

LA CHIMIOPROPHYLAXIE ANTIPALUDIQUE DANS LES ARMÉES FRANÇAISES : EVOLUTION DE 1986 A 2001

D. BAUDON, R. MICHEL, J-B. MEYNARD, A. KEUNDJIAN, J-P. BOUTIN

Med. Trop. 2001 ; **61** : 51-55

RESUME • En 1999, près de 25 000 militaires français ont séjourné en zone impaludée. Avec un taux de densité d'incidence de 4,5 p. 100 hommes.an, le paludisme reste un problème de santé publique dans nos armées et la lutte antipaludique une priorité sanitaire. La surveillance épidémiologique du paludisme dans les armées permet de préciser l'importance de la morbidité, de suivre l'évolution des chimiosensibilités de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques et d'étudier l'efficacité des actions de lutte. En 1990, l'introduction de l'association chloroquine-proguanil sous forme d'une gélule contenant 100 mg de chloroquine base et 200 mg de chlorhydrate de proguanil comme chimioprophylaxie antipaludique en remplacement de la chloroquine utilisée seule jusqu'alors et l'utilisation de moustiquaires imprégnées de deltaméthrine avait permis de faire baisser significativement le taux d'incidence du paludisme. De 1993 à 1997, on a assisté à une nouvelle augmentation du taux d'incidence du paludisme dans les armées. Depuis 1995, on note une diminution de l'efficacité de l'association chloroquine-proguanil, essentiellement dans les zones à paludisme stable. Devant cette augmentation des résistances de *Plasmodium falciparum* à l'association chloroquine-proguanil, il était nécessaire d'identifier des chimioprophylaxies de relais. Deux études menées en 1996 et 1998 en Afrique sub-saharienne chez des militaires français ont montré que la doxycycline à la dose quotidienne de 100 mg était plus efficace que l'association chloroquine-proguanil ; l'étude de 1998 a de plus montré qu'un monohydrate de doxycycline sous forme de comprimé multiparticulaire était mieux toléré. La chimioprophylaxie du paludisme dans les armées en 2001 repose sur quatre molécules (la chloroquine, le proguanil, la méfloquine et la doxycycline) dont les indications sont fonction du lieu et de la durée de la mission. Compte tenu du développement des résistances, il est nécessaire d'évaluer d'autres molécules ou certaines associations d'antipaludiques.

MOTS-CLES • Paludisme - Chimioprophylaxie antipaludique - Chimiorésistance - Surveillance épidémiologique - Armées françaises.

ANTIMALARIAL CHEMOPROPHYLAXIS IN THE FRENCH ARMY FROM 1986 TO 2001

ABSTRACT • In 1999, almost 25 000 French soldiers were deployed in malaria transmission areas. With an incidence of 4.5 p. 100 men.year, malaria infection remains a serious problem requiring priority status for control in military personnel. Epidemiological surveillance provides data necessary to assess morbidity due to malaria, monitor changing patterns of *Plasmodium falciparum* drug-sensitivity, and evaluate the efficacy of malaria control measures. In 1990, the French army replaced chemoprophylaxis using chloroquine alone with combination treatment using a single capsule containing 100 mg of chloroquine base and 200 mg of proguanil chlorhydrate. This measure in association with the use deltamethrine impregnated bed-nets led to a significant decrease in incidence. However a comeback was observed from 1993 to 1997. Since 1995, the effectiveness of the chloroquine-proguanil combination has diminished mainly in the stable malaria areas. In response to increasing *Plasmodium falciparum* resistance to chloroquine-proguanil chemoprophylaxis, it was necessary to find an alternative. Two studies carried out among French soldiers in Sub-Saharan Africa between 1996 and 1998 demonstrated that a daily dose 100 mg doxycycline was more effective than the chloroquine-proguanil combination. In addition the 1998 study showed that doxycycline monohydrate in the form of a multiparticle tablet was better tolerated. In 2001 four drugs are used for malaria chemoprophylaxis in the army personnel, i.e., chloroquine and proguanil in combination, mefloquine, and doxycycline, depending on location and duration of mission. The chloroquine-proguanil combination is used in countries with chloroquine-resistant strains, e.g., Chad and Senegal. Mefloquine and doxycycline are used in countries with chloroquine-resistant strains. Due to increasing resistance, it will be necessary to evaluate other drugs or antipaludian combinations.

