

## QUEL EST L'INTERET DE L'ASSOCIATION ATOVAQUONE-PROGUANIL POUR LE CLINICIEN ?

J. DELMONT

*Med Trop* 2002; **62** : 232-236

**RESUME** • Le clinicien dispose en France d'un nouvel antipaludique, l'atovaquone-proguanil (Malarone®) pour assurer la chimioprophylaxie et le traitement du paludisme. Ce médicament administré par voie orale s'avère avoir une efficacité proche de 100 % et une bonne tolérance. Sa prescription est indiquée en chimioprophylaxie chez les voyageurs se rendant dans des régions où des souches de *Plasmodium falciparum* sont résistantes à la chloroquine. Son observance dans cette indication est facilitée par la faible fréquence de survenue d'effets indésirables et par le raccourcissement à 7 jours des prises médicamenteuses après le départ de la zone endémique. En thérapeutique, l'atovaquone-proguanil est plus particulièrement indiqué pour les formes non compliquées du paludisme à *Plasmodium falciparum*. Ses qualités rendent possible son usage en traitement de réserve.

**MOTS-CLES** • Paludisme - Atovaquone-proguanil - Chimioprophylaxie - Traitement - Voyageur.

### VALUE OF ATOVAQUONE PLUS PROGUANIL FOR CLINICIANS

**ABSTRACT** • Malarone (atovaquone-proguanil) is a new option now available to French clinicians for prophylaxis and treatment of malaria. Administered by the oral route, malarone is almost 100% effective with few side effects. It is indicated for chemoprophylaxis in travelers entering areas with chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*. Compliance with prophylactic treatment is enhanced by the low frequency of adverse effects and the need to continue chemoprophylaxis for only 7 days after leaving the endemic area. For curative treatment of malaria, malarone is especially useful in patients with uncomplicated forms of *Plasmodium falciparum* malaria. This drug combination is also suitable as a stand-by treatment.

**KEY WORDS** • Malaria - Atovaquone-proguanil - Chemoprophylaxis - Treatment - Travelers.

Conséquence de la persistance du paludisme dans les régions tropicales et de la fréquence croissante des voyages vers ces destinations, la prophylaxie et la prise en charge du paludisme concernent de plus en plus en France, non seulement les médecins spécialisés en infectiologie, en maladies tropicales et en médecine des voyages, mais aussi, bien d'autres catégories : médecins de famille, médecins de dispensaires, médecins d'entreprises, médecins des armées.... Tous sont amenés à des degrés divers à donner des conseils en matière de prévention du paludisme à des voyageurs se rendant dans des pays d'endémie et peuvent être confrontés à la gestion d'un cas de fièvre au retour de tels séjours. En matière de prévention, il importe qu'ils informent sur les

modalités de se prémunir contre les piqûres de moustiques en plus de la prescription éventuelle d'une prophylaxie médicamenteuse ou d'un traitement de réserve ; en cas de fièvre pendant le séjour ou au retour, il est essentiel qu'ils insistent sur la nécessité de toujours évoquer la possibilité d'un paludisme et sur les mesures diagnostiques et thérapeutiques à prendre au plus tôt.

Leurs messages seront issus de sources documentaires fiables et actualisées, notamment pour ce qui concerne la répartition géographique du paludisme dans le monde ainsi que le type, la fréquence et le niveau de résistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques, là où existe cette espèce plasmodiale. Cette chimiorésistance apparue dans les années 60 est venue compliquer le choix de l'antipaludique destiné à assurer la couverture médicamenteuse et le traitement du paludisme. Mise à part la place réservée à la quinine pour le traitement des formes graves, la chloroquine a longtemps répondu à ces exigences mais actuellement son inefficacité fréquente, lorsque *Plasmodium falciparum* est en cause, rend plus sûr l'usage systématique d'autres antipaludiques issus de la recherche pharmaceutique et de l'expérimentation clinique. En France, en plus de la chloroquine et

• Travail du Centre de Formation et de Recherche en Médecine et Santé Tropicales (J.D., Praticien hospitalier, Professeur des Universités), Faculté de Médecine secteur Nord, Marseille, France.

