

LE TRAITEMENT DU PALUDISME

Chimiosensibilité du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* en France en 1995.

C. Longuet (1), O. Ramiliarisoa (1), R. Thor (1), O. Bouchaud (1), L. K. Basco (1), J. C. Doury (2) & J. Le Bras (1) (3)

(1) Centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme, hôpital Bichat-Claude Bernard, 75018 Paris

(2) Institut de médecine tropicale du service de santé des armées, Le Pharo, Marseille

(3) Manuscrit n°1785/MDV11, communication présentée lors de la 2^e Journée française de médecine des voyages, Institut Pasteur, Paris, 3 mai 1996.

Summary: Chemosusceptibility of falciparum malaria imported into France in 1995.

The National Reference Centre for Malaria Chemosusceptibility (CNRCP) and the Tropical Medicine Institute of the Health Department for the Army (IMTSSA) monitor the chemosusceptibility of falciparum malaria introduced in France. In 1995, 353 isolates of *P. falciparum* are sent to the CNRCP and IMTSSA from malaria cases presenting in 49 civil and military hospitals distributed all over the french country. The patients are mostly Africans living in France and have mainly stayed in West Africa. Half of them did not take any chemoprophylaxis and a quarter took only chloroquine more or less regularly. The curative treatment, when known, is halofantrine alone in 52 % of cases and quinine alone in 28 % of cases. Three halofantrine failures are reported including 1 incorrect regimen and 4 quinine failures including 3 incorrect regimens. In 1995, *in vitro* resistance of *P. falciparum* isolates imported in France to the chemoprophylactic and therapeutic drugs is not worsening. *In vitro* quinine resistance is rare (1/108), mefloquine resistance (2/20) and halofantrine resistance (12/211) are limited, cycloguanil resistance (42/185) is stable and chloroquine resistance (84/230) is even decreasing (less selective pressure in Africa ?).

Résumé :

Le Centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme (CNRCP) et l'Institut de médecine tropicale du Service de santé des armées (IMTSSA) assurent la surveillance de la chimiosensibilité du paludisme à *Plasmodium falciparum* importé en France. En 1995, 353 isolats de *P. falciparum* sont adressés au CNRCP et à l'IMTSSA, provenant de cas de paludisme diagnostiqués dans 49 services hospitaliers, civils ou militaires, répartis sur tout l'Hexagone. Les patients sont majoritairement Africains résidant en France et reviennent principalement d'Afrique de l'Ouest. La moitié des patients n'a pris aucune chimioprophylaxie, le quart a utilisé, plus ou moins assidûment, la chloroquine seule. Le traitement curatif, lorsqu'il est connu, est l'halofantrine seule dans 52 % des cas et la quinine seule dans 28 % des cas. Trois échecs de l'halofantrine, dont un traitement incorrect, et 4 échecs de la quinine, dont 3 traitements incorrects, sont rapportés. Nous constatons en 1995 qu'il n'y a pas de détérioration de la chimiosensibilité *in vitro* des souches de *P. falciparum* importées en France envers les médicaments utilisés en prophylaxie et en thérapeutique : la chimiorésistance *in vitro* à la quinine reste rare (1/108), elle est peu importante pour la méfloquine (2/20) et l'halofantrine (12/211) ; nous constatons une bonne stabilité de la sensibilité *in vitro* au cycloguanil (42/185) et même une diminution de la chimiorésistance *in vitro* à la chloroquine (84/230), surtout perceptible en zone II (moins forte pression de sélection en Afrique ?). Les recommandations du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France restent valables pour 1996.

Key-words: Malaria -

Plasmodium falciparum -
Chemoprophylaxis -
Drug resistance - Traveller

Mots-clés : Paludisme -

Plasmodium falciparum -
Chimioprophylaxie -
Chimiorésistance - Voyageur

Introduction

Chaque année, 300 à 500 millions de cas cliniques de paludisme nécessitent un traitement (90 % en Afrique tropicale) cependant qu'il n'y a presque plus de zones indemnes de chimiorésistance (1). Le Centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme (CNRCP) et l'Institut de médecine tropicale du service de santé des armées (IMTSSA) assurent la surveillance de la chimiosensibilité du paludisme à *Plasmodium falciparum* importé en France. Leur rapport annuel décrit l'évolution des résistances *in vitro* en fonction de l'origine des souches, permettant une éventuelle adaptation des recommandations chimioprophylactiques et thérapeutiques.