KEY WORDS • Malaria - Malaria chemoprophylaxis - Drug-sensitivity - Epidemiologic surveillance - French army.

• Travail du Service de Médecine des Collectivités (D.B., Professeur Agrégé, Chef de Service; J-P.B., Professeur Agrégé; R.M., J-B.M., Assistants du SSA) et du Laboratoire de Parasitologie (A.K., Spécialiste du SSA), Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées, Marseille, France.

• Correspondance : D. BAUDON, Service de Médecine des Collectivités, IMTSSA, 13998 Marseille-Armées, France • Fax : +33 (0) 4 91 52 26 07 • e-mail : medco@gulliver.fr •

• Actes du congrès

En 2001, le paludisme reste la première endémie parasitaire mondiale. C'est un problème de santé publique pour les forces armées françaises. En 1999, près de 25 000 militaires ont séjourné en zone impaludée : le taux de densité d'incidence des cas de paludisme a été de 4,5 p 100 hommes.an. La lutte antipaludique est donc une priorité sanitaire pour les forces. Elle est fondée sur la mise en œuvre

simultanée de plusieurs stratégies : la prise en charge des cas de paludisme avec un diagnostic et un traitement précoces, la lutte antivectorielle et la chimioprophylaxie antipaludique.

Parmi les actions de lutte, la chimioprophylaxie antipaludique (CPA) tient une place de choix. La stratégie n'est pas figée. Elle est adaptée aux durées de séjour et aux situations épidémiologiques des zones impaludées. En particulier, le choix des molécules tient compte des niveaux de sensibilité de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques. Nous présentons dans cet article l'évolution de la stratégie de la CPA dans les armées françaises avec les éléments qui interviennent pour adapter la stratégie aux différentes situations épidémiologiques.

RISQUE PALUSTRE ET PAYS DE SEJOUR

Les forces françaises séjournent dans des zones où le risque d'infection anophélienne et le niveau de chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* vis-à-vis des antipaludiques utilisés en CPA sont variables. En Afrique sahélienne (Tchad, Sénégal), le paludisme est de stabilité intermédiaire avec une transmission à recrudescence saisonnière durant la période des pluies. En Afrique équatoriale, la transmission anophélienne est quasi constante (Gabon) : il s'agit d'un paludisme stable. A Djibouti, le paludisme est instable, localisé en foyers et le risque de transmission est très faible (1). En Guyane, la transmission est permanente le long des 2 fleuves Maroni et Oyapock (2). La totalité des militaires séjournent dans des zones où la résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine est décrite. Dans la classification approuvée par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF), il s'agit de pays ou régions appartenant au groupe 2 (zones de chloroquinorésistance) comme le Sénégal, le Tchad et la Côte d'Ivoire et au groupe 3 (zones de prévalence élevée de chloroquinorésistance ou multirésistance) comme le Gabon, Djibouti ou le département de Guyane (3). Il s'agit dans tous les cas de pays situés en zone C dans la classification de l'OMS (résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine connue ; résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine variable en Afrique et dans les Amériques) (4).

