

PRÉVENTION DU PALUDISME CHEZ L'ADULTE

P. LÉONARD (1), M. MOUTSCHEN (2), J. DEMONTY (3)

RÉSUMÉ : Grand fléau des pays pauvres, le paludisme est de loin la plus importante pathologie tropicale parasitaire. Cette pathologie est responsable d'un grand nombre de décès dans les pays concernés. Elle constitue un réel danger pour les voyageurs se rendant en zone d'endémie. Aussi, diverses mesures préventives sont indispensables. Elles consisteront, d'une part, en des mesures de protection contre les piqûres de moustiques, à savoir essentiellement par le port de vêtements couvrants, l'utilisation de crèmes répulsives et de moustiquaires (si possible imprégnées d'insecticides). D'autre part, une prophylaxie médicamenteuse sera le plus souvent nécessaire, adaptée à la possibilité d'une résistance des *P. falciparum* à la chloroquine, à la durée et aux conditions du voyage, ainsi qu'aux antécédents et à l'âge du voyageur. Une attention particulière sera portée aux femmes enceintes compte tenu de la gravité potentielle d'une infection paludique. Cette prophylaxie devra être poursuivie après le retour, pendant une durée variable en fonction du produit utilisé. Malheureusement, aucune prophylaxie n'est efficace à 100 %, et la survenue d'une fièvre pendant le séjour ou dans les deux à trois mois suivant le retour, nécessitera un avis médical rapide afin d'exclure une crise de paludisme. Dans certaines circonstances de voyage, il sera nécessaire de prescrire un traitement antipaludéen de réserve, lorsque des soins médicaux ne sont pas rapidement disponibles.

INTRODUCTION

Grand fléau des pays pauvres, le paludisme est, de loin, la plus importante pathologie tropicale parasitaire. Le paludisme tue plus de patients que chacune des autres maladies contagieuses, excepté la tuberculose. Cette maladie constitue un réel problème de santé publique dans plus de 90 pays. L'incidence de cette infection est estimée à 300-500 millions de cas cliniques chaque année (1). Plus de 90 % des 1,5 à 2 millions de décès annuels attribués au paludisme surviennent chez des enfants africains (2). Environ 25 à 30 millions de voyageurs visitent annuellement des pays endémiques pour le paludisme, et jusqu'à 30.000 voyageurs nord-américains et européens contractent le paludisme (3). D'après Steffen, sans prophylaxie, le risque de paludisme lors d'un voyage d'un mois en Afrique se situerait entre 1 et 2 % (4).

Les quatre parasites responsables de cette infection (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*) sont transmis par la piqûre d'un moustique, l'anophèle femelle. Celui-ci, dont l'activité est exclusivement nocturne, injecte lors de son repas des sporozoïtes qui vont débu-

PREVENTION OF MALARIA

SUMMARY : Great scourge of poor countries, malaria is the most important tropical parasitic disease. It is responsible for a large number of deaths in concerned countries and represents a real danger for travellers going to endemic regions. So, prophylactic measures are essential. On the one hand protective measures against mosquito bites, by wearing covering clothes, by using repellents and bed net (eventually impregnated with insecticide) will be useful. On the other hand, chemoprophylaxis is most often necessary, adapted to the possibility of chloroquine resistant *P. falciparum*, to the length or conditions of travel, and to the traveller's antecedents and age. Special concern about pregnant woman is necessary, due to potential severity of malaria. Chemoprophylaxis needs to be continued after coming back, for a duration depending on the drug used. Unfortunately, no prophylaxis is 100 % effective, and the appearance of fever during the travel or two to three months after return requires medical advice. In some circumstances, it is necessary to prescribe a stand-by emergency treatment, if no quick medical advice is possible.

KEYWORDS : Malaria - Prevention - Repellents - Bed net - Chemoprophylaxis - Pregnancy - Stand-by emergency treatment

ter leur maturation et leur multiplication dans les hépatocytes. Après une période d'incubation variant d'une semaine à deux mois, la libération des mérozoïtes permet l'initiation des cycles érythrocytaires, symptomatiques, dont la gravité dépendra du type de parasite et de l'immunité acquise par l'hôte. Les crises à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*, bien que très symptomatiques, sont généralement sans danger pour les personnes en bonne santé. Par contre, une crise de paludisme à *P. falciparum* peut évoluer rapidement vers un état critique du malade, avec décès en l'absence d'un traitement adéquat. *P. falciparum* est le parasite le plus fréquemment rencontré, qui a, de plus, dans de nombreuses régions, acquis une résistance à la chloroquine.

