris la Papouasie-Nouvelle-Guinée, l'Irian Jaya, le Vanuatu).

(Risque faible) — Haïti, Inde, Bangladesh, Pakistan et Népal (région de Terai).

# EXPOSITIONS DE SOIR OU DE NUIT DANS UN ENDROIT AUTRE QU'UN CENTRE DE

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

Il faudrait informer les voyageurs que si les antipaludéens peuvent réduire considérablement le risque de
développer un paludisme symptomatique, AUCUN DE
CES AGENTS N'ASSURE UNE PROTECTION
COMPLÈTE CONTRE LE PALUDISME. Les
symptômes de la maladie peuvent apparaître dès une
semaine après la première exposition mais il arrive aussi
qu'ils ne se manifestent que plusieurs années après un séjour
dans une zone impaludée, que le voyageur ait ou non utilisé
de médicaments chimiosuppressifs.

La plupart des voyageurs qui contractent une infection à *P. falciparum* développeront des symptômes dans les 3 mois suivant l'exposition. Le paludisme à *falciparum* peut être traité efficacement si l'intervention est précoce, mais tout retard peut entraîner une issue grave voire fatale.

UNE FIÈVRE QUI SE DÉCLARE CHEZ UN VOYAGEUR DANS LES 3 MOIS QUI SUIVENT SON RETOUR D'UNE RÉGION IMPALUDÉE EST CONSIDÉRÉE COMME UNE URGENCE MÉDICALE ET DOIT FAIRE L'OBJET D'UNE INVESTIGATION SÉROLOGIQUE IMMÉDIATE (ÉTALEMENT MINCE ET GOUTTE ÉPAISSE).

# b. Zones où les souches sont sensibles à la chloroquine

Médicament de choix: Pour les voyageurs qui se rendent dans des régions où la résistance à la chloroquine n'a pas été observée, on recommande la prise de chloroquine (Aralen®) seule, une fois par semaine (A I—recommandations fondées sur des preuves médicales—voir l'annexe II). Ce médicament convient aux gens de tout âge et aux femmes enceintes. Comme la quantité de chloroquine excrétée dans le lait maternel est insuffisante pour protéger le nourrisson, il faut lui administrer la chloroquine directement.

À part son goût amer, la chloriquine est habituellement très bien tolérée. On observe parfois des effets secondaires bénins (nausées, maux de tête) que le sujet peut atténuer en prenant le médicament avec de la nourriture, ou encore en divisant la dose pour la prendre deux fois par semaine. Les personnes à peau foncée peuvent souffrir de prurit généralisé, ce qui n'est pas un signe d'allergie médicamenteuse. Certaines personnes signalent parfois un flou visuel temporaire, mais ce n'est pas une raison suffisante pour cesser la prise de chloroquine. La toxicité rétinienne

qui fait parfois suite à la prise prolongée de fortes doses de chloroquine (dose totale > 100 grammes) pour le traitement d'autres maladies est extrêmement improbable lorsque la chloroquine est administrée une fois par semaine à titre prophylactique. Ce type de toxicité rétinienne n'apparaîterait qu'à la suite d'un usage continuel de plus de 6 années d'agents chimiosuppressifs. La chloroquine peut aggraver le psoriasis mais est rarement associée à des convulsions et à la psychose. Par conséquent, la chloroquine devrait être administrée avec prudence aux personnes qui ont des antécédents d'épilepsie ou de psoriasis généralisé (C III recommandations fondées sur des preuves médicales voir l'annexe II). La doxycycline devrait être utilisée chez les personnes qui sont incapables de tolérer la chloroquine ou pour qui le médicament est contre-indiqué (voir ci-dessous). L'usage concomitant de chloroquine entrave la réponse immunitaire humorale au vaccin antirabique sur cellules diploïdes humaines administré par voie intradermique.

La chloroquine doit être prise une fois par semaine, la première dose dans la semaine qui précède l'arrivée dans une région impaludée, puis durant toute la période d'exposition et les 4 semaines suivant le départ de la région impaludée. La chloroquine est sans danger pour les femmes enceintes et les jeunes enfants. Une dose excessive est souvent mortelle; aussi faut-il suivre attentivement la posologie indiquée pour les enfants et garder le médicament hors de leur portée.

# c. Zones où les souches sont résistantes à la chloroquine

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

Les doses de méfloquine utilisées à des fins chimiosuppressives sont bien tolérées. Du point de vue de leur fréquence et de leur gravité, les effets secondaires de la méfloquine se comparent à ceux qui sont associés à la prise hebdomadaire de chloroquine. Environ 25 % des voyageurs éprouveront des effets secondaires après l'administration de méfloquine, effets qui sont pour la plupart temporaires et bénins. Les effets secondaires bénins les plus fréquents associés à la prise de méfloquine sont les nausées, les rêves étranges, les étourdissements, les sautes d'humeur, l'insomnie, les maux de tête et la diarrhée. Entre 1 % et 4 % environ des utilisateurs de méfloquine doivent interrompre le traitement prophylactique en raison de ses effets secondaires. Ce taux est relativement comparable à ceux qui sont observés avec les autres médicaments. Les effets neuropsychiatriques graves (psychose, convulsions) sont rarement observés aux doses prophylactiques et

surviendraient dans un cas sur 10 000 à 13 000. Des effets neuropsychologiques moins graves mais néanmoins troublants (anxiété, dépression, cauchemars, etc.) qui nécessitent l'interruption du traitement sont signalés chez < 1 % des usagers. Aux doses thérapeutiques (25 mg de base par kg), la méfloquine est moins bien tolérée et les effets neuropsychiatriques graves seraient de 10 à 60 fois plus fréquents, survenant chez un usager sur 215 à 1 700. Il importe de mettre en garde les usagers de méfloquine contre l'usage excessif d'alcool en raison d'un risque potentiellement accru d'effets neuropsychiatriques (C III — recommandations fondées sur des preuves médicales — voir l'annexe II).

Au cours de la dernière décennie, des cas de résistance in vitro ou in vivo ont été signalés de façon sporadique dans des régions où le paludisme est endémique. À l'heure actuelle, cependant, la résistance à la méfloquine ne pose pas de problème important, sauf dans les régions rurales boisées de la Thaïlande à la frontière du Myanmar (Birmanie) et du Cambodge (régions rarement visitées par les touristes), où la doxycycline devrait être utilisée pour la prophylaxie antipaludéenne (voir ci-dessous). La méfloquine peut toujours être utilisée à des fins chimiosuppressives dans d'autres régions de l'Asie du Sud-Est.

### Contre-indications de la méfloquine :

- Troubles convulsifs
- Antécédents de troubles mentaux graves
- Réactions antérieures graves à la méfloquine
- Troubles sous-jacents de la conduction cardiaque ou arythmie

**Précautions** à prendre pendant la prise de méfloquine dans les cas suivants :

- Femmes enceintes (en particulier durant le premier trimestre de la grossesse) et enfants pesant < 5 kg (voir ci-dessous)
- Emplois exigeant un contrôle de la motricité fine ou activités où le vertige peut avoir des conséquences mortelles, comme piloter un avion
- Prise concomitante de chloroquine ou de médicaments de type quininique (l'halofantrine et la méfloquine ne doivent pas être utilisées de façon concomitante, voir la section 8)

Certaines inquiétudes ont été soulevées en ce qui concerne l'administration concomitante de méfloquine et d'agents qui modifient la conduction cardiaque, notamment les bêtabloquants, les inhibiteurs des canaux calciques, les phénotiazines, les antihistaminiques non sédatifs et les antidépresseurs tricycliques. À l'heure actuelle, ces préoccupations restent toutefois théoriques, et l'usage concomitant de ces agents n'est pas contre-indiqué.

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

La méfloquine doit être prise une fois par semaine, la première dose dans la semaine qui précède l'arrivée dans une région impaludée, puis pendant toute la durée de l'exposition et les 4 semaines suivant le départ de cette région. Rien n'indique que des métabolites toxiques de la méfloquine s'accumulent dans l'organisme, de plus, l'usage prolongé de ce médicament (> 1 an) par des corps de volontaires de la paix en Afrique n'a pas été lié à la survenue d'effets secondaires additionnels. Il n'est donc PAS recommandé de limiter arbitrairement la durée de l'usage de la méfloquine chez les personnes qui risquent de contracter le paludisme (B II — recommandations fondées sur des preuves médicales — voir l'annexe II)

Chez les voyageurs qui courent un risque élevé immédiat de contracter une infection à falciparum pharmacorésistante, on pourrait envisager d'administrer une dose de charge de méfloquine. Des données tirées de plusieurs essais indiquent que la prise d'une dose quotidienne de méfloquine pendant 3 jours avant le départ suivie d'une dose hebdomadaire (tel qu'indiqué ci-dessus) constitue un schéma posologique bien toléré et un moyen efficace d'atteindre rapidement un taux sanguin thérapeutique (en 4 jours comparativement à 7 à 9 semaines avec un schéma posologique standard prévoyant une dose hebdomadaire de méfloquine) (A I-recommandations fondées sur des preuves médicales - voir l'annexe II). Un à 2 % seulement des sujets qui avaient reçu une dose de charge ont cessé de prendre de la méfloquine, et la plupart de ceux-ci ont interrompu la prise au cours de la première semaine. La stratégie qui consiste à administrer une dose de charge permet d'évaluer la tolérance au médicament avant le voyage et de recourir à un autre médicament mieux toléré, au besoin. Comme stratégie de rechange, l'OMS recommande, si possible, de mettre en route la prophylaxie à la méfloquine environ 3 semaines avant le départ afin d'évaluer la tolérance et d'obtenir des taux sériques plus élevés avant l'arrivée dans une région impaludée.

Médicaments de remplacement : Chez les personnes qui ne peuvent prendre de la méfloquine, il est recommandé de prescrire (1) de la doxycycline ou, à défaut de mieux, (2) de la chloroquine et du proguanil. Des essais comparatifs réalisés en Irian Jaya et en Afrique ont permis d'établir que la doxycycline avait une efficacité comparable à celle de la méfloquine (A I – recommandations fondées sur des preuves médicales - voir l'annexe II). La chloroquine plus le proguanil sont plus efficaces en Afrique subsaharienne que la chloroquine seule, mais ce schéma thérapeutique est beaucoup moins efficace que la doxycycline ou la méfloquine (A I-recommandations fondées sur des preuves médicales - voir l'annexe II). Au moment de choisir entre (1) la doxycycline ou (2) la chloroquine en association avec le proguanil, le responsable des soins de santé doit mettre en balance l'efficacité du médicament, les

risques et la nature des effets secondaires, d'une part, et l'éventualité que le voyageur sera exposé au paludisme résistant à la chloroquine, d'autre part. Comme nous l'avons expliqué précédemment, une telle décision doit tenir compte de l'état de santé du voyageur, de sa destination ainsi que des activités auxquelles il s'adonnera pendant le voyage.