LA SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE DU PALUDISME (SEP) DANS LES ARMEES

Dans les armées, le paludisme fait partie des maladies à déclaration réglementaire. Les critères de déclaration sont la présence de *Plasmodium* dans le sang (utilisation de l'étalement mince de sang ou de la technique du Quantitative Buffy Coat® malaria test) (5) chez un sujet présentant un signe clinique d'appel (6, 7). Lorsqu'il diagnostique un cas de paludisme, tout médecin militaire, doit rédiger une fiche de déclaration et l'envoyer pour exploitation avec des échappillons de sang à l'Institut de médecine tropicale du service de santé des armées (IMTSSA, Le Pharo, Marseille). Les dosages plasmatiques des antipaludiques utilisés dans la CPA par la technique HPLC (chromatographie liquide haute per-

formance) (8), l'étude par la technique de *polymerase chain reaction* des mutations génétiques entraînant une résistance au proguanil, sont réalisés à partir des prélèvements reçus (9-10). Cette surveillance épidémiologique réalisée par tous les médecins des armées, exhaustive et rigoureuse, permet de préciser l'importance de la morbidité, d'identifier rapidement des situations épidémiques, de suivre l'évolution de la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques et d'étudier l'efficacité des actions de lutte (10-16). Elle joue donc un rôle capital dans l'adaptation des stratégies de chimioprophylaxie.

INCIDENCE DU PALUDISME ET LUTTE ANTIPALUDIQUE

L'évolution de l'incidence des cas de paludisme de 1986 à 2000 est donnée dans la figure 1. De 1986 à 1989, le taux annuel d'incidence des cas de paludisme avait été multiplié par quatre, passant de 2 à 10,8 p.100 hommes.an (250 cas en 1986, 1 123 en 1989). La raison principale était la résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine, antipaludique utilisé alors dans la CPA. De 1989 à 1990, on a observé une baisse de 45 % des taux d'incidence passant de 10,8 en 1989 à 6 p. 100 hommes en 1990. En 1992, la baisse était maximale : 70 % par rapport à 1989 avec un taux d'incidence de 3,3 p. 100 hommes (6, 7, 17, 18). Il n'y avait pas eu durant ces années de variation significative des effectifs, ni de modification dans les pays de séjour des forces, ou dans les durées de séjour. La diminution des taux d'incidence était liée à la mise en œuvre d'une stratégie intégrée de lutte antipaludique dans les armées avec surtout l'introduction de l'association chloroquine-proguanil comme CPA et l'utilisation de moustiquaires imprégnées de deltaméthrine. A partir de 1993, on a assisté à une augmentation progressive des taux d'incidence (4,1 p. 100 hommes en 1995, 5,4 p. 100 hommes en 1997). L'augmentation brutale et importante de l'incidence en 1996 était liée à une épidémie de paludisme touchant les forces françaises déployées en République Centrafricaine (RCA) (12). Depuis 1997, on assiste à une baisse significative de l'incidence, de 16 % entre 1997 et 1998, liée essentiellement à la très forte baisse des effectifs ayant séjourné en RCA, mais aussi à l'utilisation de tenues de combat imprégnées de perméthrine et à la mise en place au sein des unités stationnées outre-mer de Comité de lutte antimoustiques pour une amélioration de la lutte antivectorielle. En 1999, le taux d'incidence des cas de paludisme a été de 4,5 p.100 hommes.

ADAPTATION DE LA CHIMIOPROPHYLAXIE ANTIPALUDIQUE (CPA)

Jusqu'en 1990, la CPA était fondée sur l'utilisation de chloroquine à raison d'une prise quotidienne d'un comprimé de Nivaquine® contenant 100 mg de chloroquine base. A partir de 1990, devant l'augmentation importante du taux d'incidence des cas de paludisme, fut mise en place une nouvelle chimioprophylaxie avec la prise quotidienne d'une associa-

