

AFRICAN-QUIN : RESULTATS D'UNE ETUDE PRAGMATIQUE SUR LE DIAGNOSTIC DE L'ACCES PALUSTRE SIMPLE ET SON TRAITEMENT PAR LA QUININE EN AFRIQUE FRANCOPHONE

J-P. DUCRET, D. PONCHON, J-C. CHARPENTIER, P. BRUN

Med. Trop. 2001 ; **61** : 21-26

RESUME • La prise en charge des maladies et leur traitement ne correspondent pas toujours aux recommandations officielles. African-quin est une étude pragmatique multicentrique réalisée dans 13 pays de l'Afrique francophone pour évaluer ces différences dans la prise en charge et le traitement par la quinine du paludisme non compliqué. Cette enquête a été réalisée auprès de 500 cliniciens chez 3981 patients avec un diagnostic d'accès simple non compliqué établi. Des comprimés de Quinimax® (125 mg et 500 mg, contenant respectivement 125 mg et 500 mg de quinine base étaient fournis aux médecins pour traiter leurs patients selon la posologie recommandée par l'OMS (24 mg/kg/j de quinine base). Chez 38 % des 3981 patients inclus dans cette enquête, le diagnostic a été établi sur des critères cliniques sans parasitémie. La posologie médiane de Quinimax® était de 15,4 mg/kg/j prescrite en 3 prises dans 67% des cas et en 2 prises dans 33%. La posologie était de 23,2 mg/kg/j chez les patients âgés de moins de 12 ans et de 14,7 mg/kg/j chez ceux de plus de 18 ans ($p < 0,001$). La durée du traitement était d'au moins 5 jours chez 62% des patients. La clairance thermique moyenne était de $3,9 \pm 1,5$ jour et s'est accompagnée d'une diminution très rapide des signes cliniques. Une guérison clinique (apyrexie) a été observée chez 96 % des patients. La posologie de Quinimax® était la même entre succès et échec thérapeutique. Cette enquête montre qu'il existe un écart important entre les recommandations officielles et la pratique clinique quotidienne et soulève plusieurs questions : quelles doivent être les bases de la décision thérapeutique et les objectifs du traitement, quelles sont la posologie et la durée de traitement idéales ?

MOTS-CLES • Paludisme - Quinine.

AFRICAN-QUIN : RESULTS OF A PRAGMATIC STUDY ON DIAGNOSIS OF UNCOMPLICATED MALARIAL ATTACKS AND TREATMENT USING QUININE IN FRENCH-SPEAKING AFRICA

ABSTRACT • Management and treatment of disease do not always conform with official recommendations. African-quin is a pragmatic multicentric study carried out in 13 African countries to evaluate non-conformities in the management and treatment of uncomplicated malarial attacks using quinine. This study involved a total of 3981 patients with documented uncomplicated malarial attacks diagnosed by 500 clinical physicians. Physicians were supplied with quinine tablets (125 mg and 500 mg Quinimax® containing 125 mg and 500 mg of quinine base respectively) to allow treatment according to the dose recommendations of the WHO (24 mg/kg/day of quinine base). In 38 % of the 3981 patients, diagnosis was based on clinical findings without measurement of parasitemia. The median dose of Quinimax® was 15.4 mg/kg/day in 3 intakes in 67 % and 2 intakes in 33 %. The dose was 23.2 mg/kg/day for patients under 12 years and 14.7 mg/kg/day for patients over 18 years ($p < 0.001$). Treatment lasted for at least 5 days in 62 % of patients. Fever control was achieved within a mean delay of 3.9 ± 1.5 days and was followed by a rapid decrease in clinical symptoms. Clinical control (normal temperature) was obtained in 96 % of patients. The dose of Quinimax® was the same regardless of whether treatment was a success or failure. The results of this study demonstrate the gap between official recommendations and everyday clinical practice and raise several important questions concerning the basis for decision-making, treatment goals, drug dosage, and treatment duration.

KEY WORDS • Malaria - Quinine.

• Travail des Laboratoires Sanofi-Synthelabo (J-P.D., P.B., Docteurs en Médecine, D.P., Ingénieur marketing), Gentilly et du Service de Méthodologie et Recherche Clinique (J-C.C., Docteur en Médecine), Reims, France.