• Correspondance : J. DELMONT, Centre de Formation et de Recherche en Médecine et Santé Tropicales, Faculté de Médecine secteur Nord, boulevard Pierre Damard, 13015 Marseille, France • Fax : +33 (0)4 91 96 89 80 • e-mail : jpdelmont @ mail.ap-hm.fr •

de la quinine, on dispose aujourd'hui de cinq antipaludiques agréés et commercialisés : l'association chloroquine-proguanil pour un usage prophylactique, l'halofantrine pour une utilisation thérapeutique et, à la fois pour ces deux indications, la méfloquine, la doxycycline (associée à la quinine lorsque prescrite en thérapeutique) et, plus récemment, l'association atovaquone-proguanil. Celle-ci, combinant deux molécules d'actions antimalariques synergiques, est commercialisée sous le nom de Malarone® par le Laboratoire Glaxo-Smith-Kline. Elle est utilisée à l'hôpital depuis juillet 1999 pour le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte et l'enfant de 12 ans et plus. Elle est disponible depuis octobre 2001 dans les officines pharmaceutiques pour cette même indication et aussi pour la chimioprophylaxie du paludisme chez l'adulte et l'enfant de 40 kg et plus. Son efficacité et sa tolérance, démontrées par plusieurs études, méritent avec ses indications, d'être précisées pour le clinicien.

#### PLACE DE L'ATOVAQUONE-PROGUANIL EN CHIMIOPROPHYLAXIE DU PALUDISME

Parmi les nombreux essais chimioprophylactiques réalisés dans le monde (1), deux ont comparé l'efficacité et la tolérance de l'atovaquone-proguanil par rapport à l'association chloroquine-proguanil (2) et à la méfloquine (3) chez des voyageurs adultes non immuns séjournant moins de un mois dans des pays d'endémie palustre où existaient des souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la chloroquine. Dans ces essais, l'efficacité de l'atovaquone-proguanil fut proche de 100 %, similaire à celle de la méfloquine et au moins égale sinon supérieure à celle de la chloroquine-proguanil. Quant à la tolérance, les effets indésirables digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée) et neuropsychiques (céphalées, vertiges, insomnie, cauchemars, anxiété, dépression) étaient moins fréquents avec l'atovaquone-proguanil qu'avec la chloroquine pour les manifestations digestives (12 % versus 20 %) et la méfloquine pour les perturbations neuropsychiques (14 % versus 29%). En raison de la survenue de ces effets, la chimioprophylaxie fut spontanément arrêtée par les voyageurs chez 0,7% de ceux qui prenaient l'atovaquone-proguanil contre 2 % pour la chloroquine et 5 % pour la méfloquine, résultats en faveur d'une meilleure observance de la chimioprophylaxie par atovaquone-proguanil. Il faut signaler que l'atovaquone-proguanil peut être responsable comme d'autres antipaludiques de rares manifestations immuno-allergiques cutanées (prurit, urticaire, rash) et qu'en raison du proguanil contenu dans l'association, la survenue d'aphtes et de stomatites est possible.

La posologie de l'atovaquone-proguanil employée dans ces essais est celle adoptée actuellement dans une vingtaine de pays où le médicament est agréé, soit 1 comprimé (250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorhydrate de proguanil) par jour, depuis la veille ou le jour de départ pour la zone d'endémie palustre et jusqu'au 7<sup>e</sup> jour après l'avoir quittée. Pour favoriser l'absorption du médicament, il est recom-

mandé d'ingérer chaque comprimé avec un repas ou une boisson lactée, étant donné le caractère lipophile de l'atovaquone.

Le court délai de prolongation de la chimioprophylaxie au retour s'explique par l'activité schizonticide de l'atovaquone et du proguanil sur les formes tissulaires de *Plasmodium falciparum* en développement transitoire dans le foie. Le choix d'une chimioprophylaxie par atovaquone-proguanil renforce donc l'observance des prises médicamenteuses par rapport aux autres antipaludiques utilisés en chimioprophylaxie qui exigent tous une prolongation des prises jusqu'à 4 semaines après le retour.