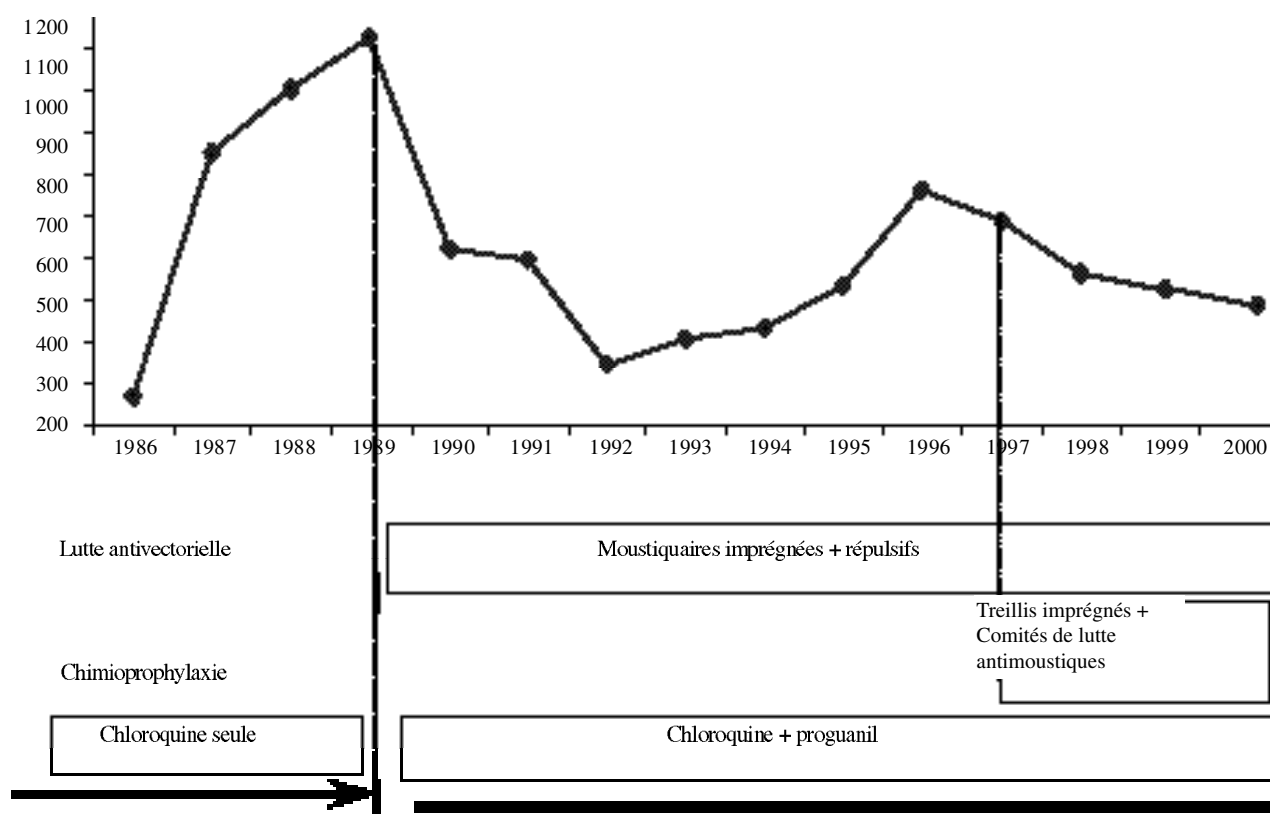


Figure 1 - Incidence du paludisme déclaré dans les armées de 1986 à 2000 (surveillance épidémiologique du paludisme). Les effectifs exposés ont été stables au cours de cette période.

tion de 100 mg de chloroquine-base et de 200 mg de chlorhydrate de proguanil (18, 19) : c'était la première fois que cette association était présentée sous forme d'une gélule contenant les deux produits, la gélule antipaludique du service de santé des armées, ce qui permettait une meilleure observance (18). La tolérance de l'association chloroquine-proguanil a été très satisfaisante (18, 20, 21). Depuis quelques années cependant, on assiste à une diminution d'efficacité de cette association (9-11, 22-24) : en 1998 et 1999, les dosages plasmatiques d'antipaludiques réalisés à l'IMTSSA montraient qu'environ 50 % des sujets présentant un accès palustre étaient des bons observants de la CPA. Cela témoignait d'une résistance de *Plasmodium falciparum* à cette association. Devant cette situation, le Service de santé des armées a conduit une réflexion pour une nouvelle adaptation de la CPA.