• Correspondance : J-P. DUCRET, Sanofi-Synthelabo, 82 avenue Raspail, Gentilly Cedex, France • Fax : +33 (0) 1 41 24 61 24 • e-mail : jean-pas - cal.ducret@sanofi-synthelabo.com •

• Article reçu le 13/12/2000, définitivement 02/02/2001.

Malgré l'existence d'une gamme relativement importante d'antipaludiques efficaces, le paludisme reste en ce début de siècle un problème majeur de santé publique surtout en Afrique (1, 2). Au sein d'organisations nationales et internationales, des comités d'experts ont rédigé et mettent régulièrement à jour les recommandations tant dans le

domaine diagnostique que thérapeutique. L'OMS, à travers le programme Roll Back Malaria, s'est donné l'ambitieux objectif de réduire de moitié la mortalité dans les dix années à venir (3, 4), mais il existe parfois un décalage entre les recommandations officielles et la pratique clinique quotidienne : ce décalage peut être responsable d'une mauvaise utilisation des médicaments mettant en péril les objectifs de ce programme.

Parmi les antipaludiques disponibles sur le marché, la quinine et ses analogues occupent une place de choix dans le traitement de l'accès palustre en Afrique (5, 6). Quinimax® est une association de 4 alcaloïdes du quinquina (quinine, quinine, cinchonine et cinchonidine), très largement utilisée en Afrique francophone (7) et dont l'activité *in vitro* sur *Plasmodium falciparum* est supérieure à celle de la quinine seule (8, 9). La posologie recommandée en quinine base est de 8 mg/kg trois fois par jour pendant 5 à 7 jours (10-14). Certaines études ont même suggéré des durées de traitement plus court (10, 13). Dans le but d'harmoniser les prescriptions de quinine base, deux nouvelles formulations de Quinimax® ont été récemment mises sur le marché : Quinimax® 125 et Quinimax® 500 contenant respectivement 125 et 500 mg de quinine base.

L'enquête dont nous rapportons les résultats visait à préciser quelles sont, dans la pratique clinique quotidienne en Afrique francophone, les pratiques diagnostiques du paludisme et les habitudes posologiques de prescription de la quinine.

PATIENTS ET METHODES

African Quin est une étude ouverte pragmatique, multicentrique, multinationale, effectuée chez des patients présentant des signes cliniques d'accès palustre simple non compliqué. Il était demandé aux médecins participant à cette enquête d'inclure des patients de plus de 20 kg, ayant une température supérieure à 37,5°C et chez qui le diagnostic de paludisme simple non compliqué était établi selon les critères laissés à l'appréciation de chaque investigateur. Les critères de non-inclusion étaient les enfants de moins de 20 kg, les patients présentant des signes de paludisme compliqué ou une intolérance digestive rendant impossible un traitement oral, les patients présentant une hypersensibilité à la quinine. Quinimax® 500 mg et 125 mg étaient fournis à chaque investigateur en quantité suffisante pour traiter chaque patient selon les recommandations posologiques officielles, à savoir une posologie quotidienne de 24 mg/kg/j de quinine base pendant 7 jours. L'investigateur et le patient avaient la possibilité de sortir de l'étude à tout moment. Pour chaque patient, le médecin devait remplir un questionnaire au début du traitement, à la fin du traitement (J 6 + 1) et à la fin de l'étude (J 14 + 2). Les paramètres recueillis étaient les suivants : température corporelle, évaluation des symptômes cliniques décrits par le patient à l'aide d'une échelle en 4 points (0 = absents, 1 = légers, 2 = modérés, 3 = sévères), résultats de la parasitémie quand elle était recherchée, prescription de Quinimax® : quantité, nombre de prise quotidienne et durée du traitement. Les critères d'efficacité de traitement étaient uniquement cliniques. Un traitement a été considéré comme efficace quand, lors de la dernière consultation (J 14), la température corporelle était < à 37,5°C et était classé comme échec dans le cas contraire.

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SAS. Les données qualitatives ont été décrites par l'effectif, la moyenne, l'écart-type, la médiane, le minimum et le maximum. Les comparaisons statistiques ont été effectuées avec le test des probabilités exactes de Fisher et des tests non paramétriques (test de Mann-Whitney et test de Kruskal-Wallis).

