

Le paludisme d'importation en 2000 dans deux hôpitaux du nord de la région parisienne.

P. Ralaimazava (1, 3), O. Bouchaud (3), N. Godineau (2), S. Hamane (2), A. Keundjian (4), R. Durand (1) & J. Le Bras (1)

(1) Centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme, Hôpital Bichat Claude Bernard, 46 rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18, France.

Tél 01 40 25 88 99. Fax 01 40 25 67 63. Email: cnrcp.parasit1@ap-hop-paris.fr

(2) Unité de parasitologie, Hôpital Delafontaine, 2 rue du Docteur Delafontaine, 93200 Saint Denis, France.

(3) Service des maladies infectieuses et tropicales A, Hôpital Bichat Claude Bernard, 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France.

(4) Chimie parasitaire, Institut de médecine tropicale du service de santé des armées, Parc du Pharo, Boulevard Charles Livon, 13998 Marseille, France.

Manuscrit n°2376. "Santé publique". Reçu le 26 novembre 2001. Accepté le 10 décembre 2002.

Summary: Imported malaria in 2000 in northern Paris

The number of travellers in malaria stricken areas increases each year (2). The risk of infection is high in Sub-Saharan Africa, but appropriate chemoprophylaxis can reduce the morbidity and mortality rate of malaria. Half of the samples of malaria cases received by the National reference centre of malaria chemosensitivity (CNRCP) for chemosensitivity analysis came from two hospitals in the north of Paris: Bichat Claude Bernard in Paris and Delafontaine in Saint-Denis.

In 2000, quite all the malaria cases (n = 387) observed at the Bichat and Delafontaine Hospitals came from Africa (99%). *Plasmodium falciparum* remains the most represented (87.6%) species, with an average parasitic density of 0.3%. Patients with *P. falciparum* came for medical advice on the tenth day after return (median, extremes 0-174 days).

More than half of the patients (58%) did not take any medication for chemoprophylaxis and even if they took some, it was irregular or inappropriate. The most used drug chemoprophylaxis is the association of chloroquine and proguanil or Savarine®. In 15% of the cases, the travellers took chloroquine as a prophylaxis and 4% other medicine not recommended by the French authorities. An average of 43.7% of these travellers took inappropriate chemoprophylaxis. In total, 27 chemoprophylaxis failures are reported.

Some patients (22%) have already taken self treatment which was readjusted during admission at hospital. The first treatment of malaria in 2000 was monotherapy with quinine (*P. falciparum*) and chloroquine (*P. ovale*, *malariae*, *vivax*). The treatment associations in case of suspicious resistance were quinine + doxycycline and atovaquone + proguanil.

Treatment failure was infrequent and resulted above all from a bad observance. More information should be given to travellers as well as doctors about recommendations and treatments.

Résumé :

Plus de 500 isolats de *Plasmodium falciparum*, provenant de toute la France métropolitaine, ont été reçus en 2000 par le Centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme; 387 provenaient de deux hôpitaux de la zone nord de Paris (Bichat Claude Bernard à Paris, dans le 18^e arrondissement, et Delafontaine à Saint Denis) et sont l'objet de cette étude.

Dans la majorité des cas (99 %), la contamination a eu lieu en Afrique. *Plasmodium falciparum* est l'espèce la plus représentée (87,6 %). Le délai médian entre le retour de zone impaludée et le diagnostic est de 10 jours pour *P. falciparum* (maximum 174 jours). L'absence de chimioprophylaxie est rapportée par 200 patients (58 %). Quand celle-ci est mentionnée, les médicaments les plus utilisés sont la Savarine® ou l'association chloroquine/proguanil (CQ/PG) (22,7 %). La chloroquine (CQ) seule a été utilisée dans 51 cas (14,7 %). Les autres prophylaxies utilisées seules, par ordre de fréquence sont: le proguanil (PG), la méfloquine (MQ) et la pyriméthamine. En considérant les recommandations du Conseil supérieur d'hygiène publique en France (2), dans 17,5 % des cas, la chimioprophylaxie n'est pas adaptée au pays visité.