LES CHIMIOPROPHYLAXIES DE RELAIS EN CAS DE RESISTANCE A L'ASSOCIATION CHLOROQUINE-PROGUANIL : MEFLOQUINE ET DOXYCYCLINE

La méfloquine est un médicament très efficace en CPA. Elle est préconisée par l'OMS et par le CSHPF pour la chimioprophylaxie des voyageurs se déplaçant en zone de chloroquinorésistance pour un séjour limité (3, 4). C'est le produit qui sera préconisé en remplacement de l'association chloroquine-proguanil dans les armées françaises. Il existe cependant des contraintes générales dans la prescription de

la méfloquine : des contre indications avec en particulier les antécédents neuropsychiatriques, des risques d'intolérance imposant une prise médicamenteuse quelques jours avant le départ en zone impaludée, la résistance de *Plasmodium falciparum* à la méfloquine dans certaines régions d'Asie. Il existe aussi des contraintes spécifiques aux armées, par exemple lors d'interventions en situation critique, lors de départs précipités ne permettant pas une prise préalable de méfloquine. Enfin, il existe des précautions d'emploi liées à certaines activités demandant une coordination fine des mouvements comme par exemple les pilotes d'avions ou de chars, les plongeurs de combat. Il était donc nécessaire d'identifier un autre produit pour remplacer éventuellement la méfloquine.

De nombreuses études conduites dans les populations civiles et militaires avaient montré l'efficacité de la doxycycline en CPA (25). Jusqu'en 1999, la doxycycline était conseillée dans les armées françaises pour les sujets séjournant en Asie du sud-est. Elle avait déjà été utilisée au Cambodge (26, 27) et au cours des opérations militaire-humanitaires dans l'ex-Zaïre en 1994, et en 1999 au Timor oriental.

Deux études ont été conduites par le Service de santé des armées en Afrique sub-saharienne au sein des forces françaises, la première en 1996 sur un échantillon de 441 militaires, la seconde en 1998 et 1999 sur un échantillon de 522 militaires. Les objectifs étaient d'étudier l'efficacité, l'observance et la tolérance de différentes formulations de doxycycline comparées à l'association chloroquine-proguanil en CPA. La doxycycline, quelle que soit sa formulation (hydrate de doxycycline en gélule ou monohydrate de

doxycycline en comprimé), à la dose quotidienne de 100 mg par jour a été plus efficace que l'association chloroquine-proguanil (22, 28). Le monohydrate de doxycycline (Tolexine®) a été mieux toléré que l'association chloroquine-proguanil (28). Cette nouvelle formulation galénique de doxycycline sous forme de comprimés multiparticulaires à délitement rapide, enrobés d'un excipient gastrosoluble, permet d'obtenir un meilleur transit oesophagien que celui des autres formes compactes ; la désagrégation entraîne une plus faible concentration du principe actif, donc une meilleure tolérance (25).

Ces études ont conduit le Service de santé des armées à introduire ce monohydrate de doxycycline dans l'arsenal des produits utilisés en CPA.

LA CHIMIOPROPHYLAXIE DU PALUDISME DANS LES ARMÉES FRANÇAISES : LA STRATÉGIE EN 2001

La chimioprophylaxie antipaludique.

La CPA repose en l'an 2001 sur 4 molécules : la chloroquine, le proguanil, la méfloquine et la doxycycline (Tableau I).

La chloroquine (Nivaquine®) est réservée pour le séjour des militaires dans des zones où ne circule pas *Plasmodium falciparum* ou lorsqu'il n'y a pas de résistance connue de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine.

L'association chloroquine-proguanil, sous forme de la gélule antipaludique du service de santé des armées, est réservée pour le séjour, quelle que soit sa durée, dans les pays

du groupe 2 de la classification approuvée par le CSHPF (zones de chloroquinorésistance ainsi que la Côte d'Ivoire).

En tenant compte des contre-indications spécifiques aux forces armées, la méfloquine (Lariam®) est préconisée pour les séjours inférieurs à 5 mois dans des zones de chloroquinorésistance élevée ou de polyrésistance (pays du groupe 3 de la classification approuvée par le CSHPF ainsi que la Côte d'Ivoire).

