

pendant quelques années, où ils acquièrent une certaine indépendance. Ces maisons sont très rarement démolies. De même, les garçons de cette tranche d'âge sont souvent recrutés pour des emplois saisonniers dans des villages de culture temporaire, haut situés, qui sont très difficilement accessibles aux services de lutte antivectorielle.

D'autre part, l'observation d'un glissement vers des classes d'âge de plus en plus élevées pourrait être en faveur d'une possible diminution de l'immunité de la population.

Ce travail montre que le paludisme est ubiquitaire sur l'île, mais que des foyers hyperendémiques persistent comme dans la commune de Bandraboua où l'incidence a doublé en un an. La présence d'une retenue collinaire à cet endroit devrait faire l'objet d'actions de lutte antivectorielle ciblées.

Concernant les prescriptions thérapeutiques, l'utilisation de l'association Chloroquine/sulfadoxine/pyriméthamine comme traitement de première intention était la plus fréquente, ce qui est cohérent avec les recommandations thérapeutiques actuelles sur l'île. En comparaison avec les données préliminaires de 2002, l'usage de la quinine semble en progression au centre hospitalier de Mamoudzou.

L'utilisation en routine des tests de diagnostic rapide a permis d'améliorer la prise en charge précoce des cas et d'abandonner le traitement présomptif. Cependant, les données de surveillance, bien que n'identifiant que peu de recours aux soins entre J3 et J5 ne permettent pas d'évaluer précisément sur les échecs thérapeutiques précoces. Ces recours aux soins entre J3 et J5 pourraient correspondre en effet à la fois aux échecs thérapeutiques précoces, sans que la preuve ne puisse en être apportée rigoureusement, mais aussi aux éventuelles intolérances médicamenteuses. Bien qu'aucune étude clinique robuste ne l'ait démontré à ce jour, la multirésistance in vitro du *P. falciparum* semble exister depuis quelques années à Mayotte [3]. Par ailleurs, le croisement des différentes sources n'a permis d'identifier que peu de cas graves de paludisme correspondant aux critères OMS et environ 2 décès par an liés au paludisme.

CONCLUSION

En dépit d'une pression intense de la lutte antivectorielle à Mayotte depuis plusieurs années, le paludisme constitue encore un problème de santé publique, insuffisamment contrôlé sur

certaines parties du territoire. Le recul des mesures actuelles de lutte ferait courir le risque d'un retour à une transmission épidémique dans une population à l'immunité désormais diminuée. En effet, la lutte antivectorielle reste la première ligne des stratégies de contrôle de la transmission du paludisme.

La perspective de l'émergence de souches résistantes aux antipaludiques classiques devrait conduire à mener très rapidement une réflexion quant à de nouvelles stratégies thérapeutiques à base de combinaisons efficaces, comprenant des dérivés de l'artémisine, comme le recommande l'OMS [4,5]. Les dérivés de l'artémisine, actuellement non disponibles sur le territoire français, outre leur efficacité thérapeutique, permettraient également de diminuer la durée du portage sanguin des gamétocytes et ainsi de participer, de manière conjointe à une lutte antivectorielle systématique, à la diminution de la transmission [6]. Les stratégies de contrôle à Mayotte ne pourront être pleinement efficaces que si la lutte antipaludique s'intensifie aussi au niveau régional en intégrant notamment Madagascar et les autres îles de l'archipel des Comores.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient tous les partenaires de la veille sanitaire à Mayotte, en particulier les praticiens des dispensaires, les médecins libéraux et hospitaliers, le laboratoire et la pharmacie du centre hospitalier de Mamoudzou pour leur contribution à ce travail.

RÉFÉRENCES

- [1] Blanchy S, Julvez J, Mouchet J. Stratification épidémiologique du paludisme dans l'archipel des Comores. Bull Soc Pathol Exot, 1999, 99:177-84.
- [2] Santé des voyageurs et recommandations sanitaires. Bull Epidemiol Hebd 2006, n° 23/24.
- [3] Roussin JM, Huart V, Lepère JF et col. Dépistage rapide du paludisme et génotypes de chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* à Mayotte en 2001. Presse Med 2002; 31:1312.
- [4] WHO Position of WHO's Roll Back Malaria Department on malaria treatment policy. Geneva. 2003. Accessible sur http://www.who.int/malaria/docs/who_appt_position.htm
- [5] Quatresous I, Jeannel D, Sissoko D. Épidémiologie du paludisme à Mayotte. Etat des lieux 2003-2004 et propositions. InVS. Paris 2005.
- [6] Barnes KI, White NJ - Population biology and antimalarial resistance: The transmission of antimalarial drug resistance in *Plasmodium falciparum*. Acta Trop 2005 Jun; 94 (3):230-4.