Devant la gravité d'une crise de paludisme à *P. falciparum*, il est impératif de protéger tout voyageur se rendant dans une zone impaludée. En outre, les voyageurs n'ont pas d'immunité acquise contre ces parasites. Notons qu'une telle immunité, incomplète ou "semi-immunité" ne s'acquiert que lors de séjours prolongés en zones d'endémie stable.

Les mesures de protection contre le paludisme peuvent être de deux ordres : soit une protection contre les piqûres de moustiques, permettant d'éviter de manière mécanique ou chimique le contact avec les anophèles femelles, soit une prophylaxie médicamenteuse, empêchant les parasites installés dans le corps d'induire une crise symptomatique.

(1) Résident spécialiste, (2) Chargé de Cours, Département de Médecine interne, CHU de Liège, (3) Professeur Adjoint, Chef de Service associé, Département de Médecine interne, CHU de Liège.

Par rapport à la vaccination contre l'hépatite A et la fièvre typhoïde, la prophylaxie antipaludique s'est avérée être la mesure préventive la plus économique et la plus rentable (5).

La population pédiatrique est particulièrement vulnérable au paludisme à *P. falciparum*. Une chimioprophylaxie adéquate devra être prescrite à tout enfant se rendant en zone impaludée. Ce point ne sera pas abordé dans cet article.

MESURES DE PROTECTION CONTRE LES PIQÛRES DE MOUSTIQUES

Les anophèles femelles ont une activité exclusivement nocturne. Un repas sanguin est indispensable à la maturation des œufs, avant leur ponte. Il est possible d'éviter tout contact physique avec ces moustiques, et donc d'en éviter la piqure infectante.

Le port de vêtements couvrants, suffisamment épais, permet de diminuer les zones exposées aux moustiques (chaussettes, pantalon long, chemise, chapeau). Ceci n'est pas toujours chose aisée dans les pays chauds ! Les vêtements devront préférentiellement être de couleur claire, étant donné que beaucoup d'espèces de moustiques sont attirées par le noir et le bleu marine.

Les zones de peau non couvertes devront être enduites d'une crème répulsive. Ces produits constituent une première ligne de défense contre les piqûres de moustiques, en les éloignant (6). Parmi ceux-ci, le DEET (N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide) est un des plus efficaces et il est utilisé depuis plus de 40 ans. Il existe sous de multiples variétés (lotion, crème, spray, stick...), à différentes concentrations. Des concentrations de 35 % sont efficaces et sans danger (7). Ce produit agit comme un solvant et il peut détériorer les matières plastiques telles que des lunettes solaires ! En raison d'un risque de toxicité neurologique, les concentrations à usage pédiatrique ne doivent pas dépasser 10 % (6). Compte tenu d'une évaporation du produit, les applications doivent être renouvelées toutes les 4 à 6 heures. Récemment, un nouveau répulsif a été mis au point, le Bayrepel (KBR 3023), aussi efficace que le DEET, sans en avoir les inconvénients (8). Présent à une concentration de 20 % dans l'Autan® Active, il est sans risque pour les produits plastiques. Malheureusement, quel que soit le produit utilisé, les zones de la peau non enduites ne seront pas protégées contre les moustiques. Les appareils à ultrasons, censés éloigner les moustiques, sont inefficaces.

Dans les chambres, l'usage des moustiquaires est indispensable (9). Il faudra s'assurer de l'absence de déchirures par lesquelles les moustiques affamés pourraient s'introduire. L'imprégnation d'une moustiquaire avec un insecticide renforce la protection (10). Celui-ci a un effet répulsif, éloignant les moustiques du lit. Les plus téméraires d'entre eux, qui se poseraient sur la moustiquaire, seraient rapidement intoxiqués et tués. L'insecticide généralement utilisé est soit la perméthrine (Care Plus®), soit la deltaméthrine (K-Othrine®). Ces produits sont efficaces de 4 à 12 mois et leurs effets secondaires sont généralement sans gravité. Il faut ré-imprégner les moustiquaires après lavage. Notons que des moustiquaires pré-imprégnées existent dans le commerce (Care Plus Klamboe®, Tropicare).