L'activité schizonticide de l'atovaquone-proguanil s'exprime aussi sur les stades sanguins de *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, et *Plasmodium malariae* et probablement aussi sur leur phase hépatique de développement qui suit l'inoculation des sporozoïtes par l'anophèle. Par contre, le médicament n'a aucune activité sur les hypnozoïtes de *Plasmodium vivax* et de *Plasmodium ovale* à l'inverse de la primaquine et de la tafénoquine.

Une chimioprophylaxie par l'atovaquone-proguanil est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale sévères, de même qu'en cas d'antécédent d'hypersensibilité à l'un des composants du médicament. Bien que les études de toxicité chez l'animal se soient révélées négatives, son emploi pendant la grossesse ou en période d'allaitement ne peut se concevoir qu'en cas de nécessité due à l'absence d'une autre alternative médicamenteuse. En raison d'une diminution des taux plasmatiques d'atovaquone, on évitera l'association à la rifampicine, à la rifabutine, au métoclopramide ou aux tétracyclines. Inversement, la prise d'atovaquone entraîne une diminution de la concentration plasmatique de l'indinavir.

En fonction de la destination du voyageur, quelle est la place de l'atovaquone-proguanil ?

Dans les pays à climat tempéré ou subtropical d'endémie palustre où sont uniquement présentes d'autres espèces plasmodiales que *Plasmodium falciparum* et dans les rares pays tropicaux où *Plasmodium falciparum* reste sensible à la chloroquine, en particulier en Amérique Centrale et dans les Caraïbes, celle-ci suffit à assurer une chimioprophylaxie si toutefois cette attitude s'avère nécessaire (pays du groupe 1).

Dans les pays tropicaux de groupe 2 et notamment, dans de nombreux pays de l'Afrique de l'Ouest et de l'Asie du Sud, des souches de *Plasmodium falciparum* sont résistantes à la chloroquine. Selon le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF), l'association atovaquone-proguanil peut être conseillée en alternative à l'association chloroquine-proguanil en fonction des contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses respectives qui seront identifiées chez le voyageur (4). Dans la décision à prendre, il faut considérer qu'à ce jour, la durée d'administration de l'atovaquone-proguanil est limitée à 3 mois, faute de disposer d'un recul suffisant en traitement prophylactique prolongé.

Dans les pays tropicaux de groupe 3, situés en zone de prévalence élevée de chloroquinorésistance ou de multi-résistances, il est possible d'utiliser la méfloquine ou l'ato-

vaquone-proguanil, là encore en fonction des contre-indications et des effets indésirables potentiels de chacun de ces médicaments(4). Des antécédents de convulsions, de troubles psychiatriques ou d'intolérance à la méfloquine contre-indiquent l'utilisation de celle-ci. Dans les régions de méfloquinorésistance, comme les zones forestières de la Thaïlande, frontalières du Cambodge, du Myanmar et du Laos, il est maintenant possible de choisir comme antipaludique, l'atovaquone-proguanil ou la doxycycline, cette dernière étant contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans et en cas de grossesse en cours (5).

Chez l'enfant, plusieurs études ont montré une tolérance excellente et une efficacité élevée de la chimioprophylaxie antipaludique par l'atovaquone-proguanil (6) qui, en France, n'est à ce jour agréée dans cette indication que chez l'enfant de 40 kg et plus. Cette limitation de prescription au jeune enfant, probablement temporaire, peut contrairement actuellement à dissuader les parents d'un enfant de moins de 8 ans (doxycycline contre-indiquée), aux antécédents de convulsions (méfloquine contre-indiquée), d'effectuer un séjour dans un pays de groupe 3 comportant un risque de transmission.

L'inconvénient majeur de l'atovaquone-proguanil reste son coût élevé. Présentée en boîte de 12 comprimés au prix public conseillé de 36 euros, son emploi s'avère toutefois moins coûteux que celui de la méfloquine pour un séjour de moins de 6 jours compte tenu des conditionnements actuels de chacun de ces antipaludiques. Jusqu'à quatre semaines de séjour, l'atovaquone-proguanil reste encore relativement compétitive en coût avec la méfloquine mais non au delà.