Paludisme importé en France en 2005 dans 11 hôpitaux de France métropolitaine : prophylaxie, chimiorésistance et efficacité thérapeutique

Eric d'Ortenzio (ericdortenzio@gmail.com)¹, Nadine Godineau², Daniel Lusina³, Odile Fenneteau⁴, Philippe Parola⁵, Rémy Durand⁶, Marc Morillon⁷, Guy Galeazzi⁸, Thierry Debord⁹, Marie Laure Bigel¹⁰, Jean Pierre Hurst¹¹, Pascal Houzé¹², Véronique Hubert¹, Marie Paule Carlotti¹³, Sandrine Houzé¹, Bruno Pradines¹³, Daniel Parzy¹³, Jacques Le Bras¹

Centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme, AP HP

¹Centre hospitalier universitaire Bichat C. Bernard, Paris ²Centre hospitalier général de Saint-Denis

³Centre hospitalier général d'Aulnay-sous-Bois ⁴Centre hospitalier universitaire R. Debré, Paris

⁵Centre hospitalier universitaire Hôpital Nord, Marseille ⁶Centre hospitalier universitaire Avicenne, Bobigny

⁷Hôpital inter-armées A. Laveran, Marseille ⁸Centre hospitalier universitaire L. Mourier, Colombes

⁹Hôpital inter-armées Bégin, Saint Mandé ¹⁰Centre hospitalier général de Mantes-la-Jolie

¹¹Centre hospitalier régional du Havre ¹²Inserm U705, hôpital Saint Louis, Paris

¹³Institut de médecine tropicale du service de santé des armées, Marseille

INTRODUCTION

Plus de 6 000 cas de paludisme sont observés en France chaque année depuis 1999 [1]. Ces cas, essentiellement dus à *Plasmodium falciparum* (Pf) sont principalement contractés lors d'un voyage en Afrique ou aux Comores. Actuellement, la recommandation d'une chimioprophylaxie s'appuie sur nos connaissances de la sensibilité de Pf aux antipaludiques : atovaquone-proguanil (At-P) ou chloroquine-proguanil (C+P) en zone 2 ; At-P, méfloquine (M) ou doxycycline (Do) en zone 3. Le Centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme (CNRCP) a pour mission de surveiller l'évolution de la chimiosensibilité de *Plasmodium* afin d'orienter les politiques de prévention et de traitement du paludisme [2].

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Les isolats de *Plasmodium* proviennent d'hôpitaux métropolitains. Le recueil des données épidémiologiques permet au clinicien d'indiquer l'usage ou non d'une chimioprophylaxie ou d'un auto-traitement et leur observance. Ces données sont confrontées au dosage plasmatique des antipaludiques. L'efficacité du traitement prescrit est appréciée par un suivi clinique et parasitologique. La sensibilité des isolats de Pf non soumis à un traitement antipaludique avant le diagnostic est déterminée par un antipaludogramme et un ensemble de tests génomiques [3]. Afin de décrire les tendances évolutives, nous avons choisi d'étudier tous les cas de paludisme diagnostiqués par 11 hôpitaux sentinelles en comparant l'année 2005 aux 2 précédentes.

Nous considérons comme échec prophylactique un accès palustre malgré une chimioprophylaxie adaptée [2] et jugée régulière à l'interrogatoire médical. Un échec observé pendant la chimioprophylaxie est dit vrai ou faux selon que la concentration de l'antipaludique dans le plasma est correcte ou non. Est considéré comme échec possible l'accès observé après l'arrêt normal de la chimioprophylaxie. La prophylaxie est irrégulière si les prises sont déclarées telles. La prophylaxie est inadaptée si elle ne suit pas les recommandations [2]. L'efficacité thérapeutique a été jugée selon les critères OMS [4].

RÉSULTATS

Le CNRCP a analysé 2 012 isolats de *Plasmodium* en provenance des 11 hôpitaux durant les 3 années d'étude (648 en 2003, 733 en 2004 et 631 en 2005) dont 92 % de *Pf*.