La doxycycline doit être prise chaque jour (voir ci-dessous). La chloroquine est prise une fois par semaine alors que le proguanil doit être pris chaque jour (200 mg par jour). Il est important de veiller à ce que les voyageurs ne confondent pas les schémas posologiques de la chloroquine (une fois par semaine) et du proguanil (une fois par jour).

Le proguanil est très bien toléré. Certaines personnes pourront développer des aphtes buccaux, mais ces ulcérations seront rarement assez sévères pour justifier l'interruption du traitement. On considère que le proguanil ne présente aucun danger durant la grossesse et l'allaitement, mais la quantité de médicament excrétée dans le lait maternel est insuffisante pour protéger le nourrisson.

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

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

La doxycycline est contre-indiquée durant la grossesse, chez les femmes qui allaitent de même que chez les enfants âgés de < 8 ans. Si l'innocuité à long terme (> 3 mois) de la doxycycline n'a pas été établie, il reste que, dans le passé, des dérivés de la tétracycline ont été utilisés sans danger pendant de nombreuses années.

La doxycycline peut causer des troubles gastrointestinaux et, dans de rares cas, une ulcération de
l'œsophage. On peut réduire ce risque en prenant le
médicament avec de la nourriture et une grande quantité de
liquide. Il convient de ne pas prendre du Pepto-bismol® ou
des antiacides pendant le traitement à la doxycycline.
Comme la doxycycline provoque une photosensibilisation,
elle peut favoriser les coups de soleil; il est donc
recommandé d'utiliser un écran solaire qui bloque les
UV-A. La doxycycline peut également accroître le risque de
candidose vaginale; par conséquent, il peut être plus prudent
pour les femmes à risque de vaginite de se procurer une
crème ou des suppositoires vaginaux antifongiques.

### TABLEAU 1 Schémas chimiosuppressifs du paludisme pour les personnes à risque<sup>a</sup> selon la pharmacorésistance observée dans la zone

Zone	Médicament(s) de choix <sup>b</sup>	Autres possibilités
Pas de chloroquinorésistance	Chloroquine	Doxycycline
Chloroquinorésistance	Méfloquine	1 <sup>er</sup> choix : Doxycycline 2 <sup>e</sup> choix : Chloroquine plus Proguanil <sup>c</sup>
Résistance à la chloroquine et à la méfloquine	Doxycycline .	

Chloroquine phosphate:

300 mg (de base) une fois par semaine

Proguanil:

200 mg une fois par jour

Doxycycline:

100 mg une fois par jour

Méfloquine :

1 comprimé de 250 mg (de base) une fois par semaine

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

On doit prendre tous ces médicaments 1 semaine avant l'arrivée dans la région impaludée, puis pendant toute la durée du séjour et durant 4 semaines suivant le départ de la région impaludée. Les seules exceptions à cette règle s'appliquent à la doxycycline et au proguanil, qu'il suffit de prendre 1 jour avant l'arrivée dans la région impaludée, puis 4 semaines après le départ.

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

NOTE : Une dose de 100 mg par jour de proguanil n'est plus recommandée dans les régions où le paludisme est endémique.

### **TABLEAU 2** Antipaludéens, doses recommandées 1 et effets secondaires

Nom générique	Marque de commerce	Présentation	Dose pour adultes	Dose pour enfants	Effets secondaires
1. phosphate de chloroquine <sup>2</sup>	Aralen <sup>®</sup>	150 mg de base	Prévention : 300 mg de base 1 fois/semaine	Prévention: < 4 mois: 25 mg de base 4-11 mois: 50 mg de base 1-2 ans: 75 mg de base 3-4 ans: 100 mg de base 5-7 ans: 125 mg de base 8-10 ans: 200 mg de base 11-13 ans: 250 mg de base ≥14 ans: 300 mg de base 1 fois/semaine	Fréquents : prurit, nausées, maux de tête Peu fréquents : éruptions cutanées, opacité cornéenne réversible, alopécie partielle
			Traitement : 1,5 g de base répartie sur 3 jours <sup>3</sup>	Traitement : 25 mg de base/kg au total, répartie sur 3 jours	

Dose recommandée pour la chimiosuppression, à moins qu'on indique pour le « traitement ». Le sulfate de chloroquine (Nivaquine®) n'est pas vendu au Canada, mais il l'est dans la plupart des régions impaludées, à la fois sous forme de comprimés et de sirop.

Généralement, 2 comprimés 2 fois par jour aux jours 1 et 2, puis 2 comprimés au jour 3 (soit 10 au total).

### TABLEAU 2 suite

### Antipaludéens, doses recommandées 1 et effets secondaires

		<u> </u>			1	I
No	om générique	Marque de commerce	Présentation	Dose pour adultes	Dose pour enfants	Effets secondaires
2.	chlorhydrate de clindamycine	Dalacin <sup>®</sup>	150 mg de base	Prévention : aucune indication  Traitement voie orale : 150 à 450 mg de base aux 6 heures pendant 5 jours  Traitement par voie IV : Voir le tableau 4	Prévention : aucune indication  Traitement par voie orale : 3 à 7 mg/kg 3 fois/jour pendant 5 jours  Traitement par voie IV : Voir le tableau 4	Fréquents : diarrhée, éruption cutanée Peu fréquents : colite pseudo-membraneuse Rares : hépatotoxicité, dyscrasies sanguines
3.	doxycycline	Vibramycin®, Vibra-Tabs®, Doryx®	100 mg	Prévention : 100 mg 1 fois/jour  Traitement : 1 compr., 2 fois/jour pendant 7 jours	Prévention : < 8 ans : contre-indiqué ≥ 8 ans: 1,5 mg sel/kg 1 fois/jour (max. 100 mg/ jour)  Traitement : < 8 ans : contre-indiqué ≥ 8 ans : 1,5 mg sel/kg 2 fois/jour	Fréquents: troubles gastro- intestinaux, candidose vaginale, photosensibilité Peu fréquents: azotémie dans les cas de néphopathies Rares: réactions allergiques, dyscrasies sanguines
4.	halofantrine	Halfan <sup>®</sup>	250 mg	Prévention : aucune indication  Traitement : 2 comprimés, 3 fois/jours, une seule fois. Répéter une semaine plus tard (à	(max. 200 mg/jour)  Prévention: aucune indication  Traitement: 8 mg/kg, 3 fois/jour, une seule fois; répéter une semaine plus tard	Peu fréquents : toux, prurit, éruption cutanée Rares : allongements de l'espace QT, arythmie ventriculaire
5.	méfloquine	Lariam®	250 mg de base	jeun, sous la surveillance d'un médecin)  Prévention : 250 mg de base 1 fois/semaine	Prévention: < 5 kg: non recommandé 5-20 kg: 1/4 compr. 20-30 kg: 1/2 compr. 30-45 kg: 3/4 compr. > 45 kg: 1 compr.	Fréquents : étourdissements, diarrhée, nausées, rêves étranges, maux de tête, insomnie Rares :
				Traitement : voir le texte	1 fois/semaine  Traitement : voir le texte	convulsions, psychose
6.	proguanil	Paludrine <sup>®</sup>	100 mg	Prévention : 200 mg 1 fois/jour	Prévention: <8 mois: 25 mg 8 mois - 3 ans: 50 mg 4-7 ans: 75 mg 8-10 ans: 100 mg 11-13 ans: 150 mg ≥ 14 ans: 200 mg	Peu fréquents : anorexie, nausées, ulcérations buccales Rares : hematuria
				Traitement : voir le texte	Traitement : voir le texte	
7.	primaquine	_	15 mg base	Prévention : voir le texte  Traitement : 15 mg de base/jour pendant 14 jours <sup>4</sup>	Prévention : voir le texte  Traitement : 0,3 mg de base/kg/jour pendant 14 jours	Peu fréquents : troubles gastro-intestinaux, hémolyse en cas de déficience en G-6-PD, méthémoglobinémie

Dose recommandée pour la chimiosuppression, à moins qu'on indique pour le « traitement ». Doses augmentées à 30 mg de base par jour pour le traitement des infections à *P. vivax* résistantes au primaquine.

### TABLEAU 2 suite

# Antipaludéens, doses recommandées 1 et effets secondaires

Nom générique	Marque de commerce	Présentation	Dose pour adultes	Dose pour enfants	Effets secondaires
8. pyriméthamine- sulfadoxine	Fansidar <sup>®</sup>	25 mg pyriméthamine et 500 mg sulfadoxine	Prévention : aucune indication  Traitement : 3 compr. (75 mg pyriméthamine et 1 500 mg sulfadoxine)	Prévention: aucune indication  Traitement: 2-3 mois: 1/4 compr. 4-11 mois: 1/2 compr. 1-2 ans: 3/4 compr. 3-4 ans: 1 compr. 5-9 ans: 1,5 compr. 10-11 ans: 2 compr. 12-13 ans: 2,5 compr. ≥ 14 ans: 3 compr.	Peu fréquents : maux de tête, nausées, carence en folate Rares : syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse
9. gluconate de quinidine		Fiole de 10 mL	Prévention : aucune indication Traitement : Voir le tableau 4	Prévention : aucune indication  Traitement : Voir le tableau 4	Fréquents: nausées, vomissements, crampes, cinchonisme Peu fréquents: élargissement du complexe QRS, troubles cardiaques, maux de tête, fièvre, délire, éruptions Rares: anémie hémolytique aigue
10. sulfate de quinidine		200 mg	Prévention : aucune indication  Traitement : Voir le tableau 4	Prévention : aucune indication Traitement : Voir le tableau 4	Mêmes que ci-dessus
11. dichlorhydrate de quinine	_		Prévention : aucune indication Traitement : Voir le tableau 4	Prévention : aucune indication  Traitement : Voir le tableau 4	Fréquents: cinchonisme (bourdonnements d'oreilles, nausées, maus de tête, vision brouillée), hypoglycémie avec voie IV Peu fréquents: troubles de la conduction cardiaque, hypersensibilité Rares: hémolyse
12. sulfate de quinine	Novoquinine <sup>®</sup>	250 mg de base (300 mg de sel)	Prévention : aucune indication  Traitement <sup>5</sup> par voie orale : 2 compr., 3 fois/jour pendant 3 à 7 jours  Traitement par voie IV: Voir le tableau 4	Prévention: aucune indication  Traitement <sup>5</sup> par voie orale: 7,5 mg de base/kg (max. 500 mg de base) 3 fois/jour pendant 3 à 7 jours  Traitement par voie IV: Voir le tableau 4	mêmes que ci-dessus

Dose recommandée pour la chimiosuppression, à moins qu'on indique pour le « traitement ».

Généralement, le traitement des infections chloroquinorésistantes à *P. falciparum* contractées en Asie du Sud-Est devrait s'accompagner d'une cure prolongée (de 7 jours) à la quinidine ou à la quinine, combinée à un deuxième médicament, selon le schéma indiqué au tableau 4.