Vingt-sept échecs chimioprophylactiques ont été signalés: 18 avec l'association CQ/PG, 7 de la CQ et 2 de la MQ. Neuf échecs ont été prouvés par un dosage plasmatique du médicament.

Sur le plan thérapeutique, le traitement curatif prescrit à l'hôpital, dans la majorité des cas (75 %), est une monothérapie par la quinine. Pour les espèces autres que *P. falciparum* (n = 46), le traitement prescrit à l'hôpital après diagnostic est la CQ dans 24 cas. Les associations de traitement prescrites sont: atovaquone-proguanil et quinine-doxycycline.

Dans notre série, l'absence de chimioprophylaxie est la principale cause du paludisme d'importation (58 %). Les échecs thérapeutiques sont le plus souvent dus à un défaut d'observance du traitement. La diffusion à plus grande échelle de l'information sur le paludisme, conseils prophylactiques et traitement, est souhaitable.

epidemiology
imported malaria
Plasmodium falciparum
chemoprophylaxis
chemoresistance
treatment
hospital
Paris
France
Southern Europe

épidémiologie
paludisme d'importation
Plasmodium falciparum
chimioprophylaxie
chimiorésistance
traitement
hôpital
Paris
France
Europe méridionale

Introduction

Le paludisme d'importation voit sa prévalence augmenter (7 000 cas estimés par an en France (2)) mais reste une maladie rare avec environ un cas de paludisme observé tous les trois ans par médecin (10). C'est en Afrique tropicale que le risque d'infection est le plus élevé: il est évalué à 2,4 % des voyageurs pour un séjour d'un mois en Afrique de l'Ouest en l'absence de chimioprophylaxie (3). En France, le paludisme d'importation est dû essentiellement à *Plasmodium falciparum* (2).

Actuellement, le choix d'une chimioprophylaxie repose en grande partie sur une connaissance actualisée de la chimiosensibilité de *P. falciparum* aux antipaludiques. Dans cet objectif d'actualisation, le Centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme (CNRCP) étudie plus de cinq cent isolats de patients par an, venant de toute la France métropolitaine.

Plus de la moitié de ces isolats proviennent de deux hôpitaux de la région nord de l'Île de France: l'hôpital Bichat Claude Bernard, à Paris, et l'hôpital Delafontaine, à Saint Denis. Ces deux hôpitaux, de par leur situation géographique, recrutent des patients en majorité d'origine africaine. Cette population est souvent amenée à retourner dans son pays d'origine et se trouve ainsi exposée aux risques de contracter le paludisme. Du fait de la sur-représentation de ces deux centres dans l'étude de la chimiosensibilité des cas de paludisme observés en France et du fait d'isolats provenant en grande partie de migrants, il nous a paru intéressant d'étudier plus spécifiquement les cas de paludisme d'importation observés dans ces deux hôpitaux.

Patients et méthodes

Patients

L'étude a été réalisée chez des patients présentant un paludisme dû à *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax* ou *P. ovale*. Tous les patients ont été vus à l'hôpital Delafontaine, à Saint Denis, et à l'hôpital Bichat, à Paris, situés dans la zone nord de l'Île de France, de janvier à décembre 2000. Ont été inclus les patients pour lesquels les données étaient jugées suffisantes (n = 387).

Méthodes

Les données épidémiologiques ont été recueillies sur une fiche standardisée incluant le nom, le prénom, la date de naissance, le pays de résidence, le pays d'infestation, la date de retour de la zone d'endémie palustre. La notion d'une prise ou non d'une chimioprophylaxie, de son observance, d'un éventuel auto traitement antérieur au diagnostic a été renseignée par le clinicien, de même que la nature du traitement curatif prescrit. Dans un deuxième temps, le clinicien était contacté par un investigateur du CNRCP pour recueillir des informations sur l'évolution clinique et parasitologique.