RESULTATS

L'enquête a été effectuée dans 13 pays d'Afrique centrale et de l'ouest, auprès de 500 médecins et a regroupé 3981 patients dont l'origine géographique est indiquée dans le tableau I. Le sex-ratio était de 1,12 homme pour 1 femme avec un âge moyen de 28 ± 14 ans pour les hommes et de 26 ± 13 ans pour les femmes. Dans 65 p. 100 des cas, les patients avaient entre 18 et 50 ans, 19 p. 100 avaient moins de 12 ans, 11 p. 100 entre 12 et 18 ans, et 5 p. 100 plus de 50 ans. Au total, dans près de deux tiers des cas, l'accès palustre touchait une population en âge d'activité professionnelle.

La majorité (94 p. 100) des patients avait une fièvre à l'inclusion : 6 p. 100 des patients, bien qu'ayant une température inférieure au critère d'inclusion, ont été traités pour accès palustre ou considérés comme tel. Ces patients n'ont pas été retenus pour l'évaluation de l'efficacité, mais ont été inclus dans l'évaluation de la tolérance du traitement. Les signes cliniques les plus fréquemment rapportés initialement ont été des céphalées (91 p. 100), des myalgies (76 p. 100), des troubles digestifs (40 p. 100), une asthénie, une anorexie ou un malaise (33 p. 100), des douleurs ostéo-articulaires (13 p. 100) et des vertiges (12 p. 100). Avant de débiter le traitement, la parasitémie était positive chez 37 p. 100 des patients, non faite ou non précisée chez 38 p. 100 et négative chez 25 p. 100. Ainsi, près d'un tiers des patients a été traité pour accès palustre sans preuve parasitologique, et chez un quart des patients, le traitement a été institué bien qu'ayant une parasitémie négative, la raison évoquée étant la forte suspicion du diagnostic devant un tableau clinique évocateur.

Avant la prescription de Quinimax®, un tiers des patients avait déjà reçu un traitement antipaludique, le plus

Tableau I - Nombre et répartition géographique des patients inclus dans l'étude African Quin.

Pays	Nombre de patients
Cameroun	800
Côte d'Ivoire	787
Gabon	360
Sénégal	348
Mali	293
Bénin	250
Togo	249
Guinée	248
Burkina-Faso	199
Congo	164
Tchad	119
Mauritanie	99
Centrafrique	65
Total	3 981

Tableau II - Médicaments antipaludiques reçus avant le début de l'enquête.

Nom du médicament	Patients (p. 100)
Aucun traitement	71
Au moins 1 traitement	29
Chloroquine	15
Sulfadoxine-pyriméthamine	5
Amodiaquine	2
Quinine	3
Quinimax®	2
Halofantrine	1
Dérivés de l'artémisinine	0,5
Pyriméthamine	0,3
Proguanil	0,1

souvent de la chloroquine (Tableau II). La posologie médiane de Quinimax® prescrite aux patients par les médecins était de 15,4 (extrêmes : 12,7 à 20,8) mg/kg/j, en 3 prises quotidiennes dans 67 p. 100 des cas et 2 prises dans 33 p. 100 des cas. La posologie médiane, variait significativement en fonction de l'âge des patients (Fig. 1). Chez les enfants âgés de moins de 12 ans, la posologie prescrite se rapprochait le mieux de la posologie recommandée (23 mg/kg/j). La durée du traitement a été d'au moins 5 jours chez 62 p. 100 des patients et de 3 à 4 jours dans les cas restants.

Le nombre de patients perdus de vue ou de dossiers inexploitable a été faible : 91 p. 100 et 81 p. 100 des dossiers des patients ont pu être analysés à J 6 et J 14 respectivement. Pour l'ensemble des patients, la déférvence sous traitement a été rapide avec une clairance thermique en moyenne à $3,9 \pm 1,5$ jours (Fig. 2). Elle s'est accompagnée d'une diminution très rapide des signes cliniques. En prenant comme critère de succès thérapeutique, une température inférieure ou égale à $37,5^\circ\text{C}$ à la dernière consultation, soit à J 14,