### TABLEAU 2 suite

### Antipaludéens, doses recommandées 1 et effets secondaires

Nom générique	Marque de commerce	Présentation	Dose pour adultes	Dose pour enfants	Effets secondaires
13. atovaquone/ proguanil	Malarone®	250 mg d'atovaquone ET 100 mg de proguanil	Prévention : voir le texte	Prévention : voir le texte	Fréquents : nausées, vomissements, douleurs abdominales.
			Traitement: 1 000 mg atovaquone ET 400 mg de proguanil 1 fois/jour pendant 3 jours atovaquone	Traitement : 20 mg/kg atovaquone ET 8 mg/kg proguanil 1 fois/jour pendant 3 jours	diarrhée, élévation des transaminases Rares : . convulsions, éruption cutanée

Dose recommandée pour la chimiosuppression, à moins qu'on indique pour le « traitement ».

# 4. AUTO-TRAITEMENT DE PRÉSOMPTION DU PALUDISME

LA PLUPART DES VOYAGEURS pourront obtenir rapidement des soins médicaux en cas de présomption de paludisme ET N'AURONT DONC PAS BESOIN D'AUTO-MÉDICATION. Dans certains cas, les voyageurs à risque de paludisme pourraient être incapables d'obtenir des soins médicaux dans les 24 heures et donc avoir besoin d'auto-médication en cas de présomption de paludisme. Toutefois, vu le caractère non spécifique des symptômes du paludisme, du risque potentiellement sérieux de traiter incorrectement une autre maladie et de la toxicité possible du traitement antipaludique, l'auto-médication ne devrait jamais être entreprise à la légère, et il est recommandé de consulter au préalable un spécialiste des maladies tropicales. Il importe de faire comprendre aux voyageurs que le tableau clinique du paludisme peut varier considérablement et emprunter les manifestations d'autres maladies. Les symptômes les plus fréquents sont la fièvre, les maux de tête et les douleurs généralisées. La FIEVRE, qui peut être cyclique ou non, EST PRESQUE TOUJOURS PRÉSENTE. Le paludisme peut facilement être confondu avec la « grippe » ou d'autres maladies fébriles; c'est pourquoi il faut poser un diagnostic exact sans tarder. Les voyageurs à qui l'on a recommandé une auto-médication devraient être informés de la nécessité de s'administrer un traitement antipaludéen s'ils développent une **FIÈVRE** et s'ils n'ont pas accès à des services médicaux professionnels dans les 24 heures. Il faut cependant leur faire bien comprendre que l'auto-traitement d'une infection paludéenne éventuelle n'est qu'une mesure temporaire et QU'IL FAUT SE FAIRE EXAMINER LE PLUS TÔT POSSIBLE.

- a. Dans les régions où le paludisme est sensible à la chloroquine, l'auto-traitement à la chloroquine devrait être mis en route (voir le tableau 2).
- b. Dans les régions où l'on trouve des souches de P. falciparum résistant à la chloroquine ou à la chloroquine et la méfloquine, les recommandations

pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué englobent les schémas suivants (voir le tableau 2):

Mettre en route le traitement à la quinine par voie orale et OBTENIR DES SOINS MÉDICAUX LE PLUS TÔT POSSIBLE

OU

Trois comprimés de 500 mg de Fansidar® en une prise (dose pour adulte) (pour l'Afrique subsaharienne et l'Asie uniquement; à l'exclusion de l'Asie du Sud-Est) et OBTENIR DES SOINS MÉDICAUX LE PLUS TÔT POSSIBLE

Notes: L'halofantrine n'est pas recommandée pour l'auto-traitement du paludisme (voir ci-dessous). Dans certains pays, on peut trouver une formulation de méfloquine et de Fansidar<sup>®</sup> qui est vendue sous le nom de Fansimef<sup>®</sup>, et ne doit pas être confondue avec la méfloquine. Le Fansimef<sup>®</sup> n'est pas recommandé pour la prophylaxie ou le traitement du paludisme.

### 5. PRÉVENTION DE PALUDISME CHEZ DES GROUPES PARTICULIERS

### a. Prévention du paludisme chez l'enfant

Les enfants sont particulièrement exposés au paludisme et peuvent tomber rapidement malades. On devrait clairement mettre en garde les voyageurs contre les risques d'amener de jeunes enfants dans des régions où l'on retrouve des souches de *P. falciparum* pharmacorésistant. Il peut être difficile de faire prendre des antipaludéens aux enfants, c'est pourquoi, dans la mesure du possible, il faut éviter de les amener dans des régions impaludées. Les médicaments qui préviennent le plus efficacement le paludisme pharmacorésistant ne sont pas généralement

recommandés pour les jeunes enfants. Si le fabricant ne recommande pas de la méfloquine pour les enfants de < 5 kg, il faut néanmoins envisager d'administrer ce médicament à titre prophylactique aux enfants à haut risque de contracter le paludisme à falciparum chloroquinorésistant, à raison de 5 mg de chloroquine base/kg/semaine. La chloroquine en association avec le proguanil peut également être utilisée, mais ce schéma est moins efficace dans les zones de pharmacorésistance. La doxycycline est contre-indiquée chez les enfants de < 8 ans. Dans les régions où le paludisme à falciparum est chloroquinosensible, la chloroquine demeure le médicament de choix. Notons que le sulfate de chloroquine (Nivaquine®), même s'il n'est pas vendu au Canada, est offert dans la plupart des régions impaludées sous forme de sirop; ce sirop est souvent plus facile à administrer que des comprimés. On peut aussi écraser les comprimés de chloroquine et les mélanger à du sirop au chocolat, des céréales ou des confitures afin d'en masquer le goût. Dans le cas de TOUS les enfants qui se rendent dans des régions impaludées, il faudrait porter une attention spéciale aux mesures de protection individuelle, comme les moustiquaires de lit imprégnées et les insectifuges.

# b. Prévention du paludisme chez la femme enceinte

Le paludisme augmente le risque de mortalité maternelle et néonatale, d'avortement spontané et de mortinatalité. Dans la mesure du possible, les femmes enceintes doivent reporter leurs projets de voyage dans des régions où le paludisme est endémique, particulièrement dans celles où elles risquent de contracter le paludisme à falciparum pharmacorésistant. Lorsqu'il est impossible de reporter un voyage, ces femmes doivent prendre les mesures nécessaires pour se protéger contre les piqures de moustiques et suivre un traitement chimioprophylactique. La doxycycline est contre-indiquée durant la grossesse. Le Fansidar® est contre-indiqué durant le dernier mois de la grossesse et les 2 premiers mois de l'allaitement. L'innocuité de la méfloquine au cours du premier trimestre de la grossesse n'a pas encore été clairement établie. Les médicaments utilisés pour la chimiosuppression du paludisme, comme la chloroquine et le proguanil, qui sont sûrs durant la grossesse, ne sont pas aussi efficaces que la méfloquine ou la doxycycline pour la prévention du paludisme à P. falciparum pharmacorésistant. Cette situation représente un dilemme pour les femmes qui sont enceintes, souhaitent le devenir ou le deviennent durant un séjour dans une zone impaludée.

### Recommandations

 Dans la mesure du possible, les femmes enceintes et les jeunes enfants devraient éviter de voyager dans des zones où le risque de transmission du paludisme chloroquinorésistant est élevé (A I – recommandations fondées sur des preuves médicales – voir l'annexe II).

- ii. Il faut encourager fortement tous les voyageurs qui se rendent dans des régions où le paludisme est endémique à prendre des mesures de protection individuelle (A I – recommandations fondées sur des preuves médicales – voir l'annexe II).
- iii. Les femmes enceintes et les jeunes enfants qui voyagent ou séjournent dans des régions où le paludisme est sensible à la chloroquine devraient suivre un traitement chimiosuppressif à la chloroquine (A I recommandations fondées sur des preuves médicales voir l'annexe II).
- iv. Les données indiquent que la méfloquine est efficace et sûre chez les femmes enceintes au-delà de la 16e semaine de grossesse. Par conséquent, la méfloquine peut être utilisée à titre prophylactique chez les femmes enceintes (> 16 semaines de grossesse) lorsque l'exposition au paludisme à falciparum résistant à la chloroquine est élevée et inévitable (A I – recommandations fondées sur des preuves médicales - voir l'annexe II). Les femmes enceintes (< 16 semaines de grossesse) à haut risque de paludisme à P. falciparum devraient être adressées à un spécialiste des maladies tropicales pour subir une évaluation individuelle du risque et recevoir des conseils. L'association chloroquine-proguanil est sans danger durant la grossesse, mais elle est beaucoup moins efficace contre le paludisme pharmacorésistant (A I-recommandations fondées sur des preuves médicales - voir l'annexe II). Il n'existe pas de chimioprophylaxie sûre et efficace pour les femmes enceintes et les enfants (< 8 ans) qui voyagent dans des régions où le paludisme est résistant à la méfloquine aux frontières entre la Thaïlande, le Cambodge et le Myanmar (Birmanie).

### 6. DIAGNOSTIC DU PALUDISME

Les politiques d'immigration ainsi que les destinations actuelles alliées à la fréquence de plus en plus grande du paludisme pharmacorésistant ont entraîné une augmentation du nombre de cas de paludisme importé, et en particulier ceux qui sont causés par des parasites résistant aux médicaments. En 1996, 744 cas de paludisme ont été recensés au Canada, ce qui représente une augmentation de 73 % comparativement aux 432 cas observés en 1994. Le taux signalé représente peut-être une sous-estimation de l'ordre de 40 % à 70 % du nombre de cas réel, parce que ceux qui sont diagnostiqués et traités à l'étranger ne sont pas comptabilisés et qu'un grand nombre de cas ne sont jamais déclarés.

Le taux de létalité global du paludisme à P. falciparum importé varie de 0,6% à 4,2% et atteint > 30% chez les personnes âgées de plus de 70 ans. Le passage du stade de l'infection asymptomatique au stade clinique de paludisme grave et compliqué peut être extrêmement rapide, le décès survenant dans les 36 à 48 heures. Le taux de létalité du paludisme grave s'établit à  $\geq 30\%$  même lorsque le patient

est traité dans des unités de soins intensifs modernes. Les principaux facteurs qui déterminent la survie du patient sont le diagnostic précoce et le traitement approprié.

LES VOYAGEURS ET LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ DOIVENT ENVISAGER UN DIAGNOSTIC DE PALUDISME EN PRÉSENCE DE TOUTE MALADIE FÉBRILE SURVENANT PENDANT OU APRÈS UN VOYAGE DANS UNE RÉGION OÙ LE PALUDISME EST ENDÉMIQUE.