### PLACE DE L'ATOVAQUONE-PROGUANIL DANS LE TRAITEMENT DU PALUDISME

Depuis une dizaine d'années, plusieurs essais cliniques ont permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'atovaquone-proguanil dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*. La plupart ont été menés en Afrique tropicale, en Asie du Sud-Est et en Amérique du Sud, avec des taux de guérison proches ou égaux à 100 % et une efficacité au moins égale aux autres molécules antipaludiques testées en comparaison, telles la chloroquine, la sulfadoxine-pyriméthamine, la méfloquine, l'halofantrine, la quinine (7). Ces études ont permis de déterminer une posologie optimale pour le traitement d'un adulte : 1 000 mg d'atovaquone et 400 mg de proguanil, soit 4 comprimés en une prise unique chaque jour, 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle. Cette posologie est celle adoptée dans la cinquantaine de pays où l'atovaquone-proguanil est actuellement utilisé dans le traitement du paludisme.

A ce jour en France, l'atovaquone-proguanil est disponible à l'hôpital et en officine pharmaceutique pour le traitement de l'accès palustre simple (non compliqué) à *Plasmodium falciparum*, chez l'adulte et l'enfant de 12 ans et plus (8). Elle est donc à la disposition du médecin de

famille pour une prise en charge ambulatoire des formes sans gravité du paludisme si celle-ci, qui ne se conçoit que chez un adulte, s'avère sans aucun risque (9). Le conditionnement en boîte de 12 comprimés répond aux besoins d'un traitement. Le médicament est à prendre de préférence avec une boisson lactée ou un repas dont la teneur en graisse sera bénéfique à l'absorption intestinale. La présence d'une diarrhée n'affecterait pas cette absorption. En cas de vomissements dans l'heure qui suit une prise, la dose doit être renouvelée.

Les effets indésirables les plus décrits lors des essais thérapeutiques ont été des troubles digestifs (douleurs abdominales, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée), des céphalées, plus rarement des allergies cutanées (prurit, urticaire, rash) ainsi qu'une élévation modérée et transitoire des transaminases. La fréquence des vomissements, d'environ 20 %, s'est montrée plus élevée dans une étude multicentrique française qui comparait ce médicament à l'halofantrine, remarquablement bien tolérée sur le plan digestif (10). Avec l'atovaquone-proguanil, peu d'effets secondaires graves ont été observés à ce jour et leur imputabilité au médicament n'a pas été démontrée. Néanmoins, tout clinicien utilisant l'atovaquone-proguanil est invité par le laboratoire fabricant à déclarer au plus tôt tout incident consécutif à son utilisation en thérapeutique ou en chimioprophylaxie. Le médicament est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30ml/mn) ou hépatique sévères et sa prescription doit être évitée chez la femme enceinte bien qu'aucun effet tératogène n'ait été observé en expérimentation animale. L'allaitement est déconseillé pendant le traitement.

Pour traiter les formes non compliquées de paludisme à *Plasmodium falciparum*, l'halofantrine était la plus utilisée jusqu'à la constatation chez des adultes de troubles du rythme cardiaque à l'origine de plusieurs décès. Aujourd'hui, l'atovaquone-proguanil, dépourvue d'effets cardiovasculaires, est en mesure de prendre la place de l'halofantrine. L'efficacité et la rapidité d'action de l'atovaquone-proguanil sont équivalentes à deux autres molécules très utilisées dans la même indication, la méfloquine et la quinine, mais elle a pour avantage sur la première d'entraîner peu souvent d'effets neuropsychiques et sur la seconde d'éviter de fréquents effets neurosensoriels transitoires mais gênants de cinchonisme (acouphène, surdité, vertiges, céphalées, troubles de la vision, nausées). Il est à noter des succès thérapeutiques chez des paludéens en échec de chimioprophylaxie par chloroquine-proguanil.