Origine des cas

La contamination a eu lieu en Afrique pour 99 % des consultants (au retour de Côte d'Ivoire, Comores, Cameroun, Mali, Sénégal dans 3/4 des cas), 79 % sont des adultes et 90 % résident en France, mais 84 % des adultes et 58 % des enfants sont nés en zone d'endémie. L'âge moyen est de 31 ans (20 jours-78 ans, médiane 32 ans). Dans les 1 853 cas de *Pf*, la parasitémie moyenne est plus élevée chez les enfants (1,75 %) que chez les adultes (1,13 %) (p<0,01). Une parasitémie ≥ 5 % est observée dans 5,4 % des cas de *Pf*. Une augmentation du nombre de cas en provenance du Sénégal en 2003 et des Comores en 2004 est observée.

Le délai médian entre le retour de zone impaludée et le diagnostic est de 9 jours pour 1 818 cas de *Pf* (95 % < 6 semaines, 59 cas > 2 mois). Ce délai est de 101 jours (1j-4 ans) dans 83 cas de *P. ovale* (*Po*), 73 jours (0j-2 ans) dans 34 cas de *P. vivax* (*Pv*) et de 38 jours (0-172j) dans 24 cas de *P. malariae* (*Pm*).

Chimioprophylaxie

Les échecs prophylactiques sont souvent infirmés par une concentration plasmatique inadéquate d'antipaludique. Si 158 sujets déclarent avoir pris régulièrement une chimioprophylaxie adaptée, cette allégation s'avère erronée après dosage dans 2 cas sur 3. Un échec est démontré ou possible dans 98 cas chez des patients ayant suivi les recommandations françaises, soit 5 % des cas (tableau 1).

Tableau 1

Paludisme, interprétation des échecs prophylactiques, France, 2005					
Prophylaxie	Échec			Irrégulière ² ou inadaptée ³	Total
	Vrai ¹	Faux	Possible		
Aucune	–	–	–	1 208	1 208
Chloroquine+proguanil	25	55	24	244	348
Chloroquine	–	–	–	261	261
Méfloquine	6	3	8	36	53
Proguanil	–	–	–	45	45
Doxycycline	–	2	32	37	71
Atovaquone-proguanil	1	–	2	8	11
Pyriméthamine	–	–	–	5	5
Inconnue	–	–	–	10	10
Total	32	60	66	1 854	2 012

¹Concentration plasmatique compatible avec une observance correcte
²Oubli, arrêt prématuré ou non pris
³Selon les recommandations CSHPF

L'absence de chimioprophylaxie est déclarée par 60 % des patients (n=1 208) (tableau 1), mais le dosage ne retrouve aucun antipaludique chez 78 % des sujets (n=1 350) supposés être encore sous prophylaxie (tableau 2).

Tableau 2

Paludisme, chimioprophylaxie réelle avant l'accès, France, 2005				
Prophylaxie	2003	2004	2005	Total
Non dosé	29	48	52	129 ¹
Non interprétable	45	60	52	157 ²
Aucune	457 (79 %)	483 (77 %)	410 (78 %)	1 350 (78 %)
Chloroquine+proguanil	26	43	26	95
Chloroquine	56	81	66	203
Doxycycline	7	1	6	14
Méfloquine	9	8	13	30
Proguanil	8	6	3	17
Atovaquone-proguanil	1	–	–	1
Amodiaquine	10	3	2	15
Total	648	733	631	2 012

¹Dont allégations de prise de H (n=2), artésunate (n=3), pyriméthamine (n=6) non dosés
²Dont allégations de prise de doxycycline (n=57), quinine (n=4) non retrouvé

La chloroquine, seule ou associée au proguanil, est déclarée dans 609 cas mais, dans la moitié des cas, ce médicament (qui est détectable dans le sang 55 jours après une prise unique de 300 mg) n'est pas retrouvé.

La méfloquine (M) est déclarée dans 51 cas. Dans des infections par *Pf*, 6 échecs prophylactiques vrais à la M ont été retenus provenant du Cameroun (n=3), du Congo (n=2) et du Sénégal et 7 échecs prophylactiques possibles sont observés aux Comores (n=4), en Guyane, en Côte-d'Ivoire et en Guinée. La doxycycline (Do) est déclarée dans 71 cas mais n'est retrouvée dans le plasma que dans 11 cas seulement, dont 7 échecs avec une concentration correcte.