Il faut absolument obtenir des renseignements sur les antécédents de voyage de tous les patients fébriles et demander que soit réalisée dans les plus brefs délais une épreuve en couche mince et en couche épaisse pour toutes les personnes qui ont traversé une région impaludée où y ont séjourné. Le paludisme à *falciparum* se manifeste habituellement dans les 3 mois qui suivent la dernière exposition. Mais cet intervalle peut être plus long chez les personnes qui suivent une prophylaxie à la chloroquine ou à la méfloquine. En outre, d'autres types de paludisme, en particulier ceux causés par *P. vivax*, peuvent se manifester des mois et, dans certains cas, de 1 à 2 ans après un voyage dans une région impaludée.

L'examen de frottis sanguin (étalement mince et goutte épaisse), par un expert en microscopie, est indispensable au diagnostic du paludisme. Il arrive souvent que le tableau clinique (anamnèse et examen physique) du paludisme soit non spécifique. Lorsque le paludisme est envisagé, surtout si le patient risque d'avoir été exposé à *P. falciparum* (chloroquinosensible ou chloroquinorésistant), le diagnostic de laboratoire et la détermination de la parasitémie doivent être considérés comme une urgence médicale et réalisés dans les plus brefs délais (< 24 heures). Lorsqu'on ne dispose pas des installations nécessaires pour porter le diagnostic, il faut alors orienter immédiatement le patient ou le spécimen vers un laboratoire qui dispose des ressources nécessaires.

Il peut arriver que l'examen du frottis sanguin donne un résultat faussement négatif. Il peut donc être nécessaire de réaliser des frottis répétés sur une période de 48 heures (p. ex., 3 frottis tous les 12 heures) afin d'exclure la possibilité de paludisme.

Étant donné que le traitement du paludisme repose sur l'identification précise du parasite et la détermination de la parasitémie, il faut entreprendre tous les efforts pour déterminer l'espèce et la parasitémie de façon urgente. Le paludisme est une maladie à déclaration obligatoire dans toutes les provinces, c'est pourquoi les médecins sont tenus de signaler tous les cas aux autorités sanitaires locales. Ils doivent aussi savoir que la définition de cas du paludisme comprend les « cas étrangers », c'est-à-dire « des antécédents de paludisme contracté et traité à l'étranger et confirmé au Canada par examen d'un frottis sanguin préparé à l'étranger » ou un voyageur qui a des antécédents de fièvre ayant répondu à des antipaludéens, mais qui n'a jamais fait l'objet d'un frottis sanguin.

### 7. TRAITEMENT DU PALUDISME

### a. Principes généraux du traitement

Le traitement dépend du type de parasite, de la gravité de l'infection, de l'âge du patient, du profil de pharmaco-résistance dans la zone impaludée, de l'innocuité, de l'accessibilité et du coût des antipaludéens. Il faut répondre à trois questions critiques si l'on veut mettre en route un traitement efficace :

- 1. Cette infection est-elle causée par *P. falciparum*? Le traitement varie selon le type de parasite.
- S'agit-il d'une infection grave ou compliquée (voir le tableau 3)?
   Le paludisme grave ou compliqué nécessite un traitement parentéral et parfois une exsanguinotransfusion.
- 3. L'infection a-t-elle été contractée dans une région où l'on observe des cas de paludisme pharmacorésistant (annexe I)? Le traitement devra être modifié en conséquence.

### b. Traitement du paludisme à P. falciparum

Les lignes directrices qui suivent ont été tirées du rapport de la Division de la lutte contre les maladies tropicales de l'OMS, intitulé Severe and complicated malaria (2e éd. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1990;84 [Suppl 2]). Le lecteur intéressé peut se reporter à ce document pour un examen plus approfondi de la question.

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

Le taux de mortalité due aux infections graves à *P. falciparum*, tel que défini selon les critères présentés au tableau 3, pourrait atteindre 30 % ou plus. Les patients doivent alors être hospitalisés sur le champ, et un traitement médical urgent et intensif doit être mis en route. Règle générale, on doit envisager d'admettre tous les patients atteints d'une infection à *P. falciparum*, grave ou non, afin de déterminer s'ils tolèrent les antipaludéens et de déceler toute complication ou tout échec thérapeutique précoce.

Tous les patients qui présentent une infection grave à P. falciparum (de même que ceux qui ne tolèrent pas les médicaments administrés par voie orale, indépendamment de la gravité de l'infection) doivent recevoir de la quinine ou de la quinidine par voie intraveineuse (voir le tableau 4). Dans le traitement du paludisme grave, les préparations parentérales de quinine et de quinidine sont équivalentes, et les deux médicaments peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques. Bien que les deux médicaments soient également efficaces, la quinidine est plus cardiotoxique que la quinine, et les patients traités à la quinidine par voie intraveineuse doivent faire l'objet d'une surveillance électrocardiographique. Il faut réduire la vitesse de perfusion si l'intervalle QT corrigé s'allonge de plus de 25 % par rapport à la valeur de base. La quinine ainsi que la quinidine intraveineuse sont des médicaments de traitement d'urgence qui peuvent être obtenus par l'intermédiaire du Programme d'accès aux drogues de traitement d'urgence, de Santé Canada (téléphone 613-941-2108), 24 heures sur 24. Dans au moins trois cas récents de paludisme importé, les retards encourus dans l'obtention de quinine ou de quinidine intraveineuse ont contribué à l'issue fatale. Les directeurs des pharmacies hospitalières doivent faire en sorte d'avoir accès rapidement à de la quinine ou de la quinidine parentérale pour le traitement des cas de paludisme grave.

Les infections à *P. falciparum* non compliquées qui sont contractées dans des zones où l'on est certain que le paludisme est sensible à la chloroquine peuvent être traitées avec de la chloroquine seule (voir le tableau 2). Les infections qui ont peut-être ou sûrement été acquises dans des zones où le paludisme est pharmacorésistant doivent être traitées avec de la quinine et un deuxième médicament. Si le patient peut tolérer de la quinine orale, alors ce médicament de même que le deuxième médicament – soit la doxycycline, le Fansidar® ou la clindamycine — peuvent être administrés de façon concomitante ou séquentielle (administrer la quinine en premier), soit par voie orale (voir le tableau 2), soit au besoin, par voie parentérale (voir le tableau 4). Le tableau 5 fait état des équivalences base/sel de certains antipaludéens.

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

### c. Traitement d'appoint du paludisme grave

De nombreux adjuvants ont été proposés pour le traitement du paludisme grave, mais peu ont démontré objectivement leur capacité d'améliorer l'issue de la maladie. Seuls les antipyrétiques (acétaminophène) et les anticonvulsivants (phénobarbitol prophylactique) ont démontré leur efficacité. L'usage de stéroïdes pour traiter le paludisme grave ou cérébral a été associé à des issues plus sévères et doit être évité (E I—recommandations fondées sur des preuves médicales—voir l'annexe II). Dans les cas d'infections compliquées dues à P. falciparum (tableau 3) ou d'hyperparasitémie (> 5 % de parasitémie chez des sujets non immuns), l'exsanguinotransfusion à été utilisée à titre expérimental pour tenter de sauver la vie des patients. Devant une telle situation, il est fortement recommandé de consulter un spécialiste des maladies tropicales.

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

Sauf en Nouvelle-Guinée (Papouasie-Nouvelle-Guinée et Irian Jaya), la chloroquine demeure le traitement de choix du paludisme causé par des espèces autres que *P. falciparum* (voir le tableau 2).

Des rapports récents ont confirmé la présence et la forte prévalence (80 %) de l'infection à P. vivax chloroquinorésistant en Irian Jaya. Des cas sporadiques de paludisme à P. vivax chloroquinorésistant ont été recensés ailleurs, en Indonésie, en Papouasie-Nouvelle-Guinée, dans les îles Salomon, au Myanmar, en Guyane et en Amérique du Sud. Pour le moment, on ne peut plus compter sur la chloroquine pour la prophylaxie ou le traitement de l'infection à P. vivax contractée en Nouvelle-Guinée. On ignore quel est le traitement optimal du paludisme à vivax contracté en Nouvelle-Guinée. Bien qu'elle soit efficace, la quinine doit souvent être administrée pendant une période prolongée (> 3 jours) pour guérir les infections à P. vivax acquises en Nouvelle-Guinée et elle est souvent mal tolérée. La méfloquine et l'halofantrine se sont révélées efficaces dans le cadre d'essais cliniques restreints, mais l'usage de ces médicaments à des doses thérapeutiques soulève des questions de sécurité. Des doses standard de chloroquine (25 mg de base/kg/72 heures) associées à des doses élevées de primaquine (2,5 mg de base/kg/48 heures), ont été proposées pour le traitement des infections à P. vivax chloroquinorésistant acquises en Irian Jaya, mais ce traitement a échoué dans les cas où la maladie avait été contractée en Guyane. Il y a lieu de consulter un spécialiste des maladies tropicales ou infectieuses pour la prise en charge de ces cas.

#### **TABLEAU 3**

# Critères servant à déterminer les infections paludiques graves à P. falciparum

#### SOIT

Exposition récente probable et aucune autre pathologie connue

#### OH

Formes asexuées de *Plasmodium falciparum* détectées dans le frottis sanguin

#### ET

L'une ou l'autre des 11 manifestations suivantes :

- 1) Troubles de la conscience ou coma
- 2) Anémie normocytaire grave
- 3) Insuffisance rénale
- 4) Oedème pulmonaire
- 5) Hypoglycémie
- 6) Collapsus circulatoire, état de choc
- Hémorragie spontanée ou coagulation intravasculaire disséminée
- 8) Convulsions généralisées répétées
- 9) Acidémie/acidose
- 10) Hémoglobinurie
- 11) Parasitémie > 5 % chez le sujet non immun

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

#### **TABLEAU 4**

### Chimiothérapie des infections paludiques graves à P. falciparuma

NOTE: Les quatre protocoles pour la quinine et la quinidine présentés ci-dessous sont également efficaces.

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

1. Quinidine (base): dose d'attaque de 6,2 mg/kg<sup>a,b</sup> [gluconate de quinidine (sel), 10 mg/kg] par perfusion intraveineuse pendant 1 à 2 heures, suivie de 0,0125 mg/kg/min de quinidine base [gluconate de quinidine (sel), 0,02 mg/kg/min] administrée à l'aide d'une pompe à perfusion pendant 72 heures ou jusqu'à ce que le patient puisse avaler, puis quinine en comprimés pour un traitement complet de 7 jours.

#### ΟU

2. Quinine<sup>c</sup> (base): dose d'attaque de 5,8 mg/kg<sup>a,b</sup> [dichlorhydrate de quinine (sel), 7 mg/kg] par voie intraveineuse à l'aide d'une pompe à perfusion pendant 30 minutes, suivie immédiatement de 8,3 mg base/kg [chlorhydrate de quinine (sel), 10 mg/kg] dilué dans 10 mL/kg de solution isotonique par perfusion intraveineuse pendant 4 heures, répétée aux 8 heures (dose d'entretien), jusqu'à ce que le patient puisse avaler, puis quinine en comprimés pour un traitement complet de 7 jours.