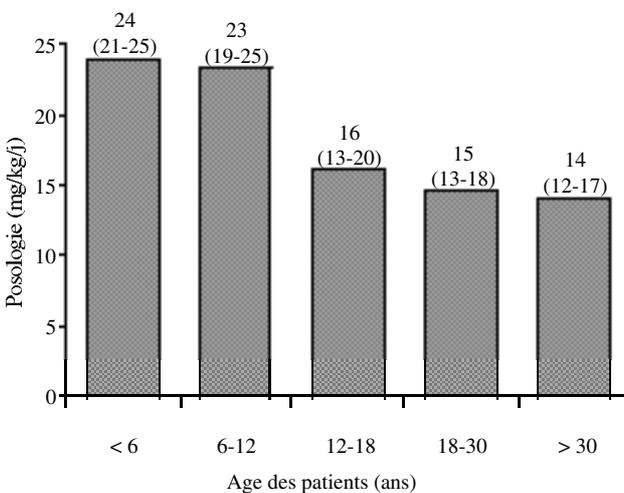


Figure 1 - Posologie médiane, (q1-q2) de Quinimax® en mg/kg/j et répartition en fonction de l'âge. Comparaison globale par le test de Kruskal-Wallis : $p < 0,0001$.

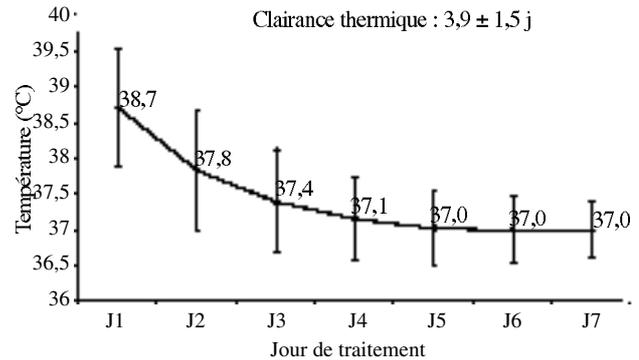


Figure 2 - Evolution de la température sous traitement par Quinimax®.

un succès a été observé chez 96 p. 100 des patients. En prenant comme critère de succès une température normale à J 6, le taux de succès aurait été de près de 99 p. 100. Cette notion de succès ou d'échec n'est pas liée à une différence de posologie ni à une durée de traitement.

Les résultats ne sont pas différents si on n'analyse que les 1389 patients ayant, à l'inclusion, une température $> 37,5^\circ\text{C}$ et une parasitémie positive à *Plasmodium falciparum*. La posologie médiane de Quinimax® prescrite par les médecins chez ces patients était de 16,7 mg/kg/j, plus élevée et plus proche de la posologie recommandée chez les enfants (23 mg/kg/j) que chez les adultes (15 mg/kg/j). La clairance thermique était en moyenne de $2,3 \pm 1,2$ jours. Un succès a été observé chez 96 p. 100 des patients. Il n'y avait, là non plus, aucune différence de posologie ni de durée de traitement entre les patients classés comme succès thérapeutique et ceux classés comme échec.

La totalité des patients ayant reçu du Quinimax® ont été inclus dans l'analyse de tolérance. Les signes de cinchonisme les plus fréquents ont été les acouphènes et les vertiges. Ces effets indésirables sont plus une gêne qu'une intolérance et sont rapportés par les patients comme d'intensité légère à modérée dans la grande majorité des cas, n'ayant jamais entraîné d'arrêt de traitement et diminuant dès J 4, pour finalement disparaître quasi totalement entre J 6 et J 14. L'enquête révèle que plus de 50 p. 100 des patients ne se plaignaient d'aucun effet secondaire, que 30 p. 100 se plaignaient d'un seul symptôme et moins de 1 p. 100 de l'association de 4 symptômes (Fig. 3).

DISCUSSION

Cette étude clinique est un large instantané de l'utilisation de la quinine dans le traitement du paludisme non compliqué dans les pays africains francophones. Elle donne un aperçu de la pratique médicale quotidienne de plus de 500 médecins impliqués, sur le terrain, dans la prise en charge du paludisme.