L'atovaquone-proguanil (At-P) est déclarée dans 8 cas de *Pf* avec prises irrégulières mais n'est retrouvée par le dosage dans un seul cas.

Traitement et efficacité thérapeutique

Sur 1 455 patients déclarant ne pas avoir pris de traitement antérieur, cette allégation est confirmée dans 95 % des cas. Dans 53 allégations d'autotraitement, aucun antipaludique n'est retrouvé. Parmi les 350 traitements antérieurs : la quinine (Q) a été utilisée dans 162 cas, l'halofantrine (H) dans 28 cas, la M dans 28 cas, l'At-P dans 12 cas, la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) dans 11 cas, la chloroquine (C) dans 40 cas, le proguanil (P) dans 18 cas, l'artémether-luméfantrine (Ar+L) dans 8 cas, l'amodiaquine (Am) dans 9 cas, un dérivé de l'artémisinine dans 4 cas, la C+P dans 5 cas, la Do dans 1 cas, la pyriméthamine dans 1 cas. Il n'est pas possible de déterminer les éventuels échecs thérapeutiques parmi ces cas.

Après un diagnostic hospitalier de *Plasmodium*, 1 791 prescriptions sont connues. Les traitements ont évolué après 2001 vers un remplacement de l'H et de la M par l'At-P qui est prescrite en 2005 dans plus de la moitié des cas. L'usage de la Q s'est stabilisé cependant que la prescription simultanée ou successive de plusieurs antipaludiques reste exceptionnelle. L'usage de l'H est désormais essentiellement pédiatrique (206 enfants et 16 adultes) mais diminue au bénéfice de l'At-P.

Il est observé 42 % de persistance de parasites asexués à J3-J4 après traitement par l'At-P (moyenne géométrique de la parasitémie = 0,009 %) sans signe clinique dans les 12h précédentes. Les échecs thérapeutiques sont dus dans 26/29 cas à des malabsorptions ou défaut d'observance entraînant un échec thérapeutique précoce (ETP) (At-P) ou un échec thérapeutique tardif (ETT) (H, Q) (tableau 3).

Tableau 3

Réponse de <i>P. falciparum</i> aux monothérapies, France, 2005						
Traitements	Décès	ETP	ETT	abs ETP (dont RCPA)	Perdus	Total
Atovaquone-proguanil	–	8	4	456 (206)	231	699
Quinine	3	1	6	236 (66)	272	518
Halofantrine	–	1	14	115 (39)	98	228
Méfloquine	–	–	–	68 (19)	144	212
Autres et inconnus	2	3	–	73 (24)	277	355
Total	5	13	24	948 (368)	1 022	2 012

ETP, ETT = échec thérapeutique précoce et tardif ; abs ETP = disparition de la fièvre et des parasites avant J7 ; RCPA = réponse clinique et parasitologique adéquate (pas de parasites asexués à J28).

Pour les 141 cas avec une autre espèce que *Pf*, le traitement prescrit à l'hôpital est la C dans 51 cas, la Q dans 26 cas, l'At-P dans 20 cas, la M dans 11 cas, l'H dans 10 cas, non traité dans un cas et inconnu dans 19 cas.

Chimiosensibilité des isolats de *P. falciparum*

Chloroquine : 56 % de 441 isolats testés sont résistants in vitro et 73 % de 1 152 isolats présentent la mutation Pfcrt K76T causale de la résistance. Ces taux sont sans évolution au cours des 3 années.

Cycloguanil : la résistance au cycloguanil (Cy) a été observée in vitro (41/78 souches) ou par mise en évidence de la mutation Pfdhfr S108N (63 % de 1 251 isolats), taux sans évolution sur 3 années.

Chloroquine + Proguanil : la résistance simultanée à la C et au Cy concerne 40 % des isolats, avec une fréquence variable : 18 % au Mali, 72 % au Cameroun. Ces chimiorésistances sont moins fréquentes en zone 2 qu'en zone 3.

Atovaquone : la résistance à l'At est observée (1/236 isolats) lors de la rechute tardive d'un traitement par At-P (CI50 17 000 nM). En outre, 4 CI50>1 900 nM correspondent à des ETT extérieurs aux 11 hôpitaux de cette étude. Les 5 ETT présentent la mutation du gène Pfcytb Y268S (n=3) ou Y268C (n=2).