Le monohydrate de doxycycline en comprimés multiparticulaires à délitement rapide (Tolexine®) est préconisé dans les cas suivants : contre indications ou intolérance à la méfloquine, séjours en zone de méfloquinorésistance, départ précipité d'une unité en zone d'endémie palustre, intervention opérationnelle en situation critique.

Les posologies et modalités de suivi de la CPA sont données dans le tableau I.

La cure radicale médicamenteuse au retour de zone impaludée.

Cette stratégie repose sur l'absence d'hypnozoïte hépatique pour *Plasmodium falciparum*. Un traitement systématique au retour avec un antipaludique efficace sur les souches chimiorésistantes permet de réaliser une cure radicale et d'éviter ainsi les cas de paludisme d'importation. Cette stratégie, définie et utilisée pour la première fois par le service de santé des armées en 1989 en utilisant l'halofantrine, avait été très efficace (29, 30). Mais elle n'avait pu être retenue en raison d'effets secondaires cardiaques liés à la prise d'halofantrine décrits à partir de 1992 (31). Elle pourrait être de nouveau utilisée quand nous disposerons d'un antipaludique efficace ne donnant pas d'effet secondaire majeur.

Tableau I : La chimioprophylaxie antipaludique utilisée dans les armées française en 2001.

	Séjour long : 5 mois à 2 ans	Séjour court inférieur à 5 mois
<i>Pays du groupe 3*</i> (en incluant la Côte d'Ivoire) Zones de prévalence élevée de chloroquinorésistance ou multirésistance	<i>Gélule antipaludique du SSA</i> Chloroquine base (100 mg/j) + Proguanil chlorhydrate (200 mg/j). 1 gélule par jour pendant tout le séjour en zone d'endémie, puis pendant 4 semaines après le retour.	<i>Lariam® (méfloquine)</i> 250 mg/semaine (un comprimé), commencer 10 jours avant le départ pour apprécier la tolérance, prendre pendant le séjour en zone d'endémie, puis pendant 4 semaines après le retour.
<i>Pays du groupe 2*</i> (Côte d'Ivoire exclue) Chloroquinorésistance	<i>Gélule antipaludique du SSA</i> Association : Chloroquine base (100 mg/j) + Proguanil chlorhydrate (200 mg/j) 1 gélule par jour pendant tout le séjour en zone d'endémie, puis pendant 4 semaines après le retour.	<i>Tolexine®</i> (comprimés multiparticulaires à 100 mg de monohydrate de doxycycline) : 1 comp. par jour pendant le séjour en zone d'endémie, puis pendant 4 semaines après le retour). En cas de contre-indications ou d'intolérance à la méfloquine ou de séjour en zone de méfloquinorésistance. Départ dans un délai inférieur à 10 jours.
<i>Pays du groupe 1*</i> Zone sans chloroquinorésistance	<i>Nivaquine®</i> 1 comprimé (100 mg de chloroquine base) par jour pendant tout le séjour en zone d'endémie, puis 4 semaines après le retour.	

* Classification approuvée par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (8).

Nouveaux produits en CPA.

Compte tenu de l'évolution des chimiorésistances plasmodiales, il est nécessaire d'étudier d'autres molécules pour disposer de stratégies de relais. Le Service de santé des armées, en collaboration avec l'armée des Etats-Unis d'Amérique, étudie la possibilité d'évaluer l'efficacité d'un analogue de la primaquine, la tafénoquine (Etaquine®) en CPA. L'avantage de cette molécule est qu'elle pourrait être utilisée à dose hebdomadaire voire mensuelle (32). Compte tenu des problèmes de résistance, il est intéressant d'étudier aussi des associations d'antipaludiques comme par exemple l'association atovaquone-proguanil (25).