En premier lieu, il est utile de rappeler les raisons qui ont conduit à la mise en place de cette enquête. Quinimax® nouvelle formule dont les quantités de principe actif sont

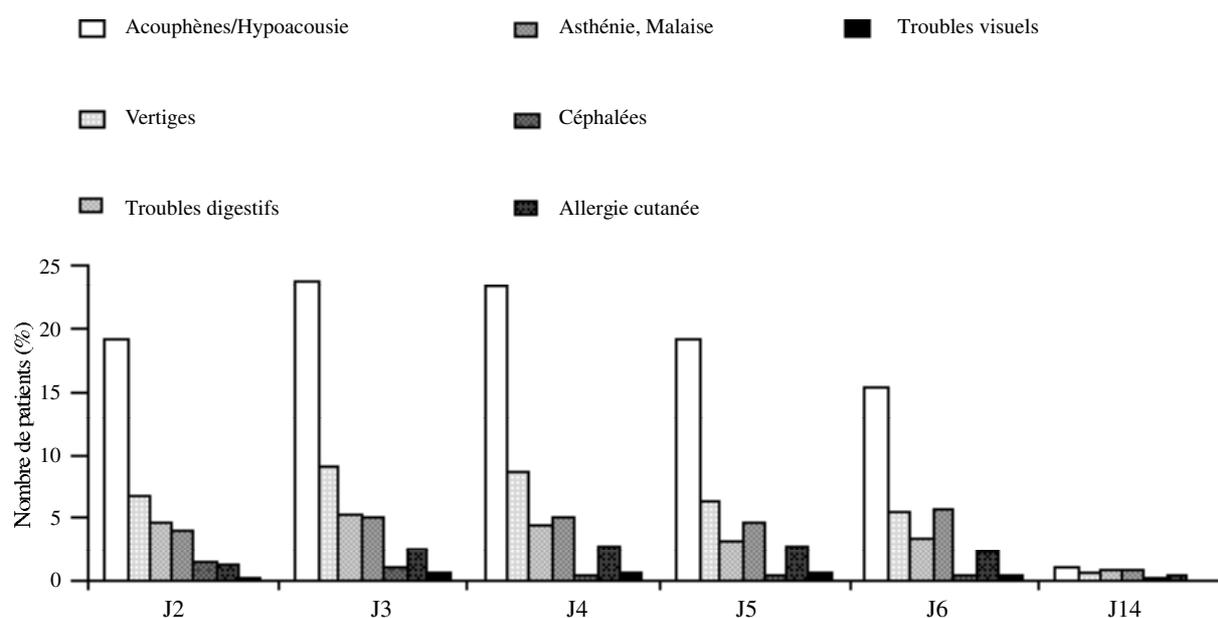


Figure 3 : Tolérance à Quinimax®. Fréquence et évolution des symptômes apparus sous traitement .

exprimées en quinine base, est venu remplacer l'ancienne formule exprimée en sels de quinine. De nombreux prescripteurs ont rapporté avec la nouvelle formulation de Quinimax® des effets secondaires de type cinchonisme de manière inhabituellement fréquente. En voulant simplifier la prescription et l'acceptabilité par les patients, nous avons probablement bouleversé les habitudes. Pour mémoire, un patient de 70 kg devait en théorie, selon les recommandations de l'OMS, prendre entre 25 et 28 comprimés par jour de l'ancienne formulation (61,7 mg de quinine base par comprimé). Or cette posologie n'était pas respectée et en moyenne les patients ne prenaient tout au plus que 10 à 15 comprimés par jour. La réduction du nombre de comprimés nécessaires, grâce à la plus grande concentration en principe actif (3 à 4 comprimés de 500 mg de quinine base), a probablement permis un meilleur respect des recommandations posologiques, mais a entraîné des quininiémies que les patients n'avaient plus l'habitude d'avoir : ceci pouvait être une explication des observations de cinchonisme qui nous étaient rapportées. Encore fallait-il préciser, dans les conditions pratiques du terrain, à quelle posologie la quinine est utilisée et quelle est l'efficacité réellement observée. Une enquête de surveillance regroupant un nombre important de médecins dans différents pays a été la solution retenue pour tenter de répondre à ces questions. En outre, la mise en place de cette enquête était l'occasion de rappeler la posologie recommandée par l'OMS (24 mg /kg/jour pendant au moins 5 jours). Cette enquête a révélé une disparité importante dans les critères diagnostiques de l'accès palustre non compliqué et dans la posologie utilisée pour le traiter.