Parallèlement au recueil de données cliniques, un prélèvement sanguin était adressé au CNRCP pour confirmation diagnostique, réalisation des tests de chimiosensibilité et dosage des antipaludiques.

Le diagnostic d'espèce et la densité parasitaire étaient confirmés microscopiquement. En cas de difficultés diagnostiques, une recherche d'antigènes circulants (Parasight®, ICT®, Optimal®) ou génomique par PCR (PfDHFR, PfrRNA) (8) était réalisée. La chimiosensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine (CQ), à la quinine (Q), à l'halofantrine (H), au cycloguanil (CG) et à la pyriméthamine (P) a été étudiée systématiquement par tests isotopiques en cas d'échec prophylactique ou chez

les malades n'ayant pas pris de chimioprophylaxie. Les seuils de résistance (CI50) retenus étaient, respectivement (1), de 100 nM (CQ), 6 nM (H), 800 nM (Q), 50 nM (CG) et 100 nM (P) (6). Un test génomique a été employé pour les antifoliques (CG et P), la résistance *in vitro* à la P et la diminution de sensibilité au CG étant définie par la présence de la mutation ponctuelle S108N dans le gène de la dihydrofolate réductase. L'évaluation de cette technique a montré qu'une réponse est possible pour 98 % des échantillons étudiés et que 92 % des résistances cliniques et parasitologiques présentent le génotype S108N (4). Le dosage des antipaludiques a été effectué par chromatographie liquide haute performance pour les cas présentant un échec prophylactique ou thérapeutique. Les molécules dosées étaient la CQ, la monodéséthyl-chloroquine (CQm) (métabolite actif de la CQ), le PG, le CG (métabolite actif du PG). Elles sont détectables à des concentrations inférieures ou égales à 5 ng/ml de plasma. La concentration minimale reconnue comme efficace est de 30 ng/ml pour la CQ et de 20 ng/ml pour le CG (9).

Pour l'analyse des échecs de la prophylaxie prise par les patients, les définitions suivantes ont été utilisées:

- échec prophylactique: cas de paludisme à *P. falciparum* malgré une chimioprophylaxie quelle qu'elle soit, à condition qu'elle ait été déclarée comme prise régulièrement (pendant le séjour et jusqu'au diagnostic ou 4 semaines après le retour);
- échec prophylactiqueconfirmé: cas de paludisme à *P. falciparum* malgré une chimioprophylaxie quelle qu'elle soit, à condition qu'elle ait été déclarée comme prise régulièrement (pendant le séjour et jusqu'au diagnostic ou 4 semaines après le retour), la prise médicamenteuse étant confirmée par une concentration plasmatique efficace des antipaludiques utilisés;
- faux échec prophylactique: cas de paludisme à *P. falciparum* malgré une chimioprophylaxie quelle qu'elle soit, déclarée comme prise régulièrement (pendant le séjour et jusqu'au diagnostic ou 4 semaines après le retour), mais pour lequel des taux plasmatiques d'antipaludiques ont été retrouvés à concentration nulle ou inefficace;
- échec prophylactique douteux: cas de paludisme à *P. falciparum* malgré une chimioprophylaxie quelle qu'elle soit, à condition qu'elle ait été déclarée comme prise régulièrement (pendant le séjour et jusqu'au diagnostic ou 4 semaines après le retour), pour lesquels les dosages sont incomplets ou montrent des rapports anormaux.

La définition des échecs après traitement était la réapparition des signes cliniques de paludisme associé à la présence de formes asexuées de *Plasmodium* sur le frottis-goutte épaisse. Les données recueillies ont été comparées à celles des années 1998 et 1999.

Résultats

Pendant la période d'étude considérée, 387 cas de paludisme ont été inclus.

Parmi les espèces en cause, *P. falciparum* est majoritaire (n = 339, 88 %), dont 3 cas d'infection mixte: 2 associés à *P. ovale* et 1 à *P. malariae*. Les autres espèces sont: *P. ovale* (n = 38, 10 %), *P. vivax* (n = 4) et *P. malariae* (n = 6).