Matériels et méthodes

En 1995, 353 isolats de *P. falciparum* sont adressés au CNRCP et à l'IMTSSA, provenant de cas de paludisme diagnostiqués dans 49 services hospitaliers, civils ou militaires, de France métropolitaine. Les souches, obtenues avant le début du traitement curatif, sont adressées à + 4° C dans un délai maximal de 4 jours. La culture de l'échantillon est effectuée si la parasitémie au frottis sanguin est supérieure ou égale à 0,1 % de formes asexuées et si les parasites ne sont pas altérés à la réception. La méthode utilisée est le semi-microtest isotopique dont le principe repose sur la mesure de l'incorporation *in vitro* d'un

nucléotide radiomarqué pendant 42 heures d'incubation des hématies parasitées avec des doses de médicament en progression géométrique (2). La variante de cette méthode (microtest) donne des résultats comparables à ceux du semi-microtest ; ces tests ne sont pas comparables avec ceux utilisant une numération microscopique des parasites (microtest OMS) (11).

La sensibilité *in vitro* des souches est étudiée de manière systématique pour la chloroquine, le cycloguanil (métabolite actif du proguanil) et l'halofantrine. La quinine et la méfloquine sont testées selon l'orientation clinique. La méfloquine a été très peu testée au CNRCP cette année en raison de son profil de résistance parallèle à celui de l'halofantrine.

Pour chaque cas de paludisme, les renseignements cliniques suivants sont demandés : l'origine du patient, son âge et son sexe, le pays d'infestation, la chimioprophylaxie suivie, la thérapeutique proposée et l'évolution sous traitement.

La saisie des données est faite sur Dbase III et l'analyse épidémiologique sur Epi Info 6.

Résultats et commentaires

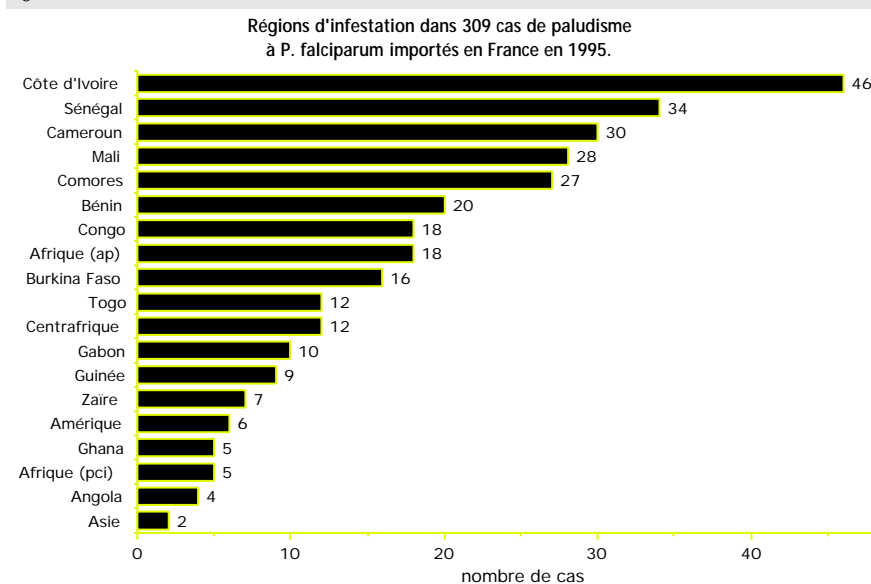
Analyse clinique

Description des patients

Les caractéristiques des patients sont les suivantes : l'âge médian est de 33 ans (1-70 ans) [34 données sont manquantes] ; 65 % sont des hommes [17 données sont manquantes] ; 60 % sont d'origine africaine, 39 % sont d'origine européenne, les 5 autres (1 %) sont australien, haïtien, indien, japonais et pakistanais [28 données sont manquantes] ; 90 % résident en France, 8 % en Afrique (dont 12 africains et 7 français) et 2 % hors France ou Afrique [103 données sont manquantes] ; 7 % sont militaires. Les caractéristiques des patients sont comparables entre 1991 et 1995 (8, 9, 10).