L'étude a révélé que moins de 2/3 des patients ont bénéficié d'un examen parasitologique et parmi eux, un résultat négatif (25 p. 100 des patients de l'étude) n'a pas empêché la prescription d'un traitement pour accès palustre. En outre, 38 p. 100 des patients sont traités pour accès palustre sans étude parasitologique préalable. La principale raison

évoquée au cours des discussions avec les médecins est le coût de l'examen parasitologique, aussi élevé que celui du traitement. En terme de stratégie thérapeutique, dans la majorité des pays africains, les recommandations sont d'utiliser en première ligne la chloroquine ou l'association sulfadoxine-pyriméthamine et de n'utiliser la quinine qu'en traitement de seconde intention. Notre enquête révèle que seulement 29 p. 100 des patients avaient déjà reçu un autre traitement anti-paludique avant Quinimax®. Il est cependant impossible de conclure d'après cette enquête, si ces recommandations ont été suivies puisque Quinimax® était fourni aux prescripteurs. Le but de cette enquête de terrain n'était pas d'évaluer la démarche thérapeutique des praticiens, mais leur mode de prescription, et ne pas fournir le Quinimax® aurait été un biais encore plus important dans cette évaluation et en particulier dans l'analyse de la tolérance. Néanmoins, dans le cas d'un traitement présomptif en zone de forte chloroquinorésistance, les prescripteurs hésitent à choisir entre un traitement de première intention puis, en cas d'échec, un traitement de deuxième intention. Ils préfèrent d'emblée donner un traitement qu'ils reconnaissent comme très actif, même si celui-ci n'est pas recommandé en première intention par les institutions de référence. En effet, si le patient ne peut disposer de moyens pour une confirmation parasitologique du diagnostic, il doit disposer d'un traitement susceptible de lui offrir toutes les garanties d'efficacité rapide et ceci en première intention. Cette constatation est une nouvelle illustration de la distance qui existe entre les recommandations diagnostiques, pourtant pleinement justifiées, et leurs possibilités de mise en œuvre qui se heurtent à la réalité du terrain. En attendant une amélioration des conditions économiques et sociales permettant un meilleur accès aux examens de laboratoire, une approche pragmatique pourrait être la définition d'une grille d'évaluation des critères cliniques afin d'améliorer les conditions du diagnostic présomptif du paludisme (15, 16).

Tableau III - Correspondance entre sels de quinine et quinine-base des différentes présentations de quinine.

	Sel (mg)	Base (mg)
Sulfate de quinine (cp)	362	300
Disulfate de quinine (cp)	508	300
Chlorhydrate de quinine (cp)	500	408
Dichlorhydrate de quinine (cp)	100	62
Quinimax® 125 (cp)	153	125
Quinimax® 500 (cp)	611	500
Formiate de quinine (amp)	500	417

Pour ne pas tenir compte des posologies extrêmes, qui compliquent l'évaluation sans apporter d'information supplémentaire, la posologie est exprimé en médiane, posologie qui sépare la population en 2 parties égales. La posologie médiane observée dans l'enquête est de 15 mg/kg/jour, soit 60 p. 100 de la posologie recommandée par l'OMS pour les adultes. Il est intéressant de noter que pour les enfants la posologie (23,2 mg/kg/j) est assez proche des recommandations officielles. La raison évoquée au cours des entretiens avec les prescripteurs, est le risque d'aggravation de l'accès palustre simple chez l'enfant, ce qui justifie la prescription d'emblée d'une posologie de référence. Chez les adultes pré-munis, le but du traitement est d'améliorer les symptômes et de diminuer la parasitémie sans nécessairement la négativer : ceci justifie dans l'esprit du prescripteur l'emploi d'une posologie plus faible, permettant en outre d'éviter ou de limiter les risques de cinchonisme. Toutefois, on peut noter qu'une parasitémie positive incite le praticien à prescrire une posologie plus importante que la posologie médiane (16,7 mg/kg/j vs 15,4 mg/kg/j). Enfin, il est noté que la durée de traitement n'est pas modifiée selon la présence ou l'absence de parasites. Elle est d'au moins 5 jours chez la majorité des patients.