De même que les autres antipaludiques, l'atovaquone-proguanil est schizonticide envers les formes sanguines de *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae*. Dans cette indication, la chloroquine est aussi active, bien que des souches de *Plasmodium vivax* dans quelques pays du Sud-Est asiatique et d'Océanie, y soient résistantes. En cas d'incertitude sur l'identification précise d'une espèce plasmodiale sur des étalements sanguins par un biologiste, et sur la possibilité non exceptionnelle d'un double parasitisme incluant *Plasmodium falciparum*, mieux vaut préférer recourir en cas de doute à un autre antipaludique que la chloroquine pour le traitement. En dehors de la primaquine et de la tafénoquine, aucun antipaludique n'a cependant d'ef-

fet sur les hypnozoïtes de *Plasmodium vivax* ou de *Plasmodium ovale* et ne peut empêcher des rechutes tardives causées par ces parasites.

Le médicament des formes graves de paludisme à *Plasmodium falciparum* demeure la quinine administrée en perfusion intraveineuse à laquelle il est conseillé d'associer la doxycycline si la souche parasitaire en cause provient du Sud-Est asiatique ou de l'Amazonie. La quinine est également utilisée par cette même voie parentérale en cas de paludisme avec vomissements incoercibles et constitue l'antipaludique de référence en cas de grossesse. La durée recommandée de l'administration de la quinine est de 7 jours. Cependant, il est fréquent d'interrompre la perfusion une fois l'apyrexie obtenue, et de prendre le relais non pas par la quinine per os pour éviter les incidents de cinchonisme mais par un autre antipaludique. L'atovaquone-proguanil pourrait ici constituer une alternative à la méfloquine qui exige un délai minimal de 12 heures pour sa prescription, après l'arrêt d'une perfusion de quinine.

Dans un proche avenir, l'atovaquone-proguanil devrait être aussi disponible en France pour le traitement du paludisme chez le jeune enfant.

#### PLACE DE L'ATOVAQUONE-PROGUANIL DANS LE TRAITEMENT DE RÉSERVE DU PALUDISME

Le traitement dit de réserve ou *stand-by treatment* des auteurs anglophones nécessite de disposer en permanence avec soi d'un antipaludique de secours, à doses suffisantes pour assurer un traitement dans les meilleurs délais en cas de survenue d'une fièvre pendant un séjour en milieu très isolé et en l'absence de pouvoir recourir à un avis médical dans les 12 heures (11). Cette attitude peut être préconisée par un médecin dans les circonstances où les avantages de suivre une chimioprophylaxie ne sont pas évidents par rapport à ses inconvénients potentiels ou réels (effets indésirables, difficultés d'observance sur le long terme...), particulièrement en un lieu de séjour où le risque de contracter un paludisme s'avère être très faible. De nombreux expatriés en séjour prolongé, des hommes d'affaires ou des membres d'équipages des compagnies aériennes aux déplacements fréquents optent souvent pour la possession d'un médicament de réserve. La disponibilité d'un antipaludique pour un traitement de réserve peut aussi être utile lorsqu'en situation d'isolement survient l'échec d'une chimioprophylaxie correctement suivie.

L'antipaludique utilisé doit agir rapidement, être bien toléré et très efficace sur des souches plasmodiales éventuellement chimiorésistantes qui peuvent exister dans la région visitée. A ce jour, la chloroquine (pays de groupe 1), la sulfadoxine-pyriméthamine (pays de groupe 2), la méfloquine (pays de groupe 3) ou la quinine (pays de groupe 2 et 3) sont recommandées par le CSHPF (5).

Bien que l'on puisse estimer manquer encore de recul pour préconiser une large utilisation de l'atovaquone-proguanil comme traitement de réserve dans un milieu isolé de tout recours médical, il est permis, à partir des résultats de

premières essais (12), d'envisager déjà sa place parmi les antipaludiques indiqués pour assurer ce traitement dans les pays de groupe 2 et 3.