La résidence des patients est la France ou l'Europe dans la majorité des cas (88 %).

L'âge moyen est de 33 ans [8 mois à 72 ans] avec, dans 10 % des cas, un âge inférieur ou égal à 15 ans. Dans 95% des cas, les patients de moins de 15 ans sont d'origine africaine. Le sex-ratio est de 38 femmes pour 62 hommes.

Dans 99 % des cas, le pays d'infection est en Afrique. Les pays d'Afrique de l'Ouest sont les plus représentés avec la Côte d'Ivoire: 101 patients (26 %); le Cameroun: 53 patients (14 %); le Mali: 49 patients (13 %); le Sénégal: 44 patients (11 %).

Le délai médian entre le retour de la zone impaludée et le diagnostic est respectivement de 10 jours [0-174 jours] pour les 339 cas de *P. falciparum*, de 56 jours [0-402 jours] pour les cas dus à *P. ovale* et, pour 4 cas de *P. vivax*, le délai médian est de 102 jours [22-183 jours]. Dans 6 cas de *P. malariae*, le délai médian est de 36 jours [8-92 jours].

Les données sur la prise d'une chimioprophylaxie sont rapportées dans le tableau I. Il n'y a pas de différence significative concernant les médicaments utilisés en prophylaxie de 1998 à 2000.

Tableau I.

Type de chimioprophylaxie utilisée de 1998 à 2000.
Type of chemoprophylaxis administered from 1998 to 2000.

chimioprophylaxie n =	1998	1999	2000
aucune	179 (60%)	200 (59%)	200 (58%)
chloroquine +proguanil	52 (18%)	75 (22%)	79 (23%)
chloroquine	49 (16%)	49 (14%)	51 (15%)
méfloquine	10 (3%)	11 (3%)	8 (2%)
proguanil	3	4	9
pyriméthamine	3	0	1
sulfadoxine/pyriméthamine	0	2	0
quinine	1	0	0

Dix-huit échecs de l'association chloroquine-proguanil (chloroquine +proguanil ou Savarine®) sont observés (tableau II). Ils se répartissent en 4 échecs confirmés, mais dont 3 au retour d'une zone 3; 8 faux échecs; 3 douteux et 3 non dosés. Il n'y a donc qu'un seul cas de véritable échec de l'association CQPG dans une zone où elle est recommandée.

Parmi les 51 patients qui déclarent avoir pris seulement de la chloroquine, sept échecs sont signalés (tableau III): 3 échecs confirmés par dosage sérique (sachant que cette chimioprophylaxie n'est pas adaptée à la zone (2)) et 4 faux échecs.

Parmi les 8 cas de paludisme survenus malgré une prise de méfloquine, 2 échecs prophylactiques confirmés sont retenus,

Tableau II.

Description de 18 échecs d'une chimioprophylaxie par chloroquine-proguanil.
Description of 18 cases of a chemoprophylaxis failure by chloroquine-proguanil.

pays de contage	délai (j) entre retour et prélèvement	parasitémie (%)	Cl ₅₀ CQ (nM)	CG ou codon DHFR ₁₀₈	dosage plasmatique ^a				échec
					CQ	CQm	PG	PGm	
Guinée	22	1,48	202	R	8,4	44,6	0	11,7	douteux ^b
Cameroun	12	0,06	nd	R	40,6	66,4	0	0	faux ^c
Sénégal	14	0,79	111,0	R	15,9	66,7	0	0	faux ^c
Mali	14	5,40	215	R	ne	ne	ne	ne	nd
C d'Ivoire	36	0,49	nd	R	34,1	105	0	0	douteux ^b
Cameroun	9	0,00	786,0	R	8,9	55,9	45,6	74,7	confirmé
Madagascar	174	0,03	nd	S	ne	ne	ne	ne	nd
Guinée	1	3,00	333,0	S	41,1	116	0	0	faux ^c
Mali	12	0,10	nd	R	123	276	36,1	61,4	confirmé
Mali	3	0,12	nd	S	0	0	0	0	faux
Sénégal	11	1,50	387,0	R	38,9	1236	0	0	faux ^c
Cameroun	14	0,46	nd	R	54,5	1427	0	89	confirmé
C d'Ivoire	13	0,03	nd	R	ne	ne	ne	ne	nd
Cameroun	35	0,03	nd	R	78,9	85,1	0	0	douteux ^b
Cameroun	4	0,06	nd	R	91,9	2515	60,2	1591	confirmé
Comores	19	0,57	nd	S	0	0	0	0	faux
Mali	12	0,43	nd	S	0	0	0	0	faux
Sénégal	22	0,02	nd	S	0	0	0	0	faux