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

3. Quinidine (base): dose d'attaque de 15 mg/kg<sup>a,b</sup> [gluconate de quinidine (sel), 24 mg/kg] dans un volume de 250 mL de soluté physiologique perfusé pendant 4 heures, puis administration 8 heures après le début de la dose d'attaque d'une dose d'entretien de quinidine (base) de 7,5 mg/kg [gluconate de quinidine (sel), 12 mg/kg] par perfusion intraveineuse pendant 4 heures, répétée aux 8 heures pendant 7 jours ou jusqu'à ce qu'on puisse commencer à administrer de la guinine par voie orale.

#### OU

4. Quinine<sup>c</sup> (base): dose d'attaque de 16,7 mg/kg<sup>a,b</sup> [dichlorhydrate de quinine (sel), 20 mg/kg] par perfusion intraveineuse pendant 4 heures, puis 8,3 mg de base/kg<sup>a</sup>[dichlorhydrate de quinine (sel), 10 mg/kg] dilué dans 10 mL/kg de solution isotonique par perfusion intraveineuse pendant 4 heures, répétée aux 8 heures (dose d'entretien), jusqu'à ce que le patient puisse avaler, puis quinine administrée en comprimés, pour un traitement complet de 7 jours.

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

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

#### OU

Fansidar<sup>®</sup>: 3 comprimés à prendre en 1 seule fois (voir le tableau 2 pour la dose pour enfants).

#### QЦ

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

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

P. vivax et P. ovale ont une phase hépatique persistante qui est à l'origine des rechutes et répond uniquement au traitement à la primaquine. Aucun des schémas thérapeutiques actuellement recommandés ne permettra de prévenir les rechutes dues à ces deux espèces de parasites. Afin de réduire le risque de rechute après le traitement d'une

infection à *P. vivax* ou *P. ovale* symptomatique, la primaquine est indiquée pour obtenir une « cure » radicale. Il n'est pas recommandé d'administrer systématiquement de la primaquine pour prévenir les rechutes chez les voyageurs asymptomatiques à leur retour de voyage. La primaquine est contre-indiquée durant la grossesse. Les infections à *P. vivax* ou *P. ovale* survenant pendant la grossesse devraient être traitées avec des doses standard de chloroquine (tableau 2). On peut prévenir les rechutes par une prophylaxie

Passer à la quinine orale le plus tôt possible. Chez les patients qui doivent recevoir un traitement parentéral d'une durée supérieure à 48 heures, il faut réduire du tiers ou de la moitié la dose d'entretien de quinine ou de quinidine.

Il ne faut pas administrer une dose d'attaque si le patient a reçu de la quinine, de la quinidine ou de la méfloquine au cours des 12 à 24 heures précédentes.

Con peut obtenir du dichlorhydrate de quinine et du gluconate de quinine sur une base individuelle avec l'autorisation du Bureau de l'évaluation des produits pharmaceutiques, Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada, Tour B, 1600, rue Scott, Ottawa (Ontario) K1A 1B6; (613) 941-2108.

TABLEAU 5 Équivalences base/sel de certains antipaludéens

Médicaments	Base	Sel			
Phosphate de chloroquine	150 mg	250 mg			
Sulfate de chloroquine <sup>1</sup>	100 mg	136 mg			
Chlorhydrate de clindamycine	150 mg	225 mg			
Méfloquine	250 mg	274 mg			
Gluconate de quinidine	5,0 mg 7,5 mg 10 mg 15 mg	8 mg 12 mg 16 mg 24 mg			
Sulfate de quinidine	7,5 mg 10 mg 15 mg	9 mg 12 mg 18 mg			
Dichlorhydrate de quinine	5 mg 7,5 mg 15 mg 16,7 mg	6 mg 9 mg 18 mg 20 mg			
Sulfate de quinine	250 mg	300 mg			
¹non vendu au Canada					

hebdomadaire à la chloroquine jusqu'après l'accouchement; il est alors possible de recourir sans risque à la primaquine chez les mères dont le taux de glucose 6-phosphate-déshydrogénase (G-6-PD) s'avère normal.

La primaquine est habituellement bien tolérée, mais elle peut provoquer des nausées et des douleurs abdominales, symptômes qui peuvent être atténués par l'ingestion concomitante d'aliments. Ce qui est plus grave, c'est que la primaquine a des propriétés oxydantes et peut donc causer une anémie hémolytique avec methémoglobinémie, particulièrement chez les personnes qui présentent un déficit en G-6-PD. Les patients d'origine méditerranéenne, africaine ou asiatique ou ceux qui reçoivent > 15 mg de base par jour courent un risque plus élevé d'hémolyse. Il convient de doser le G-6-PD chez ces sujets avant de mettre en route le traitement à la primaquine. La primaquine est contreindiquée chez les patients qui présentent un déficit sévère. Dans le cas de patients chez qui ce déficit était léger, la primaquine a été utilisée sans incident à une dose inférieure (0,8 mg de base/kg/semaine; dose adulte - 45 mg de base une fois par semaine pendant 6 semaines) pour obtenir une guérison complète du paludisme à P. vivax ou P. ovale. Le traitement à la primaquine devrait être mis en route une fois le traitement à la chloroquine terminé et après le stade de la maladie fébrile aiguë (environ 1 à 2 semaines). Il faut dire aux patients de cesser immédiatement de prendre le médicament et de consulter un médecin sans tarder en présence d'un ictère ou si l'urine est anormalement foncée ou brune.

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

La résistance du paludisme à *P.vivax* au traitement radical à la primaquine est bien documentée en Asie du Sud-Est et, en particulier, en Papouasie-Nouvelle-Guinée et en Irian Jaya. Récemment, des échecs thérapeutiques à la primaquine ont été signalés en Thaïlande et en Somalie. En cas de rechute du paludisme à *P. vivax* après un traitement à la primaquine, il faut doubler la dose normale de primaquine, c'est-à-dire 30 mg de primaquine de base par jour, pendant 14 jours, pour les adultes.

### 8. NOUVEAUX MÉDICAMENTS POUR LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DU PALUDISME

#### a. L'halofantrine

L'halofantrine est un dérivé du méthanol de phénanthrène apparentée à la méfloquine et à la quinine. Elle n'est offerte qu'en préparation orale, et l'accès à ce médicament est limité à cause de sa biodisponibilité variable. Dans le passé, la principale indication proposée pour l'halofantrine était le traitement des formes bénignes à modérément graves de paludisme à *falciparum*, dont la résistance à la chloroquine était connue ou soupçonnée, et comme traitement de rechange pour l'auto-traitement des cas présumés de paludisme chez les voyageurs. L'efficacité de l'halofantrine a également été démontrée pour le traitement des infections à *P. vivax* chloroquinorésistant.

Bien que les premières études sur l'halofantrine (24 mg/kg; dose adulte – 500 mg en 3 doses à 6 heures d'intervalle) aient montré que ce médicament est efficace contre *P. falciparum* en Thaïlande et en Afrique, une expérience plus récente réalisée en Asie du Sud-Est n'a pas permis de corroborer cette observation. En Thaïlande, les taux de guérison avec l'halofantrine (24 mg/kg) variaient de 65 % à 70 %, lorsque l'halofantrine était utilisée comme médicament de premier recours, à 40 %, en cas de traitement des recrudescences. Les taux de recrudescence élevés après un traitement standard à l'halofantrine ont incité les cliniciens à recommander que l'on traite de nouveau les patients, en particulier les patients non immuns, le 7e jour.

L'efficacité de l'halofantrine est réduite dans les cas de paludisme survenant après un échec de la prophylaxie à la méfloquine, et l'on dispose de preuves in vivo et in vitro démontrant l'existence d'une résistance croisée entre l'halofantrine et la méfloquine.

L'halofantrine est généralement bien tolérée, la fréquence des effets secondaires étant peu élevée. Elle est mieux tolérée par les patients que la quinine ou la méfloquine, mais les préoccupations au sujet de la cardiotoxicité (voir ci-dessous) en limitent l'usage pour le traitement et la prophylaxie.

Le traitement à l'halofantrine entraîne des retards dans la dépolarisation ventriculaire et la conduction auriculoventriculaire, retards qui sont fonction de la concentration. L'halofantrine à forte dose (72 mg/kg) a systématiquement entraîné un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT corrigé, (QTc) qui est semblable à celle qui est induite par la quinidine. Même la dose standard d'halofantrine (24 mg/kg) est associée a un allongement de l'intervalle QTc dans chez environ 80 % des patients. Le risque d'un allongement important de QTc était plus élevé lorsque l'halofantrine était utilisée comme médicament de relais après un échec du traitement à la méfloquine. Dans des études publiées, on a décrit des cas démontrés de tachycardie ventriculaire du type « torsades de pointes » associés à l'administration de doses standard d'halofantrine dans les cas où l'on observe une prolongation familiale de l'intervalle OT. L'OMS a fait état de plusieurs décès associés à l'usage de l'halofantrine et ne recommande plus le recours à ce médicament.

#### Recommandations

JUSQU'À CE QU'ON COMPRENNE MIEUX LA FRÉQUENCE ET LES DÉTERMINANTS DE LA CARDIOTOXICITÉ CLINIQUE DE L'HALO-FANTRINE, ON UTILISERA DE PRÉFÉRENCE LES TRAITEMENTS DE REMPLACEMENT ÉTABLIS DANS LA PLUPART DES CAS.

- i. L'auto-traitement à l'halofantrine n'est pas recommandé dans les cas où le malade diagnostique lui-même une infection paludéenne (D II recommandations fondées sur des preuves médicales voir l'annexe II).
- ii. L'halofantrine n'est pas indiquée pour le traitement du paludisme multirésistant (résistance simultanée à la méfloquine et à la chloroquine) ou pour le traitement des rechutes (D II recommandations fondées sur des preuves médicales voir l'annexe II).
- iii. Il peut y avoir des indications limitées pour l'halofantrine (une attention étant portée aux contreindications et aux précautions) dans les cas suivis par un médecin où les patients présentent des intervalles QT normaux où lorsque les autres options thérapeutiques recommandées sont inappropriées ou contre-indiqués (D II — recommandations fondées sur des preuves médicales — voir l'annexe II).