L'inconvénient de l'atovaquone-proguanil en traitement de réserve pourrait être sa durée de prescription sur 3 jours par rapport à une prise unique de comprimés de sulfadoxine-pyriméthamine ou à un traitement de 24 heures par la méfloquine, mais elle est cependant moindre que 7 jours de prises de quinine, à l'origine de fréquentes manifestations de cinchonisme. L'avantage de l'atovaquone-proguanil sur ces antipaludiques dans le cadre d'un recours trop fréquent à des traitements de réserve par des expatriés, il ne faut pas négliger le risque d'apparition de graves allergies cutanées par l'usage répété de la sulfadoxine-pyriméthamine ou la survenue inopinée d'une fièvre bilieuse hémoglobinurique consécutive à des traitements itératifs par la quinine ou la méfloquine. L'atovaquone-proguanil devrait donc prochainement trouver sa place comme un antipaludique de choix pour le traitement de réserve du paludisme.

#### CONCLUSION

L'intérêt de l'association atovaquone-proguanil dans la chimioprophylaxie et le traitement du paludisme est évident pour le clinicien du fait de la tolérance et de l'efficacité remarquables de cet antipaludique. Mais quelle sera la durée de l'efficacité de l'atovaquone-proguanil en Afrique tropicale où est utilisé, plus ou moins selon les pays et en plus du proguanil, un autre inhibiteur de la dihydrofolate réductase, la pyriméthamine (13) ? Cependant si le risque d'émergence et d'extension de souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la fois aux deux molécules qui le composent est bien réel, sa survenue pourrait être plus tardive que préalablement envisagée.

#### REFERENCES

- 1 - DELMONT J - La Malarone® : un nouvel antipaludique pour la chimioprophylaxie du paludisme. *Med Trop* 2002 ; 62 : 19-21.
- 2 - HOGH B, CLARKE PD, CAMUS D *et Coll* - Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in non-immune travellers : a randomized double-blind study. *The Lancet* 2000 ; 356 : 1888-1894.
- 3 - OVERBOSCH D, SCHILTHUIS H, BIENZLE U *et Coll* - Atovaquone-proguanil versus mefloquine for malaria prophylaxis in non-immune travellers : results from a randomized, double-blind study. *CID* 2001 ; 33 : 1015-1021.
- 4 - ANONYME - Complément aux «Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2001» pour la chimioprophylaxie du paludisme. *BEH* 2001 ; 49 : 223.
- 5 - ANONYME - Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2002. *BEH* 2002 ; 24 : 111-117.
- 6 - CAMUS D, MALVY D, SCHILTHUIS H *et Coll* - Malarone® versus chloroquine/proguanil for malaria prophylaxis in non-immune paediatric travellers : a randomized, open label study. *Am J Trop Med Hyg* 2001 ; 65 Suppl 3 : 344-345.

- 7 - TOUZE J-E et FOURCADE L - La Malarone® : une nouvelle venue dans le traitement du paludisme. *Med Trop* 1997 ; **57** : 225-227.
- 8 - CAMUS D, DUTOIT E, DELHAES L - Place des nouvelles associations dans la prophylaxie et le traitement du paludisme : Riamet® et Malarone®. *Lettre Infectiologie* 2002 ; **17** : 114-119.
- 9 - SOCIETE DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE (SPILF) - 12e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse - Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*. *Med Mal Infect* 1999 ; **29** : 375-379.
- 10-BOUCHAUD O, MONLUN E, MUANZA K *et Coll* - Atovaquone plus proguanil versus halofantrine for the treatment of imported acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in non-immune adults : a randomized comparative trial. *Am J Trop Med Hyg* 2000 ; **63** : 274-279.
- 11 - DELMONT J - Le traitement de réserve du paludisme. *Med Mal Infect* 1999 ; **29 Suppl 3** : 425-436.
- 12 - CALLAHAN MU, BAILEY SA, HAMER DA *et Coll* - Self-treatment of malaria in austere environments using combination atovaquone-proguanil hydrochloride. *Am J Trop Med Hyg* 2001 ; **65 Suppl 3** : 346.
- 13 - BAUDON D - Place des nouvelles chimioprophylaxies antipalustres : la doxycycline et l'atovaquone-proguanil. *Med Mal Infect* 1999 ; **29 Suppl 3** : 413-424.
-