R: résistance in vitro à la pyriméthamine et au cycloguanil; S: sensibilité in vitro à la pyriméthamine et au cycloguanil; ^a: concentration (ng/ml) de chloroquine (CQ), ^b: rapport anormal des concentrations; ^c: auto traitement; nd: pas de donnée; ne: non étudié; proguanil (PG), métabolites de chloroquine (CQm) et métabolites de proguanil (PGm)

Tableau III.

Description de 7 échecs d'une chimioprophylaxie par la chloroquine.
Description of 7 cases of a chemoprophylaxis failure by chloroquine.

pays de contage	délai (j) entre retour et prélèvement	parasitémie (%)	Cl ₅₀ CQ*	dosage plasmatique ^a				échec
				CQ	CQm	PG	PGm	
Ghana	6	0,02	nd	9	0	-	-	faux
Cameroun	3	0,07	nd	120	85	-	-	confirmé
Mali	4	1,90	64,3	12	14	-	-	faux
C d'Ivoire	2	0,70	nd	16	11	103	11	faux
Comores	7	0,56	nd	46	17	-	-	confirmé
Sénégal	5	0,16	nd	64	6	-	-	confirmé
Comores	21	1	30	0	0	-	-	faux

* concentration inhibitrice à 50% de la chloroquine en nM (seuil de résistance =100nM)
^a = concentration (nanogramme/mL) de chloroquine (CQ), proguanil (PG), métabolites de chloroquine (CQm) et métabolites de proguanil (PGm), nd = pas de donnée

provenant l'un du Cameroun et l'autre de Zambie. Un troisième cas est considéré comme faux échec. Aucun dosage n'est disponible pour les cinq autres cas.

La prise d'un traitement antérieur au diagnostic est retrouvée dans 57 cas (21,8 %) parmi les 262 patients chez qui cette donnée est disponible. Ce traitement est soit pris par le patient lui-même, soit prescrit par un médecin. La quinine est utilisée dans 21 cas, la chloroquine dans 17 cas, l'halofantrine dans 7 cas, la méfloquine dans 5 cas, l'association sulfadoxine - pyriméthamine dans 3 cas.

Dans les accès de paludisme dû à *P. falciparum*, le traitement prescrit à l'hôpital est principalement une monothérapie par quinine: cette proportion est en hausse par rapport aux années précédentes (tableau IV).

Tableau IV.

Type de traitements utilisés pour *P. falciparum*.
Type of administered treatments for *P. falciparum*.

traitements n =	1998	1999	2000
quinine	47 (26%)	109 (53%)	233 (75%)
halofantrine	119 (66%)	87 (42%)	39 (12%)
méfloquine	5 (3%)	3 (2%)	34 (11%)
chloroquine	0	1	1
quinine - halofantrine	7	3	2
quinine - chloroquine	1	1	0
quinine - cycline	1	0	1
atovaquone - proguanil	0	0	1
sulfadoxine - pyriméthamine	0	1	1

Pour les accès de paludisme dus aux autres espèces de *Plasmodium*, sur les 46 cas renseignés, les traitements prescrits à l'hôpital après diagnostic sont chloroquine (n = 24), quinine (n = 13), halofantrine (n = 5) et méfloquine (n = 4).