Les régions d'infestation, quand elles sont connues (309 cas), sont présentées sur la figure 1. Les pays d'Afrique non mentionnés sur le graphique sont le Nigéria (n=3), le Kenya (n=2), Madagascar (n=2), Libéria (n=2), Guinée Equatoriale (n=2), Tchad (n=2), Ouganda (n=1), Djibouti (n=1), Gambie (n=1), Guinée Bissau (n=1) et Sierra Leone (n=1). Les cas de paludisme hors Afrique ont pour origine Haïti (n=4), la Guyane française (n=2), le Pakistan (n=1) et l'Inde (n=1), Il y a, en outre, un cas de paludisme d'aéroport.

Figure 1



ap = autres pays ; pci = pays de contage inconnu)

Les origines des cas importés de paludisme sont comparables entre 1991 et 1995 (8, 9, 10). Elles témoignent évidemment des destinations des voyageurs et non pas des taux d'incidence du paludisme dans chacun de ces pays. Dans notre échantillon, Cameroun, Côte d'Ivoire, Mali et Sénégal sont à l'origine, chaque année, de presque la moitié des cas de paludisme importés en France, surtout par des voyageurs africains.

Chimioprophylaxie

Les attitudes chimioprophylactiques sont connues dans 236 cas : 50 % sans chimioprophylaxie, 23 % avec chloroquine seule, 20 % avec chloroquine + proguanil, 3 % avec méfloquine, 4 % avec d'autres molécules qui sont le proguanil seul (5 cas), la quinine (3 cas), l'halofantrine (1 cas), le Fansidar® (1 cas) [117 cas où l'attitude chimioprophylactique n'est pas connue].

L'échec de la chimioprophylaxie est retenu lorsque la posologie et la compliance ont été considérées comme bonnes par le clinicien lors de l'interrogatoire (concernant la chloroquine seule, certains médecins semblent avoir fait un amalgame entre compliance et adéquation à la zone de chloroquino-résistance). L'échec chimioprophylactique concerne 10 % des cas (2/49 prises de chloroquine, 17/35 prises de chloroquine + proguanil, 3/5 prises de méfloquine). Ces données d'interrogatoire sont à considérer avec réserve et elles ne reflètent pas, bien sûr, le niveau de résistance clinique aux chimioprophylaxies.

Les Africains sont majoritaires à ne pas prendre de prophylaxie (2,8 pour 1 Européen) et sont minoritaires à utiliser chloroquine et proguanil ou méfloquine (1 pour 1,6 Européen). La chloroquine seule est utilisée autant par les patients africains qu'européens.

Les 2 échecs de la chloroquine sont survenus aux Comores. Les 17 échecs de la chloroquine associée au proguanil sont survenus pour 3 cas en Côte d'Ivoire, 2 cas au Mali, 2 cas au Sénégal, 2 cas au Cameroun, 2 cas au Gabon, 1 cas au Congo, 1 cas aux Comores, 1 cas au Bénin, 1 cas au Togo, 1 cas en Guinée et 1 cas de provenance non précisée. Deux des 3 échecs prophylactiques de la méfloquine ont une origine connue : Burkina Faso et Guinée équatoriale.

Traitement curatif

Le traitement de l'accès palustre est connu dans 239 cas : halofantrine (52 %), quinine seule (28 %), quinine + autre antipaludique (10 %), méfloquine (13 %), autres traitements (4 %)

[traitement inconnu pour 114 patients].