On doit faire subir un ECG aux candidats à un traitement à l'halofantrine afin de déterminer la présence de troubles de la conduction ou un intervalle QT prolongé. L'halofantrine est contre-indiquée chez les patients qui présentent un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT, et l'on devrait probablement éviter de l'administrer dans les cas suivants : patients qui présentent des anomalies électrolytiques graves, qui ont reçu une prophylaxie ou un traitement récent à la méfloquine (au cours des 4 semaines précédentes), usage concomitant de médicaments ayant des effets sur la conduction cardiaque (quinine, quinidine, chloroquine, antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques, terfénadine ou astémizole), ou encore une carence en thiamine. Si

- l'on a recours à l'halofantrine, la posologie ne devrait pas dépasser 24 mg/kg (3 doses de 8 mg/kg à 6 heures d'intervalle) et le traitement devrait être répété après 1 semaine. L'halofantrine ne doit <u>PAS</u> être prise avec de la nourriture (**D II recommandations fondées sur des preuves médicales voir l'annexe II).**
- iv. Les voyageurs qui demandent des renseignements sur l'halofantrine ou qui risquent de se faire offrir ce médicament (p. ex., en Afrique de l'Ouest) devraient être informés de sa cardiotoxicité potentielle (C III recommandations fondées sur des preuves médicales voir l'annexe II).

L'halofantrine est homologuée aux États-Unis et au Canada, mais n'a pas encore été mise sur le marché. Ce médicament est facile à obtenir en Afrique et en Europe.

### b. L'artémisine et ses dérivés (Qinghaosu) pour le traitement du paludisme pharmacorésistant

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

Toutes les préparations à base d'artémisine ont été étudiées et utilisées à des fins thérapeutiques seulement. Leur emploi est commandé uniquement dans le cadre d'un traitement curatif et non à des fins prophylactiques. Tous les composés d'artémisine sont au moins aussi efficaces que la quinine dans le traitement du paludisme grave et compliqué. Le qinghaosu et ses dérivés permettent une élimination plus rapide des parasites (moyenne : 32 % plus rapide) et de la fièvre (moyenne : 17 % plus rapide) que tout autre antipaludéen. En dépit de leur action antiparasitaire accélérée, les composés du qinghaosu ne se sont pas révélés plus efficaces que la quinine sur le plan de la réduction de la mortalité.

Les dérivés de l'artémisine agissent rapidement contre les souches de *P. falciparum* pharmacorésistantes, mais s'accompagnent de taux de recrudescence élevés (entre 10 % et 50 % environ), lorsqu'ils sont utilisés dans le cadre d'une monothérapie pendant une période de ≤ 5 jours. Récemment, des chercheurs ont étudié l'effet de traitements plus longs

(7 jours) ainsi que l'association de dérivés du qinghaosu et de la méfloquine afin de prévenir les recrudescences. Une synergie in vitro a été observée entre les dérivés de l'artémisine, la méfloquine et la tétracycline. En Thaïlande, le traitement à base d'artésunate par voie orale (sur une période de 3 à 5 jours) associé à la méfloquine (entre 15 et 25 mg/kg) s'est révélé plus efficace que la méfloquine ou l'artésunate seul. Les associations médicamenteuses produisaient des taux de guérison de > 90 % des infections à *P. falciparum* primaires ou recrudescentes.

Les dérivés de l'artémisine ont été utilisés par plus d'un million de patients et sont bien tolérés. Jusqu'ici, on a dénombré deux cas de bloc cardiaque complet chez l'homme liés à leur usage, mais la plupart des études réalisées auprès de patients et de volontaires n'ont révélé aucune toxicité cardiaque ou autre. Des lésions neurologiques intéressant le tronc cérébrale ont été observées chez des rats, des chiens et des primates qui avaient reçu des doses répétées de dérivés d'artémisine. Jusqu'à présent, aucune atteinte neurologique clinique n'a été relevée chez des humains, mais la toxicité cumulative chez l'homme n'a pas encore fait l'objet d'études. L'innocuité des dérivés du qinghaosu durant la grossesse n'a pas non plus été établie.

L'artémisine et ses dérivés sont maintenant offerts et de plus en plus utilisés en Asie du Sud-Est et en Afrique.

L'association artésunate-méfloquine semble être le schémā thérapeutique le plus efficace contre le paludisme à falciparum multirésistant en Asie du Sud-Est. Cependant, les données toxicologiques et précliniques actuelles ne sont pas suffisantes pour que ces médicaments soient homologués et distribués au Canada. Bien qu'on dispose de données satisfaisantes (A I – recommandations fondées sur des preuves médicales – voir l'annexe II) attestant de l'innocuité du traitement de courte durée avec des composés d'artémisine, il reste à résoudre certaines questions concernant leur neurotoxicité cumulative.

#### Recommandations

- i. Les composés d'artémisine sont des médicaments de remplacement efficaces contre le paludisme multirésistant (compliqué et non compliqué). On ne dispose cependant pas de données toxicologiques et de preuves suffisantes de la supériorité clinique de ces traitements par rapport aux traitements standard pour recommander ces agents, en particulier dans le cas d'infections à P. falciparum contractées en Afrique (A I—recommandations fondées sur des preuves médicales—voir l'annexe II).
- ii. On peut envisager d'utiliser des composés d'artémisine dans le traitement du paludisme à P. falciparum grave contracté dans les zones où l'on sait que les souches sont multirésistantes <u>OU</u> pour le traitement du paludisme à falciparum qui ne répond pas aux schémas thérapeutiques standard (A I recommandations fondées sur des preuves médicales voir l'annexe II).
- iii. L'usage de composés d'artémisine devrait être restreint, et il ne faudrait pas utiliser ces agents pour la chimioprophylaxie. Ils ne devraient être administrés que dans

des cas d'infection à *P. falciparum* confirmés en laboratoire et en association avec de la méfloquine ou de la tétracycline (C III – recommandations fondées sur des preuves médicales – voir l'annexe II).

Les dérivés de l'artémisine ne sont pas actuellement vendus en Amérique du Nord ni en Europe.

# c. L'association atovaquone/proguanil (Malarone®) pour le traitement et la chimiosuppression

L'atovaquone (ATQ), un hydróxy-napthoquinone, est un membre d'une nouvelle classe d'antipaludéens qui ont été décrits pour la première fois au cours des années 20. L'ATQ a été mis au point comme dérivé métaboliquement stable par les Laboratoires Wellcome au cours des années 70.

Bien qu'on ait d'abord reconnu l'activité antipaludéenne de l'atovaquone, on a ensuite établi qu'il s'agissait d'un antiprotozoaire à large spectre, et ce médicament est maintenant vendu pour le traitement des pneumonies à *Pneumocystis carinii* d'intensité légère à modérée. En outre, il est actif contre *Toxoplasma gondii* et *Babesia* sp.

L'ATQ est un analogue de l'ubiquinone qui inhibe sélectivement le transport intramitochondriale des électrons chez le parasite. L'ATQ a une activité comparable contre les isolats de P. falciparum chloroquinosensible et chloroquinorésistant. Il faut cependant noter qu'on observe rapidement une résistance à l'atovaquone si ce médicament est utilisé dans le cadre d'une monothérapie. En raison des taux de recrudescence élevés (environ 30 %), des études ultérieures ont examiné le traitement associant l'atovaquone à d'autres médicaments. Sur la foi d'études in vitro révélant que l'ATQ affiche une synergie avec le proguanil et la tétracycline ainsi qu'un antagonisme in vitro à l'égard des composés à base d'artémisine et les quinolines, les chercheurs ont étudié les associations ATQ/proguanil et ATQ/tétracycline. En raison de son innocuité et de sa synergie démontrée avec l'ATQ, le proguanil a été formulé avec l'ATQ sous forme d'association médicamenteuse déterminée sous le nom déposé de Malarone® (comprimé de 250 mg d'ATQ et de 100 mg de proguanil).

Comparativement aux autres régimes antipaludéens standard, comme la méfloquine et la quinine/tétracycline, l'association ATQ/proguanil s'est révélée excellente sur le plan de l'innocuité et de la tolérance. Plus de 200 000 séries de traitements à l'ATQ/proguanil ont été prescrites dans le monde entier et seulement 122 incidents ont été signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation, ce qui laisse entendre que le médicament est bien toléré. Les effets secondaires les plus fréquents se manifestent au niveau du tractus gastro-intestinal. Environ 8 % à 15 % des adultes et des enfants éprouveront des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales ou de la diarrhée, et entre 5 % et 10 % afficheront des élévations asymptomatiques transitoires des transaminases et de l'amylase. Les incidents graves associés à l'ATQ/proguanil sont rares. Un cas d'anaphylaxie a été attribué à cette association. Des convulsions ont été observées entre 2 et

5 jours après la mise en route du traitement chez trois patients qui avaient des antécédents de troubles convulsifs. L'ATQ a été associé à de la fièvre et une éruption cutanée chez des patients infectés par le VIH, effets secondaires qui ont rendu nécessaire la cessation du traitement. Ce médicament s'est montré tératogène chez les lapins mais non chez les rats (médicament de catégorie C de la FDA).

Dans des études cliniques réalisées en Asie du Sud-Est, en Amérique du Sud et en Afrique, l'association ATQ/proguanil s'est révélée hautement efficace dans le traitement du paludisme à falciparum aigu non compliqué. Les taux de guérison observés après l'administration d'une dose quotidienne d'ATQ/proguanil pendant 3 jours ont dépassé 95 % même dans des régions où le paludisme était multirésistant (B II – recommandations fondées sur des preuves médicales – voir l'annexe II). Le taux d'effets secondaires était comparable à celui qui a été observé avec la méfloquine et meilleur que celui de la quinine associée à la tétracycline. Le traitement associant l'ATQ/proguanil s'est également révélé efficace chez des enfants à une posologie de 20 mg/kg/jour d'ATQ et de 8 mg/kg/jour de proguanil pendant 3 jours.

Des essais pratiques ont également permis de démontrer l'efficacité de l'ATQ/proguanil à titre prophylactique contre le paludisme à *P. falciparum* dans des populations adultes semi-immunes du Kenya. Il faudra réaliser d'autres études auprès d'enfants et d'adultes non immuns afin de convaincre les organismes de réglementation de son innocuité et de son efficacité à titre d'agent prophylactique.

#### Recommandations

- i. L'ATQ associé au proguanil ou à la tétracycline représente un traitement de remplacement efficace et bien toléré contre le paludisme multirésistant (non compliqué) contracté en Asie du Sud-Est, en Afrique ou en Amérique du Sud (B II – recommandations fondées sur des preuves médicales – voir l'annexe II). Toutefois, à l'heure actuelle, on ne dispose pas de preuves suffisantes de la supériorité clinique de ce schéma thérapeutique par rapport aux agents standard pour recommander systématiquement cette association médicamenteuse.
- ii. Il peut y avoir une indication limitée pour l'ATQ/ proguanil (en portant attention aux contre-indications et aux précautions) dans des situations où les autres options thérapeutiques recommandées sont soit inappropriées soit contre-indiquées. L'association ATQ/proguanil peut être envisagée pour le traitement du paludisme à falciparum qui ne répond pas aux schémas thérapeutiques standard. Il ne convient pas de re-traiter avec de l'ATQ/proguanil les patients qui ont connu un échec thérapeutique avec l'ATQ (D II recommandations fondées sur des preuves médicales voir l'annexe II).
- iii. L'usage de l'ATQ/proguanil devrait être restreint et, pour l'instant, cette association ne devrait pas être utilisée à des fins chimioprophylactiques. L'ATQ ne devrait être utilisé que pour le traitement des infections à P. falciparum confirmées en laboratoire en association

avec le proguanil, la tétracycline ou la doxycycline (**B II** — recommandations fondées sur des preuves médicales — voir l'annexe **II**). On ne dispose pas encore de suffisamment de preuves pour en recommander l'usage dans les cas de paludisme causé par d'autres espèces de *Plasmodium*.