Aucun échec après traitement n'est signalé. Dans un cas, le doute sur une bonne observance a entraîné un relais de la quinine par une cure de méfloquine. Dans un autre cas, l'adjonction d'une prise supplémentaire de méfloquine a été décidée, après une cure complète de quinine.

Discussion

Le profil des accès de paludisme observés à St-Denis et Bichat Claude Bernard est proche de celui rapporté par le CNRMI à l'échelle nationale, avec prédominance de *Plasmodium falciparum*, survenue principalement chez des hommes jeunes et infection essentiellement contractée en Afrique, avec un délai moyen, entre retour et diagnostic, de 10 jours, mais parfois plusieurs mois: 174 jours dans un cas d'accès dû à *P. falciparum* pour lequel nous n'avons pu avoir de données concernant une éventuelle chimioprophylaxie. En cas de fièvre, un frottis et une goutte épaisse sont donc parfaitement justifiés chez tout sujet ayant

séjourné dans l'année en zone d'endémie, particulièrement si celui-ci a pris une chimioprophylaxie par la chloroquine ou l'association CP.

Dans la majorité des cas, la chimioprophylaxie était mal prise (83 %) ou absente (58 %). Par ailleurs, on note que la CQ seule semble encore assez largement utilisée lors des séjours en Afrique de l'Ouest, puisque 14 % des patients de cette étude déclaraient avoir pris de la Nivaquine®. Cependant, dans 6,2 % des cas, un accès palustre est survenu malgré une prophylaxie dont la réalité de la prise a été authentifiée par dosage sérique: il s'agit dans quatre cas d'une association de CQPG, (bien que dans trois cas, le séjour se soit passé en zone 3 où cette association n'est pas recommandée en première intention), dans trois cas d'une monothérapie par CQ (non recommandée en dehors de la zone 1) et surtout, dans deux cas, d'une prophylaxie par méfloquine lors d'un séjour au Cameroun et en Zambie. Si les échecs de l'association CQPG et à la CQ sont peu surprenants du fait notamment de l'inadaptation fréquente à la zone, les deux échecs confirmés de la MQ posent plus de questions quant au développement de la résistance à la méfloquine en Afrique. Ces échecs restent cependant rares et il a été précédemment montré que la résistance à la méfloquine en Afrique était sporadique et sans regroupement géographique (5). Les échecs de l'association CQPG posent toujours la question de la légitimité de ce choix prophylactique, spécificité française, pour la zone 2 (2). Dans cette étude, un seul échec vrai (prise confirmée par dosage sérique et adaptation à la zone) a été identifié. Les données disponibles montrent que la proportion d'isolats résistants à la chloroquine entre 1991 et 2000, dans le cadre du paludisme d'importation en France, est stable. Il en est de même pour l'évolution de la résistance à l'association des 2 composés de l'association (rapport du CNRCP pour l'année 2000, données non publiées). Ces données vont dans le sens, dans l'état actuel des choses, du maintien de cette recommandation.

L'analyse des échecs pose la question de leur documentation. Si l'interrogatoire des patients reste la base de l'information, sa fiabilité reste toujours sujette à caution et la confirmation des données obtenues par les dosages sériques présente de sérieuses limites.

En effet, sur les données de 1998-2000, on constate que, pour près de la moitié des patients qui déclarent une prise chimioprophylactique régulière, celle-ci n'est pas confirmée par une concentration plasmatique correcte du médicament. En revanche, des patients disant n'avoir rien pris présentent parfois des traces du médicament lors des dosages plasmatiques. Par ailleurs, il est difficile, par les dosages, de faire la différence d'une part entre les médicaments pris dans le cadre d'un auto-traitement et dans celui d'une chimioprophylaxie et, d'autre part, entre une prise épisodique d'un médicament prophylactique et une prise régulière. De plus, l'interprétation du dosage en l'absence d'information sur l'heure de la dernière prise est aléatoire, compte tenu de la variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique. Ainsi, pour la chloroquine, une prise unique de 300 mg peut être détectable dans le plasma 10 jours à 4 semaines, voire 52 jours, après la prise, selon les individus (7). Tout au plus, peut-on postuler que les sujets présentant des taux élevés de chloroquine et de proguanil et des taux faibles ou nuls de leurs métabolites ont probablement pris ces médicaments en auto-traitement

avant de venir à l'hôpital et donc probablement pas dans le cadre d'une prophylaxie prise régulièrement.