REFERENCES

- 1 - MOUCHET J., CARNEVALE P., COOSEMANS M. et Coll. - Typologie du paludisme en Afrique. *Cahiers Sante* 1993; **3** : 220-238.
- 2 - LAVENTURE S., DUCHEMIN J., REYNES J.M. & SARTHOU J.L. Evolution de la chimiorésistance *in vitro* aux antipaludiques des isolats de *Plasmodium falciparum* en Guyane française de 1994 à 1999. Les premières journées guyanaises de maladies infectieuses, 4-6 octobre 1999, Cayenne, p 23 (abstract).
- 3 - BEH - Actualisation des recommandations sanitaires pour les voyageurs; conseil supérieur d'hygiène publique de France, 1 Paludisme, n° 26, 1999, p. 119
- 4 - OMS - Voyages internationaux et santé. Vaccinations exigées et conseils d'hygiène. OMS ed., Genève, 1999, pp 71-90.
- 5 - PETERSEN E., MARBIAH N.T. - QBC and thick blood films for malaria diagnosis under field conditions. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1994; **88** : 416-417.
- 6 - BAUDON D., OTT D., SPIEGEL A. et Coll. - Surveillance Epidémiologique du paludisme dans les armées. Résultats de l'enquête menée en 1987. *Medecine et Armees* 1989; **17** : 213-217.
- 7 - DELOLME H., BOUTIN J-P., BAUDON D. et Coll. - Surveillance épidémiologique du paludisme dans les armées. Principes et résultats de l'année 1989. *Medecine et Armees* 1991; **19** : 251-255.
- 8 - TAYLOR R.B., MOODY R.R., OCHEKPE N.A. - Determination of proguanil and 4 chlorophenylbiguanide in plasma, whole blood and urine by high performance liquid chromatography. *J. Chromatog.* 1987; **416** : 394-399.
- 9 - PARZY D., DOERIG C., PRADINES B. et Coll. - Proguanil resistance in *Plasmodium falciparum* African isolates : assessment by mutation-specific polymerase chain reaction and *in vitro* susceptibility testing. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1997; **57** : 646-650.
- 10 - PRADINES B., MABIKA MAMFOUMBI M., KEUNDJIAN A. et Coll. - Sensibilité *in vitro* d'isolats gabonais de *Plasmodium falciparum* vis-à-vis de la chloroquine et du cycloguanil. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1999; **92** : 91-94.
- 11 - FUSAI T., KEUNDJIAN A., PRADINES B. - Evaluation de la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* chez les militaires de 1991 à 1995. *Medecine et Armees* 1997; **25** : 29-32.
- 12 - PASCAL B., BAUDON D., KEUNDJIAN A. et Coll. - Epidémie de paludisme au cours d'une intervention militaire-humanitaire en Afrique. *Med. Trop.* 1997; **57** : 253-255.
- 13 - SPIEGEL A., BAUDON D., DOURY J.C. - *Plasmodium falciparum*. Etude de la chimiosensibilité réalisée en milieu militaire. *Medecine et Armees* 1989; **17** : 379-381.
- 14 - SARROUY J., CELLIER C., MIGLIANI R. et Coll. - Chimioprophylaxie du paludisme à *Plasmodium falciparum* par une association de 100 mg de chloroquine et de 200 mg de proguanil par jour dans une zone III de chloroquinorésistance (Gabon). Etude chez 431 militaires français. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1991; **84** : 80-93.
- 15 - SPIEGEL A., DOURY J.C., DAUMERIE D., BAUDON D. - Chimiosensibilité du *Plasmodium falciparum* en Afrique sub-saharienne : bilan de deux ans et demi d'étude à l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées. *Med. Trop.* 1990; **50** : 17-20.
- 16 - SPIEGEL A., BAUDON D., DOURY J.C. - Une étude sur la chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* en Afrique sub-saharienne. Relation avec l'origine géographique et le suivi de la chimioprophylaxie à propos de 79 cas en 1987. *Med. Afr. Noire* 1988; **35** : 796-799.
- 17 - BARON E. - Incidence du paludisme dans les armées françaises en République Centrafricaine de 1988 à 1993. *Med. Trop.* 1996; **56** : 100.