Au delà des chiffres, notre enquête pose la question de l'objectif à atteindre pour un traitement de l'accès palustre simple : peut-on se suffire d'une réponse clinique comme la disparition de la fièvre ? L'objectif est-il identique pour les différents groupes ?

Un autre point intéressant de cette enquête est le recueil direct des effets secondaires auprès de malades eux-mêmes qui nous permet d'avoir une vision globale des symptômes spontanément ressentis par les patients entre le début et la fin de leur traitement. Il est clair que les patients se plaignent principalement à J1 de la symptomatologie propre de l'accès palustre. La diminution de ces symptômes décrits à J1, non contrebalancés par les effets secondaires liés au médicament, reflète l'efficacité du traitement. Plus de 50 p. 100 des patients ne se plaignent d'aucun effet secondaire, 30 p. 100 ont 1 symptôme et moins de 1 p. 100 des patients se plaignent de l'association de 4 symptômes. L'apparition des effets secondaires n'est pas dose dépendante, et leur sévérité n'a jamais entraîné d'arrêt de traitement.

Le tableau III présente les correspondances entre sels de quinine et quinine-base : il illustre la recommandation faite par l'OMS d'exprimer toutes les présentations en quinine base et non en sels de quinine afin d'éviter toute erreur de sur ou sous dosage (17, 18). Une constatation très importante de

cette large étude et des entretiens qu'elle a permis avec les médecins prescripteurs, est la grande difficulté à tenir compte de cette notion. Certaines spécialités de quinine sont commercialisées avec une formulation exprimée en sels de quinine : ceci peut donc entraîner des erreurs de prescription avec un sous-dosage pouvant atteindre 40 p. 100. Ce sous dosage est d'autant plus important que, d'après cette enquête, la posologie la plus fréquemment utilisée est 15 mg/kg/j de quinine base et non pas 24 mg/kg/j comme il est recommandé (17). Ceci pourrait expliquer la diminution de la sensibilité de certaines souches plasmodiales à la quinine parfois signalée en Afrique. Au delà, une question fondamentale est réellement posée : comment, avec une utilisation erratique depuis plus de 3 siècles des dérivés de la quinine, n'a-t-il pas été observé plus de résistances à ce médicament ? Quoiqu'il en soit cette confusion sel/base pour la quinine, source d'erreur posologique, peut être évitée. La participation de l'industrie pharmaceutique est importante pour accepter d'exprimer systématiquement et sans ambiguïté la quantité de quinine en quinine-base. Cette simple mesure permettra d'assurer au patient au moins 60 p. 100 de la posologie recommandée.

CONCLUSION

Cette enquête, menée grâce à la parfaite collaboration de quelques 500 médecins de 13 pays d'Afrique francophone, soulève 3 points fondamentaux puisqu'il s'agit des notions de base ayant orienté les recommandations officielles : quelles doivent être les bases de la décision thérapeutique ? Quels doivent être les objectifs du traitement, la normalisation des symptômes cliniques ou de la parasitémie ? Quelles sont la posologie et la durée de traitement idéales ? A l'aube du troisième millénaire et alors que se multiplient les grands projets visant à diminuer la mortalité et la morbidité palustre, il est difficile d'espérer que seules les recommandations qui en découlent pourront suffire. Notre enquête a confirmé combien il est important d'interroger les médecins de terrain et de prendre en compte les contraintes auxquelles ils sont soumis. L'enjeu est maintenant d'intégrer les réalités quotidiennes dans les recommandations, ce qui justifie des études et des protocoles expérimentaux supplémentaires et une conférence de consensus sur la prise en charge du paludisme non compliqué de terrain en Afrique.

REFERENCES

- 1 - MARSH K. - Malaria disaster in Africa. *Lancet* 1998 ; **352** : 924-925.
- 2 - WHITE N.J., NOSTEN F., LOOAREESUWAN S. et Coll. - Averting a malaria disaster. *Lancet* 1999 ; **353** : 1965-1967.
- 3 - BAIRD K.J. - Resurgent malaria at the millennium control strategies in crisis. *Drugs* 2000 ; **59** : 719-743.
- 4 - NABARRO D.N., TAYLER E.M. - The roll back malaria campaign. *Science* 1998 ; **280** : 2067-2068.
- 5 - WHITE N.J. - Drug treatment and prevention of malaria. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1988 ; **34** : 1-14.