L'ATQ est vendu en comprimés de 250 mg et en suspension au Canada, et le proguanil est vendu en comprimés de 100 mg. La posologie standard pour les adultes est de 1 000 mg d'ATQ et de 400 mg de proguanil une fois par jour pendant 3 jours. L'association déterminée connue sous le nom de Malarone® (1 000 mg d'ATQ et 400 mg de proguanil) est actuellement vendue en Angleterre pour le traitement du paludisme à *P. falciparum*, mais n'est pas encore disponible au Canada.

# d. Usage de la primaquine pour la chimioprophylaxie

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

Récemment, des études randomisées en double aveugle contre placebo ont été réalisées dans le but de déterminer l'efficacité de la primaquine à titre d'agent prophylactique chez des enfants du Kenya semi-immuns de même que chez des hommes en Indonésie. Lorsqu'elle est administrée à une dose de 0,5 mg de base/kg/jour (dose approximative de 30 mg base par jour pour les adultes), pendant une période de 11 à 50 semaines, la primaquine a une efficacité protectrice de 85 % à 95 % contre les infections à *P. falciparum* et à *P. vivax*. La primaquine était aussi bien sinon mieux tolérée que les autres médicaments chimioprophylactiques standard.

La primaquine est habituellement bien tolérée, mais elle peut causer des nausées et des douleurs abdominales qui peuvent être atténuées lorsque le médicament est pris avec des aliments. Ce qui est plus grave, c'est qu'en raison de son activité oxydante, la primaquine peut causer une anémie hémolytique avec méthémoglobinémie, en particulier chez les personnes porteuses d'un déficit en G-6-PD. La primaquine est contre-indiquée chez les sujets qui présentent un déficit sévère. Dans les variantes bénignes de déficit en G-6-PD, la primaquine a été utilisée sans danger à une dose inférieure (0,8 mg de base/kg/semaine; la dose adulte étant de 45 mg de base par semaine pendant 6 semaines), à titre de traitement pour prévenir les rechutes d'infections dues à P. vivax ou P. ovale. Mentionnons cependant que cette dose réduite est insuffisante si le médicament doit être utilisé à des fins prophylactiques. Utilisé à une dose supérieure (0,5 mg de base/kg/jour) dans des études prophylactiques

réalisées auprès d'enfants et d'hommes ayant une activité G-6-PD normale, le médicament a été bien toléré. Les taux de méthémoglobine moyens (5,8 %) étaient inférieurs à ceux qu'on associe à la toxicité (> 10 %).

Ensemble, ces données indiquent que la primaquine est un agent prophylactique sûr et efficace chez les enfants et les adultes semi-immuns. Si l'on parvient à démontrer qu'il s'agit d'un agent prophylactique causal, on pourra prendre de la primaquine uniquement pendant les périodes d'exposition et quelques jours après le départ de la région impaludée. Il ne serait alors plus nécessaire de suivre un régime prophylactique pendant 4 semaines après l'exposition (raison fréquente de la non-observance des régimes standard), ce qui serait particulièrement apprécié par les voyageurs exposés pendant de brèves périodes seulement (de 2 à 7 jours) dans des régions à haut risque comme l'Afrique subsaharienne et la Papouasie-Nouvelle-Guinée. Cependant, à l'heure actuelle, on ne dispose pas de suffisamment de données qui démontrent l'efficacité de la primaquine chez les voyageurs non immuns.

### Recommandations

- i. La primaquine est un agent chimiosuppressif de remplacement efficace pour la prévention du paludisme à P. vivax et P. falciparum (A I—recommandations fondées sur des preuves médicales—voir l'annexe II). Toutefois, à l'heure actuelle, on ne possède pas suffisamment de preuves de l'efficacité de ce médicament chez les voyageurs non immuns pour le recommander de préférence aux régimes standard.
- ii. Il pourrait y avoir des indications limitées pour la primaquine à titre d'agent prophylactique (en portant attention aux contre-indications et aux précautions) dans des situations où les autres options chimiosuppressives recommandées sont soit inappropriées soit contre-indiquées. La primaquine ne doit pas être utilisée pour des sujets qui présentent un déficit en G-6-PD ou durant la grossesse (E II recommandations fondées sur des preuves médicales voir l'annexe II).

### ANNEXE I<sup>†</sup>

#### Risque de paludisme par région géographique dans les pays où le paludisme est endémique Schéma(s) Régions présentant des risques à l'intérieur du pays recommandé(s) **Pays** Afghanistan Toutes Méfloquine Très limitées dans la région saharienne. Aucun Algérie Méfloquine Toutes Angola Arabie Saoudite Toutes les régions, sauf les provinces de l'est, du nord et du centre; les régions Chloroquine montagneuses de la province d'Asir; et les régions urbaines de Djeddah, Mecque, Argentine Régions rurales près des frontières de la Bolivie et du Paraguay. Chloroquine Régions frontalières du sud et région de Khachmas dans le nord. Azerbaïdjan Chloroquine Bangladesh Toutes, sauf dans la ville de Dhaka. Méfloquine Régions rurales, y compris les centres de villégiature, les îles côtières et les réserves Chloroquine Belize forestières, mais il n'y a aucun risque dans le district de Belize, au centre de la côte. Méfloquine Bénin Régions rurales dans les districts limitrophes de l'Inde. Méfloquine Bhûtân Birmanie (voir Myanmar) Bolivie Régions rurales seulement (< 2 500 mètres), sauf aucun risque dans le département Méfloquine d'Oruro, les provinces d'Ingavi, Los Andes, Omasuyos, Pacajes et le département du Potosi méridional et central. Région septentrionale (au nord du 21° de latitude Sud) de novembre à juin. Méfloquine Bostwana Régions rurales des États d'Acre, Amazonas, Golás, Maranhão, Mato Grosso et Pará; territoires de Tocantins, d'Amapá, Rondônia, Roraima; et régions urbaines du bassin de Méfloquine Brésil l'Amazone. Note: Aucun risque pour les voyageurs qui se rendent dans les régions côtières, de la corne jusqu'à la frontière de l'Uruguay et aux chutes d'Iguassu. Méfloquine Burkina-Faso Toutes Méfloquine Burundi Toutes Toutes, aucun risque à Phnom Penh et dans les régions voisines du Tonlé-Sap. Il existe Méfloquine Cambodge un risque de paludisme à Angkor Wat. Cameroun Méfloquine De septembre à novembre dans l'île de Sao Tiago. Aucun Cap-Vert Ceylan (voir Sri Lanka) Régions rurales seulement des provinces et régions autonomes d'Anhui, Hainan, Fujian, Guangdong, Guangxi, Buizhou, Jiangsu, Jiangxi, Shandong, Sichuan, Yunnan et Chloriquine (méfloquine pour les Chine provinces du sud à la frontière Zhejiang. La transmission survient à des altitudes < 1 500 mètres de juillet à novembre du Myanmar, du Laos et du au nord du 33° nord, de mai à décembre, entre 33° nord et 25° nord, et toute l'année en Viêt-nam) deçà de 25° nord. Note: Les voyageurs qui visitent les villes de même que les itinéraires touristiques ruraux populaires ne sont généralement pas à risque et n'ont pas besoin de prophylaxie. Colombie De façon générale, les régions rurales seulement. Aucun risque à Bogotá et la région Méfloquine environnante. Méfloquine Comores Toutes

Adaptation d'une publication des CDC intitulée CDC Health Information for International Travel 1996-97 et des recommandations de l'OMS relatives au paludisme, 1997. Si un pays ne figure pas sur la liste, c'est qu'on considère que le paludisme y est absent.

# ANNEXE IT (suite

Pays	Régions présentant des risques à l'intérieur du pays	Schéma(s) recommandé(s)
Congo	Toutes	Méfloquine
osta Rica	Régions rurales seulement (y compris les régions touristiques). Aucun risque dans les régions montagneuses du centre du pays. Risque limité dans les régions rurales des provinces d'Alajuela, Guanacaste, Limon, Heredia et Los Chiles.	Chloroquine
Côte-d'Ivoire	Toutes	Méfloquine
jibouti	Toutes	Méfloquine
gypte	Région de Fayoum, et, en partie, région méridionale (Haute-Égypte). (Aucun risque dans les principales régions touristiques y compris les croisières).	Chloroquine
Émirats arabes unis	Risque dans les piémonts et les vallées dans les régions montagneuses des Émirats du nord. Aucun risque dans les villes de Dubaï, Sarjah, Ajman, Umm al-Qaïwain et l'émirat d'Abu Dhabi.	Chloroquine
Équateur	Toutes les provinces longeant la frontière orientale et la côte du Pacifique : Esmeraldas, Guayas, Manabi et El Oro; régions rurales des provinces de Canar Cotopasi, Los Rios, Morona, Santiago, Napo, Pastaza, Zamora, Sucumbios, Chinchipe et Pinchincha. (Aucun risque à Quito et la région environnante, les régions touristiques des hauts plateaux du centre, ou les îles Galápagos). Résistance à la chloroquine à Guayaquil.	Méfloquine
Érythrée	Toutes, sauf aux altitudes de plus de 2 000 mètres. Aucun risque à Asmara.	Méfloquine
Éthiopie	Toutes, sauf aucun risque à Addis-Ababa et aux altitudes de plus de 2 000 mètres.	Méfloquine
Gabon	Toutes	Méfloquine
Gambie	Toutes	Méfloquine
Ghana	Toutes	Méfloquine
Guatemala	Régions rurales seulement; aucun risque sur les hauts plateaux du centre (> 1 500 mètres).	Chloroquine
Guinée	Toutes	Méfloquine
Guinée-Bissau	Toutes	Méfloquine
Guinée équatoriale	Toutes	Méfloquine
Guyana	Régions rurales, dans toutes les régions intérieures, y compris celle de Rupununi, les régions du nord-ouest et celles qui longent la rivière Pomeroon. Seules les villes de Georgetown et New Amsterdam sont exemptes de paludisme.	Méfloquine
Guyane française	Toutes	Méfloquine
Haïti	Toutes	Chloroquine
Honduras	Régions rurales seulement.	Chloroquine
nde	Toutes les régions situées à une altitude inférieure à 2 000 mètres, y compris Delhi et Bombay, sauf dans les états d'Himachal Pradesh, Jammu, Kashmir et Sikkim.	Méfloquine
Indonésie	En général, régions rurales seulement. Risque élevé dans toutes les régions de l'Irian Jaya. Aucun risque dans les villes de Java et de Sumatra ainsi que dans les centres de villégiature de Java et de Bali. <b>Note :</b> La transmission survient surtout dans les régions rurales non visitées par la plupart des touristes.	Méfioquine

Adaptation d'une publication des CDC intitulée CDC Health Information for International Travel 1996-97 et des recommandations de l'OMS relatives au paludisme, 1997. Si un pays ne figure pas sur la liste, c'est qu'on considère que le paludisme y est absent.