Dans des chambres hermétiques, l'utilisation d'un insecticide pour tuer les éventuels moustiques cachés est nécessaire. Une bombe aérosol peut être utilisée. Notons que celles-ci sont interdites dans les bagages cabines, et qu'elles doivent être achetées sur place. Il est préférable d'utiliser un aérosol contre les insectes rampants, en raison de la rémanence de l'insecticide. Les serpentins vendus dans certains pays, à base de pyréthroïdes synthétiques se consomment rapidement et peuvent ne pas être bien tolérés.

Des diffuseurs électriques sont efficaces et peu toxiques pour de courtes utilisations. L'insecticide ainsi diffusé a un effet répulsif pour les moustiques, en plus de les tuer rapidement. Ils nécessitent une alimentation continue et il faut s'assurer de la compatibilité de la prise électrique (ou du voltage !). Des adaptateurs de fiches peuvent facilement être trouvés.

PROPHYLAXIE MÉDICAMENTEUSE

L'OMS a défini trois zones, en fonction de la présence de *P. falciparum* et de sa sensibilité à la chloroquine. En zone A sévit *P. vivax*. Le risque est faible et saisonnier. *P. falciparum* est absent ou encore sensible à la chloroquine. En zone B, *P. falciparum* existe mais la résistance à la chloroquine est faible. Les zones C sont caractérisées par la présence importante de *P. falciparum*, résistant à la chloroquine (fig. 1). La résistance à la chloroquine de *Plasmodium falciparum* est apparue il y a 40 ans en Asie du Sud-Est et en Amérique du Sud, en raison de la pression sélective due à l'utilisation intensive de sel de chloroquine à usage thérapeutique (11, 12). Cette résistance s'est secondairement propagée dans toute l'Afrique noire. Actuellement, certaines souches de *P. falciparum* sont résistantes à la

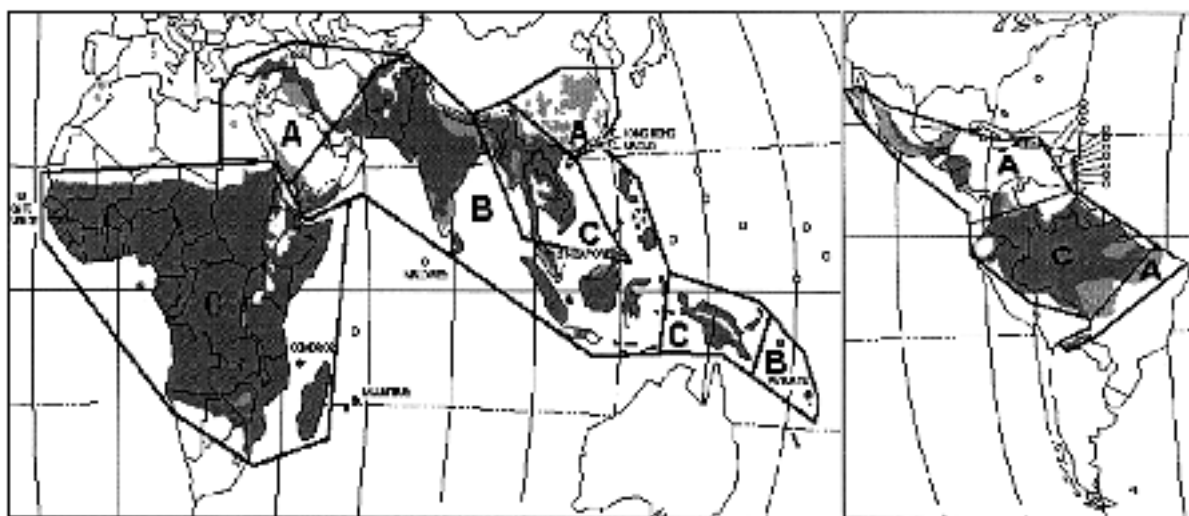


Fig. 1. Répartition des différentes zones de paludisme, en fonction de la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine (16).