- 18 - BAUDON D., DEPARIS X., KEUNDJIAN A. et Coll. - Efficacité de l'association chloroquine-proguanil et de l'utilisation des moustiquaires imprégnées : prévention du paludisme dans les armées françaises de 1986 à 1993. *Medecine Digest.* 1996; **XXII** : 30-37.
- 19 - TOUZE J.E., KEUNDJIAN A., FUSAI T., DOURY J.C. - Human pharmacokinetics of chloroquine and proguanil delivered in a single capsule for malaria chemoprophylaxis. *Trop. Med. Parasitol.* 1995; **46** : 158-160.
- 20 - CARMÉ B., PEGUET C., NEVEZ G. - Compliance with tolerance of mefloquine and chloroquine+proguanil malaria chemoprophylaxis in French short-term to sub-Saharan Africa. *Trop. Med. Int. Health* 1997; **2** : 953-956.
- 21 - DUPUY O., GARIN D., ROBET Y. et Coll. - Etude de la tolérance de l'association chloroquine-proguanil dans la prophylaxie anti-palustre de 131 militaires ayant séjourné en Centrafrique. *Med. Mal. Infect.* 1992; **Volume ?? Spécial** : 621-623.
- 22 - BAUDON D., MARTET G., PASCAL B. et Coll. - Efficacy of daily antimalarial chemoprophylaxis in tropical Africa using either doxycycline or chloroquine-proguanil ; a study conducted in 1996 in the French Army. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1999; **93** : 302.
- 23 - LE BRAS J., DURAND R., DI PIAZZA J.P. et Coll. - Prise en compte des disparités de résistance de *Plasmodium falciparum* en Afrique dans la décision chimioprophylactique. *Presse Med.* 1998; **27** : 1419-1423.
- 24 - LE BRAS J., PRADINES B., DI PIAZZA J.P. et Coll. - Résistance à la chloroquine et au cycloguanil de *Plasmodium falciparum* en Afrique chez des patients arrivant en France après un voyage sans chimioprophylactique. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1998; **51 Bis** : 490-492.
- 25 - BAUDON D. - Place des nouvelles chimioprophylaxies antipalustres : la doxycycline et l'atovaquone-proguanil. Conférence de consensus sur la prise en charge et la prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*. 14 avril 1999 - HIA Bégin Saint Mandé - Document prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* : textes des experts, publication n° 18, 10 pages.
- 26 - GRAS C., LAROCHE R., GUELAIN J. et Coll. - Chimioprophylaxie du paludisme au Cambodge par la doxycycline. *Presse Med.* 1993; **22** : 491-492.
- 27 - MERLIN M., MARTET G., LAROCHE R. - Prophylaxie antimalariques au Cambodge : expérience du contingent français de l'APRONUC. *Med. Trop.* 1995; **55** : 105-106.
- 28 - BOUTIN J-P., BAUDON D., PAGES F. et Coll. - Determination of the tolerance and the effectiveness of a new doxycycline-salt in malaria chemoprophylaxis compared with chloroquine-proguanil association. 6th Conference of the International Society of Travel Medicine, Montréal, Canada, June 6-10, 1999.
- 29 - BAUDON D., BERNARD J., MOULIA-PELAT J-P. et Coll. - Halofantrine to prevent *falciparum* malaria on return from malarious areas. *Lancet* 1990; **336** : 377.
- 30 - BAUDON D., BERNARD J., MOULIA-PELAT J-P. et Coll. - Efficacité de la cure radicale par halofantrine sur la prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* 1992; **72** : 263-270.
- 31 - TOUZE J-E, PEYRON F., MOJON M., FOURCADE L. - Halofantrine, pour de nouvelles règles de prescription. *Presse Med.* 1995; **24** : 366-369.
- 32 - BRUECKNER R.P., LASSETER K.C., LIN E.T., SCHUSTER B.G. - First-time-in-humans safety and pharmacokinetics of WR 238605, a new antimalarial. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998; **58** : 645-649.