### ANNEXE I<sup>†</sup> (suite

#### Risque de paludisme par région géographique dans les pays où le paludisme est endémique Schéma(s) recommandé(s) Pays Régions présentant des risques à l'intérieur du pays Iran (République islamique d') Régions rurales seulement (mars à novembre) des provinces du Sistan-Balutchistan. Méfloquine Kermany et d'Hormozgan; parties méridionales de Fars, Kohgiluyh-Boyar, Lorestan et Chahar Mahai-Bakhtiani; et nord du Khuzestan. Toutes les régions de la partie septentrionale (mai à novembre) : Duhok, Erbil, Basrah, Chloroquine Iraq Tamim, Ninawa et province de Sulaymaniya. Toutes, sauf que le risque est faible dans la ville de Nairobi et aux altitudes de plus de Méfloquine Кепуа 2 500 mètres. Laos (République populaire Toutes les régions, sauf la ville de Vieng-chan. Méfloquine démocratique lao) Méfloquine Libéria Libye (Jamahiriya arabe Risque limité à deux foyers restreints au sud-ouest du pays, de février à août. Aucun libyenne) Méfloquine Malawi En général, régions rurales seulement, y compris le Sarawak (nord-ouest de Bornéo) Malaysia Méfloquine mais aussi dans la totalité de l'État de Sabah. Aucun risque dans les régions urbaines Mali Méfloquine Toutes Risque très limité dans les régions rurales des provinces côtières. Aucun Maroc Régions rurales seulement. Aucun risque dans l'île Rodrigues. Chloroquine Maurice (île) Toutes les régions, sauf dans la partie septentrionale de Dakheet-Nouadhibou, et Méfloquine Mauritanie Tiris-Zemour. Au Inchiri et Adrar, risque de juillet à octobre. Mayotte Méfloquine Régions rurales seulement, y compris les États d'Oaxaca, Chiapas, Sinaloa, Michoacan, Quintana Roo, Guerrero, Campeche, Tabasco, Nayarit, Chihauhua et Hidalgo. Aucun Chloroquine Mexique risque dans les régions touristiques. Méfloquine Mozambique Toutes Régions rurales. Note: Les voyageurs qui se rendent à Yangon (Rangoon) et à Méfloquine (doxycycline aux Myanmar (anc. Birmanie) Mandalay ne sont pas à risque et n'ont pas besoin de prophylaxie. frontières de la Thaïlande) Namibie Toutes les régions de l'Ovamboland et de la bande de Caprivi. Méfloquine Népal Régions rurales du district de Teraï et districts montagneux situés à moins de Méfloquine 1 200 mètres. Aucun risque à Kathmandu. En général, régions rurales seulement; mais un risque existe aux approches des villes Chloroquine Nicaragua de Bluefields, Bonanza, Chinandega, Léon, Puerto Cabeza, Rosita et Siuna. Niger Toutes Méfloquine Nigeria Toutes Méfloquine Nouvelles-Hébrides (voir Vanuatu) Oman Toutes Méfloquine Toutes Méfloquine Ouganda

Adaptation d'une publication des CDC intitulée CDC Health Information for International Travel 1996-97 et des recommandations de l'OMS relatives au paludisme, 1997. Si un pays ne figure pas sur la liste, c'est qu'on considère que le paludisme y est absent.

### ANNEXE I<sup>†</sup> (suite

#### Risque de paludisme par région géographique dans les pays où le paludisme est endémique Schéma(s) Pays Régions présentant des risques à l'intérieur du pays recommandé(s) Pakistan Toutes régions situées à moins de 2 000 mètres. Méfloquine Régions rurales au nord et à l'ouest du Canal. Régions rurales au sud et à l'est du Panamá Chloroquine Canal. Aucun risque dans la zone du Canal ou dans la ville de Panama. Méfloquine Méfloquine Papouasie-Nouvelle-Guinée En général, seulement les régions rurales en bordure du Brésil. Chloroquine Paraguay En général, toutes les régions rurales, sauf Lima et ses environs et la région côtière au sud de Lima. **Note** : Les voyageurs qui se rendent à Lima et dans les environs ainsi que Chloroquine Pérou Méfloquine le long des frontières dans les centres touristiques des hauts plateaux (Cuzco, Machu Picchu) ne sont pas à du Brézil et de l'Équateur risque et n'ont pas besoin de prophylaxie. Philippines Régions rurales seulement. Aucun risque à Manille et dans les provinces du Bohol, Chloroquine Catanduanes et Cebu. Régions rurales de Luzon, Basilian, Mindoro, Palawan, Mindanao Mélioquine et Sulu-Archipelago. République centrafricaine Toutes Méfloquine République Dominicaine Toutes les régions rurales. Risque élevé dans les régions limitrophes d'Haïti. Chloroquine Méfloquine Toutes Ruanda Salomon (îles) Toutes Méfloquine Régions rurales seulement. Chloroquine Salvador Sáo Tomé et Principe Toutes Méfloquine Sénégal Toutes Méfloquine Sierra Leone Toutes Méfloquine Somalie Toutes Méfloquine Soudan Toutes Méfloquine Sri Lanka (anc. Ceylan) Toutes les régions, sauf Colombo, Kalutara, Nuwara Eliya. Méfloquine Surinam Régions rurales seulement. Aucun risque dans le district de Paramaribo et les régions Méfloquine côtières situées au-delà de 5° de latitude Nord. Swaziland Toutes les basses terres. Méfloquine Régions rurales seulement (mai à octobre) surtout le long de la frontière septentrionale. Aucun risque dans les districts de Damascus, Deir-es-zor et Sayda. Syrie (République arabe Chloroquine syrienne) Tajikistan Régions frontalières du Sud. Chloroquine Tanzanie (République unie Toutes Méfloquine de) Tchad Toutes Méfloquine Thailande Régions rurales frontalières (qui ne sont pas sur les circuits touristiques habituels). Doxycycline Aucun risque à Bangkok, Chiangmai, Pattaya ni dans les régions touristiques côtières. Résistance à la méfloquine. Doxycycline recommandée aux frontières du Myanmar et du Cambodge pour les expositions de nuit. Togo **Toutes** Méfloquine

<sup>&</sup>lt;sup>†</sup> Adaptation d'une publication des CDC intitulée *CDC Health Information for International Travel 1996-97* et des recommandations de l'OMS relatives au paludisme, 1997. Si un pays ne figure pas sur la liste, c'est qu'on considère que le paludisme y est absent.

### ANNEXE I<sup>†</sup> (suite

#### Risque de paludisme par région géographique dans les pays où le paludisme est endémique Schéma(s) Pays Régions présentant des risques à l'intérieur du pays recommandé(s) Turquie Régions de Cukorova/Amikova et Anatolie sud-orientale (avril à octobre). Aucun risque Chloroquine dans les principales régions touristiques de l'ouest et du sud-ouest. Toutes, sauf l'île Fortuna. Méfloquine Vanuatu (anc. Nouvelles-Hébrides) Régions rurales de tous les États frontaliers et régions rurales des États de Barinas, Monagas, Sucre, Táchira, Amazonas, Delta de l'Amacuro, Apure et Bolivar. Méfloquine Venezuela Régions rurales seulement, aucun risque dans le delta du fleuve Rouge et dans la plaine Viêt-nam Méfloquine côtière au nord de Nha Trang. Yémen Toutes, sauf à Aden et dans les régions aéroportuaires. Méfloquine Zaīre (république du Congo) Méfloquine Zambie Méfloquine Toutes Méfloquine Zimbabwe Toutes, sauf dans la ville de Harare et Bulawayo.

<sup>&</sup>lt;sup>†</sup> Adaptation d'une publication des CDC intitulée *CDC Health Information for International Travel 1996-97* et des recommandations de l'OMS relatives au paludisme, 1997. Si un pays ne figure pas sur/la liste, c'est qu'on considère que le paludisme y est absent.

### ANNEXE II

Catégori	Catégories relatives à la fermeté de chaque recommandation				
CATÉGORIE	CATÉGORIE DÉFINITION				
A	Preuves suffisantes pour recommander l'utilisation.				
В	Preuves acceptables pour recommander l'utilisation.				
C	Preuves insuffisantes pour recommander ou déconseiller l'utilisation.				
D	Preuves acceptables pour déconseiller l'utilisation.				
E	Preuves suffisantes pour déconseiller l'utilisation.				
Catégories re	latives à la qualité des preuves sur lesquelles reposent les recommandations				
GRADE	DEFINITION				
I	Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.				
П	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.				
ш	Opinions exprimées par des sommités dans le domaine et reposant sur l'expérience clinique, des études descriptives ou des rapports de comités d'experts.				

### **ANNEXE III**

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

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

#### a) Risque de paludisme (annexe I)

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

### b) Précautions individuelles contre les piqures de moustiques (page 1)

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

### c) Chimiosuppression (page 2)

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

#### d) En cas de maladie

- 1. Il faut informer les voyageurs que les symptômes du paludisme peuvent être légers et qu'ils doivent soupçonner cette maladie en présence d'une fièvre inexpliquée.
- 2. Il faut leur expliquer que le paludisme peut être fatal s'il n'est pas traité à temps. Il faut donc consulter rapidement un médecin si l'on soupçonne le paludisme; un prélèvement sanguin doit être effectué et examiné pour la présence des parasites qui causent le paludisme, à une ou plusieurs reprises (si possible, les frottis sanguins doivent être ramenés au pays pour vérification).
- 3. Il faut leur rappeler que l'auto-médication (si elle est prescrite) ne doit être mise en route que s'il est impossible d'obtenir des soins médicaux sans délais et qu'il importe de consulter le plus rapidement possible après l'auto-médication.
- 4. Il faut leur rappeler de continuer à suivre le régime chimiosuppressif en cas de paludisme soupçonné ou démontré.

### e) Catégories spéciales (page 9)

1. Les femmes enceintes et les jeunes enfants doivent faire l'objet d'une attention spéciale en raison des effets potentiels du paludisme et de leur incapacité d'utiliser certains médicaments (p. ex., la doxycycline).

(Tiré de International Travel and Health, Organisation mondiale de la santé, Genève, 1997).

/<sup>3</sup> . .