Quinine : une résistance à la Q est observée chez 6 des 127 isolats étudiés (4,7 %) dont 3 proviennent des Comores.

Méfloquine : une diminution modérée de sensibilité à la M est observée chez 17 des 103 isolats étudiés, sans regroupement géographique.

Halofantrine : une faible diminution de sensibilité à l'H est observée chez 5 des 100 isolats étudiés.

Doxycycline : les sensibilités de 111 isolats à la Do se situent entre 1,17 et 49 nM.

Autres : la mutation Pfdhfr I164L, associée à un haut niveau de résistance à la SP, n'est retrouvée dans aucun des 180 isolats testés (Comores n=122). Une résistance à l'Am est observée chez 17 des 340 isolats étudiés (5 %) dont 5 proviennent des Comores, 4 du Cameroun et 3 d'Inde. Une diminution modérée de sensibilité à la dihydro-artémisinine est observée pour 4 des 321 isolats étudiés, sans regroupement géographique. Aucune faible sensibilité à la L n'est observée chez 312 isolats étudiés.

DISCUSSION

Les 2012 isolats de *plasmodium* provenant des 11 hôpitaux inclus dans cette étude représentent 84 % des 2 330 échantillons reçus au CNRCP entre 2003 et 2005. L'essentiel du recrutement de ces hôpitaux sont des migrants africains. La couverture géographique devrait être améliorée à partir de 2006 avec la création du nouveau CNR du Paludisme, dont un des objectifs sera de mieux décrire le paludisme du touriste.

Il n'est plus mis en évidence de différence de fréquence de chloroquino-résistance selon les zones et les pays en Afrique. L'augmentation constatée depuis 2003 de la proportion de souches bi-résistantes à la chloroquine et au proguanil, essentiellement due à l'augmentation de la résistance aux antifoliques, a conduit au classement en zone 3 de sept pays côtiers d'Afrique de l'Ouest [2]. Cette augmentation inquiétante laisse supposer un abandon progressif de cette association au profit de la méfloquine, de l'atovaquone-proguanil ou de la doxycycline.

Des échecs prophylactiques à la méfloquine sont sporadiquement observés (6 vrais échecs en 3 ans) mais aucun échec thérapeutique n'est à mentionner. Une étude récente confirme un risque augmenté de troubles psychiatriques par l'usage de la méfloquine en prophylaxie [5]. Elle est désormais très peu prescrite en thérapeutique.

Un seul échec prophylactique à l'atovaquone-proguanil a été confirmé par le CNR, sans mise en évidence de résistance. L'analyse du phénotype et du génotype de 477 isolats africains de Pf avant traitement n'avait pas révélé de résistance *in vitro* ni de mutation sur le cytochrome b, la cible de l'atovaquone [6]. Dans cette série, l'analyse de 4 échecs thérapeutiques tardifs a permis de confirmer une résistance dans 2 cas (mutations du cytochrome b dans les 2 cas et résistance *in vitro* dans un cas) et une malabsorption sans résistance dans les 2 autres cas. Les 5 échecs thérapeutiques précoces sont tous dus à une malabsorption de l'atovaquone. Quatre autres cas de résistance ont été confirmés par le CNR sur des souches provenant d'autres hôpitaux. La clairance parasitaire avec ce médicament est lente et la persistance du parasite à J3 ou J4 en l'absence de symptômes n'implique pas un échec, elle doit être vérifiée à J7. Il est important d'effectuer un contrôle d'efficacité un mois après traitement pour documenter correctement les échecs (un des 2 cas de résistance a été dépisté à J28 avec une parasitémie de 1,5 % asymptomatique). Dans notre série, 66 % des traitements par atovaquone-proguanil ont été contrôlés à J3 ou J4 mais seulement 31 % à J28. L'augmentation régulière de la prescription en curatif et en préventif de l'atovaquone-proguanil nécessite une surveillance post thérapeutique pour détecter une évolution de la résistance. La recherche de résistance avant traitement est actuellement inutile car Pf ne subit aucune sélection par l'atovaquone-proguanil en zone d'endémie. L'impact de son usage sur l'incidence du paludisme d'importation est certainement limité du fait de son coût.