Il est signalé 6 % d'échecs de la quinine (n=4) dont 3 sont dus à un traitement jugé incorrect par le clinicien et 1 à une résistance R1 (7 jours de traitement) pour un patient venant du Ghana ; la chimiosensibilité à la quinine de cette souche n'a pas été testée. Pour 3 patients, le traitement secondaire par l'halofantrine a été efficace. Pour le quatrième, le traitement de seconde intention n'est pas connu (nous considérons que l'on ne peut évoquer l'échec thérapeutique qu'après la prise d'au moins 20 mg/kg/jour de quinine base pendant 5 jours).

Il est signalé 2 % d'échecs de l'halofantrine (n=3) dont un traitement est jugé incorrect. Parmi les 2 autres échecs (taux plasmatique non vérifié), une souche de Guinée est testée et résiste à l'halofantrine (CI50 = 8,02 nmol / L) ; elle est dans un second temps éliminée par la méfloquine. L'autre échec concerne un patient revenu

du Congo ; le traitement de seconde intention n'est pas connu. Le patient traité incorrectement par l'halofantrine a bénéficié ensuite d'un traitement efficace par la quinine.

Pour la quinine relayée par un autre antipaludique, il n'a pas été signalé d'échec thérapeutique.

Dans 16 cas, la quinine est suivie par une cure d'halofantrine, 5 fois elle est relayée par la méfloquine (dont on ne sait s'il s'agit d'une cure thérapeutique ou d'une reprise de prophylaxie) ; 2 fois la quinine est associée ou suivie par un traitement par la doxycycline et 2 fois elle est relayée par une prophylaxie par la chloroquine.

Il n'est pas signalé d'échec pour les autres thérapeutiques utilisées. Il s'agit d'atovaquone associée au proguanil dans le cadre d'un essai thérapeutique dans 9 cas et de chloroquine associée au proguanil dans 1 cas.

Il n'est pas possible, compte tenu du mode de recueil des données, d'être plus précis sur les différents schémas thérapeutiques utilisés. La durée du traitement par la quinine est variable. De même, certains médecins prescrivent deux cures d'halofantrine, d'autres une seule avec le même succès semble-t-il (compte tenu du faible nombre d'échecs, l'intérêt d'une seconde cure ne peut être démontré) (7). Les décès ne sont pas étudiés, ils relèvent de complications du paludisme et ne sont pas, ici, estimés systématiquement comme des échecs des antipaludiques.

Analyse de la chimiosensibilité

Parmi les 353 souches de *P. falciparum* parvenues à l'IMTSSA et au CNRCP en 1995, 235 bénéficient d'une étude de chimiosensibilité *in vitro* (parasites non altérés, parasitémie supérieure à 0,1 %).

Tableau I.

Seuils de résistance des antipaludiques en nmol/L	
chloroquine	(S) 90 < (I) < 120 (R)
cycloguanil	(S) 50 < (I) < 500 (R)
méfloquine	(S) 20 < (I) < 30 (R)
halofantrine	(S) 4 < (I) < 6 (R)
quinine	(S) 500 < (I) < 800 (R)

S = sensible ; I = intermédiaire ; R = résistant.

Les seuils de résistance ont été déterminés en comparant le niveau de sensibilité *in vitro* à la réponse thérapeutique (chloroquine, cycloguanil, halofantrine), ou en analysant la distribution des CI50 quand il y a trop peu d'échecs thérapeutiques pour préciser ce seuil (quinine, méfloquine). La zone intermédiaire représente l'incertitude à affecter une CI50 dans la zone de sensibilité ou de résistance. Le seuil de résistance à la quinine a été réévalué en 1995 : il passe de 600 nmol/L à 800 nmol/L. Les tableaux II et III tiennent compte rétrospectivement de cette réévaluation.

Tableau II.