méfloquine et partiellement résistantes à la quinine. De telles souches sont rencontrées en Thaïlande, au Myanmar et au Cambodge (13, 14). Notons que des souches résistantes à la chloroquine de *P. vivax* ont été rencontrées en Papouasie Nouvelle Guinée, à Sumatra, à Irian Jaya, au Burma, à Vanuatu et en Inde (15). La prescription d'une prophylaxie devra donc tenir compte des régions visitées par les voyageurs, ainsi que de la durée de leur séjour. Les antécédents du voyageur sont importants dans le choix de la prophylaxie, en raison d'intolérances anciennes à certains produits, ou en raison des contre-indications à certaines drogues. La durée de prise de cette chimioprophylaxie sera fonction du produit utilisé. La prophylaxie n'étant pas efficace à 100 %, elle devra s'accompagner des mesures de protection contre les piqûres de moustique. L'apparition de fièvre pendant le séjour (et après le retour) devra impérativement inciter le voyageur à consulter un centre médical au plus vite.

De nombreuses sources dispensent des conseils et recommandent les prophylaxies à utiliser, en fonction des pays visités. Classiquement, l'OMS fait figure de référence (17). Certaines informations, accessibles sur Internet, sont d'une utilisation aisée (<http://www.itg.be/itg/>, <http://www.who.int/ith/index.html>, <http://www.tripprep.com/scripts/main/default.asp>, <http://www.cdc.gov/travel/>).

La plupart des médicaments utilisés sont sans effet sur la phase d'incubation hépatique. Ils agissent seulement à partir de la phase érythrocytaire du cycle parasitaire. Il s'agit d'une prophylaxie suppressive, empêchant le développement d'une crise de paludisme, mais n'agissant pas sur le développement des formes intra-

hépatiques du cycle parasitaire. Ainsi, la plupart des prophylaxies doivent être poursuivies un mois après avoir quitté une zone à risque, en raison de la période d'incubation des formes intra-hépatiques. Notons que *P. vivax* et *P. ovale* produisent des formes hépatiques persistantes (hypnozoïtes), responsables de rechutes tardives.

En zone A, la prophylaxie de choix chez l'adulte est la chloroquine base, à raison de 300 mg une fois par semaine (3 comprimés de Nivaquine®). Il faudra débuter la prophylaxie une semaine avant d'arriver et poursuivre quatre semaines après avoir quitté la zone à risque.

En zone B, l'association chloroquine-proguanil est recommandée. Le proguanil sera pris à raison de 200 mg chaque jour (2 comprimés de Paludrine®). La posologie de la chloroquine reste de 300 mg, une fois par semaine (3 comprimés de Nivaquine®). Il faudra débuter la prophylaxie une semaine avant d'arriver et poursuivre quatre semaines après avoir quitté la zone à risque. Pour raison de facilité, l'association fixe de chloroquine 100 mg plus proguanil 200 mg pourra être utilisée, à raison d'un comprimé par jour (Savarine®, à commander en France).

Compte tenu de la haute prévalence de *P. falciparum* résistant à la chloroquine, celle-ci ne pourra pas être utilisée en zone C. Plusieurs alternatives existent. La méfloquine pourra être prescrite, à raison de 250 mg de chlorhydrate de méfloquine, une fois par semaine (un comprimé de Lariam®). Afin de s'assurer de sa bonne tolérance, il faudra la débuter trois semaines avant le départ. La prophylaxie devra être poursuivie un mois après le retour. La méfloquine est victime de sa mauvaise réputation colportée par les médias. Des données provenant d'études pros-

pectives de cohortes indiquent qu'utilisée à visée prophylactique, la méfloquine est généralement bien tolérée. Sept études prospectives comparatives et six études randomisées, en double aveugle, n'ont pas démontré de différence significative dans la survenue d'effets secondaires ou dans l'interruption de la prophylaxie, par rapport aux autres drogues utilisées (18, 19). La plupart des effets secondaires rapportés avec la méfloquine sont similaires en fréquence et en sévérité à ceux signalés lors de l'utilisation de chloroquine ou de chloroquine plus proguanil (18). Compte tenu d'une toxicité neurologique, l'utilisation de la méfloquine est contre-indiquée en cas d'antécédents neurologiques ou psychiatriques. La méfloquine sera évitée chez les patients traités pour troubles du rythme (risque de trouble de conduction cardiaque et d'arythmie). Son utilisation n'est pas souhaitable en cas de conduite d'un véhicule et lors d'activités aériennes ou sous-marines compte tenu du risque de vertiges. La fréquence des effets neuro-psychologiques pourrait être accrue par la fatigue, l'épuisement et l'abus d'alcool. En respectant les contre-indications, environ une personne sur cinq présentera des effets secondaires, généralement de caractère mineur et une personne sur 20 sera probablement obligée d'arrêter cette prophylaxie. Notons une résistance à la méfloquine dans certaines zones de la Thaïlande, du Myanmar et du Cam-