- 6 - BARAT L.M., BLOLAND P.B. - Drug resistance among malaria and other parasites. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 1997; **11** : 969-987.
- 7 - DELORON P., LEPERS J.P., VERDIER F. et Coll. - Efficacy of a 3-day oral regimen of quinine-quinidine-cinchonine association (Quinimax®) for the treatment of *falciparum* malaria in Madagascar. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1989; **83** : 751-754.
- 8 - DRUILHE P., BRANDICOURT O., CHONGSUPHAJAISIDDHI T. et Coll. - Activity of a combination of three cinchona bark alkaloids against *Plasmodium falciparum* in vitro. *Antimicrob. Agents. Chemother* 1988; **32** : 250-254.
- 9 - SOWURMI A., SALAKO A., LAOYE O.J. et Coll. - Combination of quinine, quinidine and cinchonine for the treatment of acute *falciparum* malaria: correlation with the susceptibility of *Plasmodium falciparum* to the cinchona alkaloids in vitro. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1990; **84** : 626-629.
- 10 - RINGWALD P., LOUIS F.J., BICKIJ. et Coll. - Efficacy and tolerance in adults of a short (3 days) course of quinine for uncomplicated *falciparum* malaria. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* 1995; **75** : 141-143.
- 11 - JAUSSAUD R. - Treating an uncomplicated form of *Plasmodium falciparum* malaria in adults. *Med. Mal. Infect.* 1999; **29 Suppl. 2** : 204-213
- 12 - WHITE N.J. - The treatment of malaria. *N. Engl. J. Med.* 1996; **335** : 800-806.
- 13 - ROGIER C., BRAU R., TALL A. et Coll. - Reducing the oral quinine-quinidine-cinchonin (Quinimax®) treatment of uncomplicated malaria to three days does not increase the recurrence of attacks among children living in highly endemic area of Senegal. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1996; **90** : 175-178.
- 14 - LEBRUN-VIGNES B. - Antimalarial drugs : pharmacology, pharmacokinetics and toxicity. *Med. Mal. Infect.* 1999; **29 Suppl. 2** : 229-248.
- 15 - REED S.C., BLOLAND P.B., KAZEMBE P.N. et Coll. - Usefulness of clinical case-definitions in guiding therapy for African children with malaria or pneumonia. *Lancet* 1992; **340** : 1140-1143.
- 16 - OMS - Prise en charge du paludisme non compliqué et utilisation des antipaludiques pour la protection des voyageurs. Rapport d'une consultation informelle, Genève, 1995.
- 17 - WHO - Model prescribing information : drugs used in parasitic diseases. Second edition. WHO ed., Geneva, 1995.
- 18 - WHO - Communicable Disease Cluster. Severe *falciparum* malaria (severe and complicated malaria, third edition). *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2000; **94 Suppl. 1** : 1-90.

Consultations de Prévention des Maladies du Voyageur Centres de Vaccination anti-amarile des Hôpitaux d'Instruction des Armées

ciens)

BORDEAUX

Hôpital Robert-Picqué
Route de Toulouse

**Consultation
pour le public**

05 56 84 70 99
Du lundi au jeudi
sur rendez-vous

**Renseignements téléphoniques
(réservés aux médecins et pharm-**

05 56 84 70 38

BREST

Hôpital Clermont-Tonnerre
Rue du Colonel Fonferrier

02 98 43 76 16
Lundi et mercredi après-midi
sur rendez-vous

02 98 43 76 16
02 98 43 73 24

LYON

Hôpital Desgenettes
108 Boulevard Pinel

04 72 36 61 24
Du lundi au vendredi sur rendez-vous
vendredi matin sans rendez-vous

04 72 36 61 24

MARSEILLE

Hôpital Laveran
Boulevard Laveran

04 91 61 71 13
Vendredi sur rendez-vous

04 91 61 71 13

METZ

Hôpital Legouest
27 avenue de Plantières

03 87 56 48 62
Lundi, mercredi et jeudi après-midi
sur rendez-vous

03 87 56 48 62

SAINT-MANDE

Hôpital Bégin
59 avenue de Paris

01 43 98 50 21
Lundi, mercredi et vendredi après-midi
avec et sans rendez-vous

01 43 98 50 21