Enfin, ces résultats montrent de façon claire l'évolution des habitudes des prescripteurs dans le traitement de l'accès simple depuis la dernière conférence de consensus: l'halofantrine, première molécule prescrite avant 1999 (10) a été délaissée, du fait du risque de troubles du rythme cardiaque (7) au profit de la quinine.

Conclusion

Cette étude montre que le profil des accès de paludisme dans deux hôpitaux du nord de Paris (Bichat-Claude Bernard et Delafontaine) apparaît assez représentatif du paludisme d'importation en France tel qu'il est décrit par le CNRMI. Elle confirme également que la grande majorité de ces accès palustres survient soit en l'absence soit associée à une chimioprophylaxie inadaptée ou mal prise, ce qui démontre encore une fois qu'une amélioration de l'accès aux conseils aux voyageurs et de leur qualité est indispensable, particulièrement chez les migrants. Néanmoins, à la limite près de l'interprétation des dosages sériques, deux échecs confirmés à la MQ et un échec confirmé à l'association CQPG en zone 2 ont été observés. Ces échecs rappellent qu'aucune chimioprophylaxie n'est parfaitement efficace et que cette information doit être rappelée aux voyageurs.

Références bibliographiques

1. BICKII J, BASCO LK & RINGWALD P - Assessment of three *in vitro* tests and an *in vivo* test for chloroquine resistance in *P. falciparum* clinical isolates. *J Clin Microbiol*, 1998, **36**, 243-247.
2. CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE - Recommandations sanitaires pour les voyageurs. *BEH*, 2001, **28**.
3. DUPONT HL & STEFFEN R - Health risks abroad. *Textbook of Travel Medicine and Health 2nd Ed*, 2001, **2**, 2-3.
4. DURAND R, RAMILIARISOA O, SÉCARDIN Y, DE PÉCOULAS PE, BASCO LK & LE BRAS J - DHFR gene point mutation as a predictor of *P. falciparum* resistance to cycloguanil in malaria cases from Africa imported to France. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1997, **91**, 460-461.
5. LE BRAS J, DURAND R, DI PIAZZA JP, PRADINES B, LONGUET C & PARZY D - Prise en compte des disparités de résistance de *Plasmodium falciparum* en Afrique dans la décision chimioprophylactique. *Presse Méd*, 1998, **27**, 1419-1423.
6. LE BRAS J & RINGWALD P - Situation de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* en Afrique en 1989. *Méd Trop*, 1990, **50**, 11-16.
7. LEBRUN-VIGNES B - Revue de littérature. Les antimalariques : pharmacologie, pharmacocinétique et toxicité chez l'adulte. *Méd Mal Infect*, 1999, **29**, suppl. 2, 229-248.
8. QARI SH, SHI YP, PIENIAZEK NJ, COLLINS WE & LAL AA - Phylogenetic relationship among the malaria parasites based on small subunit rRNA gene sequences: monophyletic nature of the human malaria parasite, *Plasmodium falciparum*. *Mol Phylogenetic Evol*, 1996, **6**, 157-165.
9. TOUZE JE, KEUNDJIAN A, FUSAÏ T & DOURY JC - Human pharmacokinetics of chloroquine and proguanil delivered in single capsule for malaria chemoprophylaxis. *Trop Med Parasitol*, 1995, **46**, 158-160.
10. XIIÈME CONFÉRENCE DE CONSENSUS EN THÉRAPEUTIQUE ANTI-INFECTIEUSE DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE - Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *P. falciparum*. *Méd Mal Infect*, 1999, **29**, 375-379.