bodge (13, 14). La doxycycline, à la dose de 100 mg par jour peut être administrée dans ces zones, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance à la méfloquine. Il faudra débiter la prophylaxie une semaine avant d'arriver et poursuivre quatre semaines après avoir quitté la zone à risque. Récemment, l'association fixe atovaquone 250 mg plus proguanil 100 mg, à raison d'un comprimé par jour a prouvé son efficacité et sa bonne tolérance (un comprimé de Malarone®) (20-22). Cette prophylaxie devra être débutée la veille de l'arrivée en zone à risque et poursuivie une semaine après avoir quitté cette zone. Cette association, contrairement aux autres prophylaxies, semble être efficace contre les formes intra-hépatiques de *P. falciparum* (prophylaxie causale), raison pour laquelle elle ne doit être poursuivie qu'une semaine après avoir quitté une zone à risque (23, 24).

Les effets secondaires ainsi que les contre-indications à ces antipaludéens sont repris dans le tableau I.

Notons qu'aucune prophylaxie n'est efficace contre les formes intra-hépatiques (dont les hypnozoïtes) de *P. vivax* (et probablement *P. ovale*). Ainsi, après l'arrêt de la prophylaxie, une crise de paludisme peut survenir, après un délai allant de quelques semaines à plusieurs mois. Un traitement d'éradication à base de primaquine peut

TABLEAU I. EFFETS SECONDAIRES ET CONTRE-INDICATIONS DES ANTIPALUDÉENS.

Produit	Contre-indications	Effets secondaires principaux
Chloroquine (Nivaquine®)	Rétinopathie, troubles oculaires* Prudence si insuffisance rénale ou hépatique Epilepsie, psoriasis, alcoolisme, déficit G6PD	Troubles gastro-intestinaux Prurit, urticaire Troubles oculaires (opacification de la cornée, rétinopathie, troubles de l'accommodation) Dysphonie
Proguanil (Paludrine®)	Prudence en cas d'insuffisance rénale ou hépatique	Troubles gastro-intestinaux Chute des cheveux Réaction cutanée Stomatite, ulcères buccaux
Méfloquine (Lariam®)	Dépression, problèmes psychiatriques, crises d'anxiété Epilepsie Troubles du rythme cardiaque Effets secondaires lors d'une utilisation antérieure Hypersensibilité au produit lui-même, ou à une drogue apparentée (quinine, quinidine) 1 ^{er} trimestre de grossesse ou grossesse envisagée Conduite de véhicules lourds, pilotage d'avion, plongée	Vertiges, pertes d'équilibre, insomnie, cauchemars, excitation, anxiété Dépression Palpitations, troubles de conduction Troubles gastro-intestinaux Epilepsie
Doxycycline	Grossesse Enfants de moins de 8 ans Maximum 8 semaines d'utilisation	Photosensibilisation Candidose Diarrhée
Atovaquone/proguanil (Malarone®)	Hypersensibilité aux composants Insuffisance rénale Grossesse Allaitement Enfants de moins de 11 kg	Troubles gastro-intestinaux Céphalées Chute des cheveux Réaction cutanée Stomatite, ulcères buccaux

* Avant toute utilisation prolongée de chloroquine, il est préférable de réaliser un examen ophtalmologique.

être proposé, après avoir exclu un déficit en G6PD (25).

PROPHYLAXIE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

En raison d'options chimioprophylactiques restreintes, le paludisme constitue un risque particulier pour les femmes enceintes. Le paludisme à *Plasmodium falciparum* est particulièrement dangereux et il est responsable, chez les femmes enceintes, d'une morbidité et d'une mortalité accrue par rapport à la population générale. Une crise sévère peut survenir, responsable d'une perte du fœtus ou d'un décès maternel (26, 27). Ainsi, l'OMS déconseille les voyages en zone endémique pendant une grossesse (17). Si un voyage ne peut pas être retardé, il faudra insister sur un strict respect des différentes mesures préventives, et les médicaments utilisés devront avoir démontré leur sécurité d'utilisation dans la grossesse.