Evolution annuelle de la chimiosensibilité <i>in vitro</i> des isolats de <i>P. falciparum</i> importés en France					
	1991	1992	1993	1994	1995
% résistance (n/N)	56 %	58 %	47 %	47 %	37 %
chloroquine	(98/175)	(83/143)	(77/164)	(92/195)	(84/230)
CI 50 médiane (nmol/L)	180	187	104	90	52
% résistance (n/N)		28 %	21 %	20 %	23 %
cycloguanil	*	(25/89)	(21/102)	(32/157)	(42/185)
CI 50 médiane (nmol/L)		21,5	21,9	9,3	10,1
% résistance (n/N)	2,8 %	7,5 %	4 %	1 %	-
méfloquine	(4/141)	(10/133)	(6/150)	(1/102)	(2/20)
CI 50 médiane (nmol/L)	7	8,5	6,6	7,4	3,1
% résistance (n/N)	6,3 %	1,5 %	1,3 %	0 %	5,7 %
halofantrine	(6/95)	(2/132)	(2/151)	(0/161)	(12/211)
CI 50 médiane (nmol/L)	1,4	1	0,9	1	1,3
% résistance (n/N)	0,7 %	0,8 %	0 %	0 %	0,9 %
quinine	(1/141)	(1/131)	(0/148)	(0/125)	(1/108)
CI 50 médiane (nmol/L)	184	181	136	112	120

*Pour des raisons de méthodologie différente, la chimiosensibilité au cycloguanil en 1991 ne peut être comparée aux années ultérieures et n'est pas rapportée.

Le tableau II montre l'évolution annuelle globale de la chimiorésistance *in vitro*, aux différents antipaludiques utilisés, des souches de *P. falciparum* importées en France ces cinq dernières années. Il permet de constater une stabilité de la chimiosensibilité *in vitro* pour les molécules peu concernées par la résistance : quinine, méfloquine, halofantrine (cependant 12 souches sont résistantes à cette dernière en 1995). De même, il n'y a pas d'argument évoquant une modification du niveau de résistance au cycloguanil depuis l'utilisation du proguanil par les voyageurs. On constate une diminution progressive et statistiquement significative de la proportion des souches importées de *P. falciparum* résistantes *in vitro* à la chloroquine. La régression annuelle de la CI50 médiane de la chloroquine est concordante avec cette observation (ainsi d'ailleurs que celle de la CI50 médiane de la quinine dont on sait qu'elles sont corrélées) (5). Cette tendance est récente puisque la résistance *in vitro* à la chloroquine des souches reçues au CNRCP et à l'IMTSSA, établie à 50 % en 1990, n'avait cessé de croître pour culminer en 1992 (8, 9). La première hypothèse évoquée est une diminution de la pression de sélection par la chloroquine dans les pays correspondants.

Tableau III.

Evolution de la chimiorésistance (CR) <i>in vitro</i> des isolats de <i>P. falciparum</i> importés en France en fonction des zones de provenance (% et nombre de souches résistantes)						
		1991	1992	1993	1994	1995
		%(n/N) CR	%(n/N) CR	%(n/N) CR	%(n/N) CR	%(n/N) CR
chloroquine	zone II	52 (53/101)	51 (39/77)	45 (38/85)	39(41/105)	28(35/124)
	zone III	66 (38/58)	69 (41/59)	57 (40/70)	67 (43/64)	53 (40/76)
cycloguanil	zone II	*	22 (11/50)	22 (12/54)	14 (12/85)	21(22/105)
	zone III	*	33 (12/36)	20 (8/40)	36 (20/55)	26 (15/58)
méfloquine	zone II	4 (3/85)	12 (9/74)	5 (4/73)	2 (1/51)	- (0/6)
	zone III	2 (1/47)	2 (1/52)	3 (2/64)	0 (0/38)	- (2/13)
halofantrine	zone II	6 (4/66)	5 (3/65)	3 (2/74)	0 (0/83)	7 (8/115)
	zone III	8 (2/24)	0 (0/50)	0 (0/60)	0 (0/66)	1 (1/71)
quinine	zone II	0 (0/83)	1 (1/72)	0 (0/77)	0 (0/64)	2 (1/64)
	zone III	2 (1/45)	0 (0/54)	0 (0/64)	0 (0/45)	0 (0/31)

n = nombre de souches résistantes *in vitro*, N = nombre de souches testées

Le tableau III indique pour les cinq dernières années le taux de résistance *in vitro* des souches de *P. falciparum* importées en France, en fonction des zones de chloroquino-résistance définies par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Dans cet échantillon, les souches proviennent presque exclusivement du continent africain. La zone I ne figure pas au tableau III car très peu de cas de paludisme à *P. falciparum* importés en France proviennent de pays de zone I (quelques rares souches d'origine haïtienne parviennent annuellement au CNRCP ; elles sont sensibles à la chloroquine).