L'usage de la doxycycline, alternative chimioprophylactique économique pour la zone 3 devrait augmenter. Sa demi-vie brève

et l'absence de métabolite rendent sa surveillance très difficile. Dans 71 cas de paludisme sous prophylaxie (2/3 sont militaires), seuls 32 cas d'échecs possibles et 37 défauts d'observance ont pu être détectés. Toutefois, la régularité des prises conditionne son efficacité et la prescription de cette molécule devrait se limiter aux voyageurs supposés observants.

La quinine est le traitement de référence du paludisme grave et le seul traitement intraveineux disponible en France en cas de vomissements. Moins de 5 % des isolats de Pf de cette étude lui sont résistants *in vitro*. Son efficacité thérapeutique en monothérapie est complète, en l'absence de défaut d'observance. Son association à la clindamycine ou à une cycline est essentiellement un choix de complément thérapeutique face au risque de non observance ou en présence de souches multirésistantes d'Asie du Sud-Est ou d'Amazonie.

L'artésunate intraveineux qui pourrait devenir un des traitements de référence du paludisme grave chez l'adulte en zone d'endémie [7] n'est pas disponible en France. Aucune résistance de Pf n'est actuellement confirmée aux composants de l'association artémether-luméfantrine, qui devrait être disponible en 2006 en France (Riamet®).

Si l'halofantrine est encore utilisée chez l'enfant, du fait de la disponibilité d'un sirop et de l'absence de description d'inconvénients cardiaques, la chloroquine ne devrait plus être prescrite dans le paludisme à Pf au retour de zone 2 ou 3 [2].

Enfin, l'amodiaquine, qui associée à l'artésunate est une des options thérapeutiques préconisée en Afrique, n'est pas recommandée en France. Dans cette étude, 11 % des isolats résistants à la chloroquine le sont également à l'amodiaquine. Cette résistance croisée empêche de reconsidérer son usage dans le paludisme d'importation.

Si le choix peut se faire à l'heure actuelle sans difficulté entre cinq médicaments pour le traitement du paludisme (At-P, Q, M, H, C), il n'en est pas de même pour la chimioprophylaxie. Le clinicien, lors du conseil aux voyageurs, doit prendre en compte l'âge du patient, le coût de la molécule, ses effets secondaires, sa demi-vie et la fréquence des résistances dans le pays visité. Il se retrouve parfois dans une impasse thérapeutique le conduisant à prescrire une prophylaxie inadaptée. Dans nombre de cas, sa prescription ne sera pas suivie, expliquant en partie le nombre élevé de cas de paludisme observés en France.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été soutenu par la Direction générale de la santé, l'AP-hôpitaux de Paris, le Service de santé des armées et un Programme hospitalier de recherche clinique régional de l'AP-hôpitaux de Marseille, appel d'offres 2003. Nous remercions les équipes médicales ayant assuré le recueil des informations et le suivi thérapeutique, en particulier les externes en pharmacie (5AHU) pour leur implication dans le suivi thérapeutique

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Danis M, Legros F, Thellier M, Caumes E. Données actuelles du paludisme en France métropolitaine. Med Trop, 2002; 62:214-8.
- [2] Institut de veille sanitaire. Santé des voyageurs et recommandations sanitaires 2005. Bull Epidemiol Hebd 2005; 24-25:117-128 (disponible sur http://www.invs.sante.fr/beh/2005/24_25/beh_24_25_2005.pdf).
- [3] D'Ortenzio E, Godineau N, Lusina D et al. Rapport du Centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme 2005 (disponible sur http://www.imea.fr/imea-fichiers/joints/cnrcp_2005.pdf).
- [4] OMS. Assessment and Monitoring of Antimalarial Drug Efficacy for the Treatment of Uncomplicated Falciparum Malaria. WHO/HTM/RBM/2003.50 (disponible sur http://www.who.int/malaria/docs/Protocol_WHO.pdf).
- [5] Van Riemsdijk MM, Sturkenboom MC, Peppinkhuizen L, Stricker BH. Mefloquine increases the risk of serious psychiatric events during travel abroad: a nationwide case-control study in the Netherlands. J Clin Psychiatry, 2005; 66(2):199-204.
- [6] Musset L, Pradines B, Parzy D, Durand R, Bigot P, Le Bras J. Apparent absence of atovaquone/proguanil resistance in 477 Plasmodium falciparum isolates from untreated French travellers. J Antimicrob Chemother, 2006; 57(1):110-5.
- [7] Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N; South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. Lancet, 2005; 366(9487):717-25.