La chloroquine ainsi que l'association chloroquine-proguanil peuvent être utilisées en toute sécurité pendant la grossesse et l'allaitement. Dans les zones de résistance à la chloroquine, la méfloquine peut être donnée pendant le deuxième ou le troisième trimestre, mais il est déconseillé durant le premier trimestre. En effet, les données concernant son innocuité durant le premier trimestre sont limitées, bien qu'il ne semble pas y avoir une augmentation de la fréquence des malformations congénitales (28). L'utilisation de la doxycycline est contre-indiquée durant la grossesse à cause du risque de toxicité sur le développement des os et des dents du fœtus. L'association atovaquone-proguanil n'a pas été testée correctement chez la femme enceinte et son usage n'est donc pas recommandé. Cependant, aucun des deux composants n'a montré d'effet tératogène dans des modèles animaux.

TRAITEMENT DE RÉSERVE

Lorsqu'un avis médical pour fièvre n'est pas possible endéans les 24 heures, il est préférable d'instaurer un traitement d'épreuve, compte tenu de la gravité potentielle d'une crise de paludisme traitée tardivement. Effectivement, même si l'adage postulant que toute fièvre en pays tropical est une malaria jusqu'à preuve du contraire semble exagéré, dans la mesure où cette infection potentiellement létale est traitable, il vaut mieux entreprendre un traitement antipaludéen s'il n'est pas possible de réaliser rapidement une goutte épaisse. Ce traitement de réserve devra tenir compte de la résistance à la chloroquine, de

l'éventuelle prise d'une prophylaxie, ainsi que des contres-indications à ces médicaments.

En cas de prophylaxie par chloroquine, chloroquine-proguanil, doxycycline ou méfloquine, l'association atovaquone-proguanil semble être le premier choix. Ainsi, la Malarone® sera prise à raison de quatre comprimés en une prise, durant trois jours (boîte de douze comprimés). Pour toute prophylaxie excepté celle constituée de méfloquine, l'association quinine (500 mg trois fois par jour pendant quatre jours, ou sept jours pour l'Amazonie et l'Asie du sud-est) plus doxycycline (200 mg le premier jour puis 100 mg par jour les six jours suivants) peut être utilisée. La fréquence de survenue d'effets secondaires en cas d'utilisation du Lariam® administré à visée thérapeutique est plus importante que lors de son utilisation en prophylaxie. Il vaut donc mieux ne pas l'utiliser dans un but thérapeutique. L'Halfan®, en raison de sa toxicité cardiaque potentielle, n'est plus commercialisé. Enfin, dans certains pays où ils sont commercialisés, les dérivés de l'artémisine peuvent être utilisés : Co-artem®/Riamet® (quatre tablettes en une prise, à renouveler après huit heures puis toutes les douze heures pendant deux jours), ou Artenam®/Arinate® (200 mg le premier jour, puis 100 mg par jour pendant quatre jours).

CONCLUSION

Tout voyageur se rendant dans une zone impaludée doit bénéficier de conseils adéquats. Ceux-ci comporteront des mesures de protection contre les piqûres de moustique et une prophylaxie médicamenteuse. Il est par ailleurs important de poursuivre la prophylaxie médicamenteuse après le retour, pendant une durée dépendant du type de produit utilisé. Ces deux mesures n'offrant pas une protection totale, tout épisode fébrile survenant au cours du voyage ou dans les deux à trois mois suivant le retour justifiera la réalisation d'examens sanguins afin d'exclure ou de confirmer une crise de paludisme. En effet, un traitement adéquat et précoce influence positivement le pronostic de l'infection.

RÉFÉRENCES

1. WHO.— *Malaria*. Fact Sheet N° 94, October 1998
2. Kachur SP, Bloland PB.— *Malaria*. Maxcy-Rosenau Textbook of public health and preventive medicine. Appleton and Lange, 1998, 313-326.
3. Lobel HO, Kozarsky PE.— Update on prevention of malaria in travellers. *JAMA*, 1997, **278**, 1767-1771.
4. Steffen R.— *International travel and health*. Vaccination requirement and health advice. WHO 1998, 56.