Il existe une réduction significative de la chloroquino-résistance en zone II entre 1991 et 1995, elle n'est pas toujours constatée d'une année sur l'autre. Pour la zone III, il n'est pas constaté, dans cet échantillon, de modification significative de la chloroquino-résistance entre 1991 et 1995.

Les données de ce tableau ne sont représentatives que des cas de paludisme importés (et concernent essentiellement les adultes, compte tenu de la sous-représentation des enfants) ; on peut néanmoins considérer que la surestimation des résistances, notamment à la chloroquine et au cycloguanil, reste modeste devant la faible proportion d'échecs prophylactiques vrais par rapport aux défauts d'observance ou à l'absence de chimioprophylaxie.

Le tableau IV nous informe sur la chloroquino-résistance *in vitro* des souches de *P. falciparum* importées en France selon les pays de provenance. Il serait imprudent de généraliser les valeurs de ce tableau aux pays correspondants en raison d'une

Tableau IV.

Chloroquinorésistance *in vitro* des isolats de *P. falciparum* importés en France en fonction des pays de provenance (données cumulées de 1991 à 1995) en pourcentage et nombre de souches résistantes.

région	%	n/N	région	%	n/N
Afrique de l'Ouest (zone II)			Afrique de l'Est et du Sud (zone III)		
Bénin	77	34/44	Djibouti	100	5/5
Burkina Faso	27	9/33	Soudan	-	0/1
Côte d'Ivoire	45	48/107	Kenya	78	10/13
Ghana	22	2/9	Rwanda	90	9/10
Guinée	26	8/31	Ouganda	80	4/5
Mali	35	32/92	Angola	-	3/3
Nigéria	67	4/6	autres	50	5/10
Sénégal	36	32/90			
Sierra Léone	33	6/18	Afrique Centrale (zone III)		
Togo	56	15/27	Cameroun	58	46/79
autres	47	9/19	Congo	62	26/42
			Gabon	77	23/30
Océan Indien			Rép. Centre Afr.	57	23/40
Comores (zone III)	49	27/55	Tchad	50	3/6
Madagascar (zone II)	17	2/12	Zaire	48	10/21
			Guinée Equatoriale	-	2/4
Autres			Amériques		
Moyen Orient (zone II)	-	1/4	Haiti (zone I)	0	0/5
Pakistan (zone II)	-	0/1	Guyane Fr. (zone III)	100	7/7
Vanuatu (zone III)	-	0/1			
autochtone (aéroports)	40	2/5			

n/N = nombre de souches résistantes *in vitro* / nombre de souches testées

part du faible effectif, dans notre échantillon, de cas de paludisme par pays, et d'autre part du biais que représente le statut de voyageur avec notamment ses pratiques chimioprophylactiques (mais aussi ses destinations préférentielles où le taux de chimiorésistance peut ne pas refléter la réalité du pays). Nous pouvons cependant vérifier à nouveau la plus grande chloroquino-résistance des souches issues d'Afrique de l'Est et Centrale. Soulignons, en Afrique de l'Ouest, la forte prévalence des souches importées du Bénin résistantes à la chloroquine (sans que la chimioprophylaxie soit mieux suivie pour cette destination). Les "autres" pays d'Afrique de l'Ouest sont : la Gambie, la Guinée Bissau, le Libéria, la Mauritanie, le Niger. Les "autres" pays d'Afrique de l'Est sont : le Burundi, le Malawi, le Mozambique, la Tanzanie, la Zambie, le Zimbabwe. Les pays du Moyen Orient sont le Yemen du Sud et du Nord et l'Etat d'Oman.