5. Behrens RH, Roberts JA.— Is travel prophylaxis worth while? Economic appraisal of prophylactic measures against malaria, hepatitis A, and typhoid in travellers. *BMJ*, 1994, **309**, 918-922.
6. Fradin MS.— Mosquitoes and mosquito repellents: a clinician's guide. *Ann Intern Med*, 1998, **128**, 931-940.
7. Goodyear L, Behrens RH.— Short report: the safety and toxicity of insects repellents. *Am J Trop Med Hyg*, 1998, **59**, 323-324.
8. Yap HH, Jahangir K, et al.— Field efficacy of a new repellent, KBR 3023 against *Aedes albopictus* and *Culex quiquefasciatus* in a tropical environment. *J Vector Ecology*, 1998, **23**, 62-68.
9. Clarke SE, Bogh C, et al.— Do untreated bednets protect against malaria ? *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2001, **95**, 457-462.
10. Croft A.— Extracts from clinical evidence. Malaria: prevention in travellers. *BMJ*, 2000, **321**, 154-160.
11. Payne D.— Did medication salt hasten the spread of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* ? *Parasitol Today*, 1988, **4**, 112-15.
12. Su X, Kirkman LA, et al.— Complex polymorphisms in a ~330 kDa protein are linked to chloroquine-resistant *P. falciparum* in South-east Asia and Africa. *Cell*, 1997, **91**, 593-603.
13. Pukrittakakamee S, Supanaranond, et al.— Quinine in severe falciparum malaria : evidence of declining efficacy in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1994, **88**, 324-327.
14. Nosten F, van Vugt M.— Malaria : still no vaccine and very few drugs. *Curr Opin Infect Dis*, 1996, **9**, 429-434.
15. Whitby M.— Drug resistant *Plasmodium vivax* malaria. *J Antimicrob Chemother*, 1997, **40**, 749-752.
16. International travel and health.— *Vaccination requirements and health advice : situation as on 1 January 2000*. Geneva. WHO 2000.
17. International travel and health.— *Vaccination requirements and health advice*. Geneva. WHO 2002.
18. Lobel HO, Kozarsky PE.— Update on prevention of malaria for travellers. *JAMA*, 1997, **278**, 1767-1771.
19. Croft A, Garner P.— Mefloquine to prevent malaria: a systematic review of trials. *BMJ*, 1997, **315**, 1412-1416.
20. Shanks GD, Kremsner PG, et al.— Atovaquone and proguanil hydrochloride for prophylaxis of malaria. *J Travel Med*, 1999, **6** (Suppl 1), S21-S27.
21. Overbosch D, Schilthuis H, et al.— *Malarone versus mefloquine for malaria prophylaxis in non-immune travellers*. Oxford 2000 : New challenges in tropical medicine and parasitology, September 18-22.
22. Hogg B, Clarke PD, et al.— Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in non-immune travellers : a randomised, double-blind study. *Lancet*, 2000, **356**, 1888-1894.
23. Shapiro TA, Ranasinha CD, et al.— Prophylactic activity of atovaquone against *Plasmodium falciparum* in humans. *Am J Trop Med Hyg*, 1999, **60**, 831-836.
24. Shanks GD, Gordon DM, et al.— Efficacy and safety of atovaquone/proguanil as suppressive prophylaxis for *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin Infect Dis*, 1998, **27**, 494-499.
25. Looareesuwan S, Chulay JD, et al.— Malarone® (atovaquone and proguanil hydrochloride) : a review of its clinical development for treatment of malaria. *Am J Trop Med Hyg*, 1999, **60**, 533-541.
26. Kain KC, Keystone JS.— Malaria in travellers: epidemiology, disease, and prevention. *Infect Dis Clin North Am*, 1998, **12**, 267-284.
27. Baird JK, Hoffman SL.— Prevention of malaria in travellers. *Med Clin North Am*, 1999, **83**, 923-944.
28. Vanhauwere B, Maradit H, et al.— Post-marketing surveillance of prophylactic mefloquine (Lariam) use in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg*, 1998, **58**, 17-21.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr P. Léonard, Département de Médecine interne, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.