Conclusion

Il est peu prudent d'extrapoler les résultats de chimiosensibilité *in vitro* de souches de *P. falciparum* importées en France par des voyageurs, aux souches prévalentes dans les pays d'endémie, même si la confrontation des études effectuées en Afrique avec celles de la surveillance du paludisme d'importation montre une grande similitude de résultats (3). Par contre l'échantillon des souches qui parviennent chaque année au CNRCP et à l'IMTSSA est représentatif du paludisme d'importation en France comme l'ont montré les analyses des

années antérieures. L'étude de la chimiosensibilité *in vitro* de ces souches permet l'adaptation des recommandations prophylactiques et thérapeutiques pour nos voyageurs.

Nous constatons en 1995 qu'il n'y a pas de détérioration de la chimiosensibilité *in vitro* des souches de *P. falciparum* envers les médicaments utilisés en prophylaxie et en thérapeutique. La chimiorésistance *in vitro* à la quinine reste rare (6) ; elle est peu importante pour la méfloquine et l'halofantrine. Nous constatons une bonne stabilité de la sensibilité *in vitro* au cycloguanil et même une diminution de la chimiorésistance *in vitro* à la chloroquine (moins forte pression de sélection en Afrique ?). Les recommandations du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (4) restent valables pour 1996. Les accès de paludisme au retour d'Afrique tiennent surtout à la mauvaise compliance à la chimioprophylaxie, à l'utilisation de la chloroquine seule (non recommandée par le CSHPF depuis 1989) ou à l'absence de toute prophylaxie, notamment chez le voyageur africain.

Références bibliographiques

1. Anonyme - La situation du paludisme dans le monde en 1993. *Rel Epid Hebd de l'OMS*, 1996, **71**, 17-48.
2. BASCO LK, RAMILIARISOA O & LE BRAS J - *In vitro* activity of pyrimethamine, cycloguanil, and other antimalarial drugs against African isolates and clones of *P. falciparum*. *Am J Trop Med Hyg*, 1994, **50**, 193-199.
3. BASCO LK, RINGWALD P, SIMON F, DOURY JC & LE BRAS J - Evolution of chloroquine resistance in Central and West Africa. *Trop Med Parasitol*, 1993, **44**, 111-112.
4. Conseil supérieur d'hygiène public de France - Recommandations sanitaires pour les voyageurs. *Bull Epidémiol Hebdom*, 1996, **23**.
5. LE BRAS J, BASCO LK & ELDIN DE PECOULAS P - Mécanismes et épidémiologie des résistances aux antipaludiques. In : *Résistance aux xénobiotiques*. *C R Soc Biol*, 1996, **190**, 471-485.
6. MOLINIER S *et al.* - Paludisme à *P. falciparum* : résistance de type RI à la quinine en Afrique de l'Est. *Presse Méd*, 1994, **23**, 1494.
7. PHILLIPS-HOWARD PA *et al.* - *Management of uncomplicated malaria and the use of antimalarial drugs for the protection of travellers*. WHO/MAL/96,1075.
8. RABENJARSON E, KEUNDJIAN A, RINGWALD P, FADAT G, DOURY JC & LE BRAS J - Chimiosensibilité du paludisme d'importation à *P. falciparum* en France en 1991. *Bull Epid Hebdom*, 1992, **28**, 128-130.
9. THOR R, FADAT G, BASCO LK, DOURY JC & LE BRAS J - Chimiosensibilité du paludisme d'importation à *P. falciparum* en France en 1992. *Bull Epid Hebdom*, 1993, **23**, 104-106.
10. THOR R, BASCO LK, DOURY JC & LE BRAS J - Chimiosensibilité du paludisme d'importation à *P. falciparum* en France en 1993. *Bull Epid Hebdom*, 1994, **38**, 175-176 & *Med Mal Infect*, 1994, **24**, 1195-1197.
11. WERNSDORFER W & PAYNE D - The dynamics of drug resistance in *P. falciparum*. *Pharmac Ther*, 1991, **50**, 95-121.