

Les missions opérationnelles en zone d'endémie : une occasion unique pour améliorer la lutte contre le paludisme dans les armées.

L'exemple de la Côte d'Ivoire.

Migliani R¹, Ollivier L², Pagès F², Verret C¹, Pradines B², Orlandi-Pradines E²,
Pommier de Santi V², Texier G², Haus-Cheymol R¹, Fusaï T², Deparis X², Rogier C²
1/École du Val-de-Grâce, Paris 2/ Institut de médecine tropicale du service de santé des armées, Marseille

Introduction

Les opérations extérieures sont des engagements avec projection de troupes hors du territoire national, sur un théâtre de crise et ayant pour objectif de contribuer à la gestion de crise [1]. Depuis le début des années 2000, la participation des armées françaises à des opérations a nettement augmenté, qu'il s'agisse d'opérations de soutien de la paix et d'opérations de sécurité dans le cadre de décisions nationale ou européenne, de l'organisation du traité de l'atlantique nord ou de l'organisation des nations unies. Ces déploiements exposent nos forces, qui vivent dans des conditions d'hygiène précaire et de forte promiscuité, à de nombreux risques épidémiologiques de mieux en mieux évalués grâce à un système de veille sanitaire de défense [2]. La prévention de ces risques nécessite une mise en condition des troupes avant la projection qui s'appuie notamment sur des séances d'éducation sanitaire [3]. Pendant la phase d'engagement, le contrôle et la prévention des affections transmissibles sont tributaires de la bonne application des mesures d'hygiène en campagne, d'assainissement et de protection anti-vectorielle et du maintien dans le temps de ces mesures d'autant que nombre de ces opérations se sédentarisent [4]. C'est ainsi qu'en 2007, des forces militaires françaises, représentant plus de 15000 personnes des quatre armées, étaient engagées dans une dizaine de pays, dont 6500 dans des pays d'endémie palustre.

Des militaires français sont présents sur le territoire ivoirien, dans la capitale du pays, au sein du 43^{ème} bataillon d'infanterie de marine (BIMa), depuis l'indépendance. Fin septembre 2002, suite à des troubles politiques, débutait l'opération militaire française baptisée Licorne. En Côte d'Ivoire, le paludisme représente un risque sanitaire majeur. Pratiquement tous les faciès épidémiologiques sont décrits dans le pays : un paludisme urbain à Abidjan et Bouaké, un paludisme lagunaire le long de la côte, un paludisme de zone forestière dans tout le Sud, un paludisme de savane humide arborée au centre, en particulier dans la région de Bouaké et un paludisme de savane sahélienne dans le Nord [5]. Les trois vecteurs majeurs du paludisme en Afrique (*Anopheles gambiae*, *An. Nili* et *An. Funestus*) assurent la transmission dans les différentes zones du pays, isolément, concomitamment ou en se succédant au cours des saisons [6]. En 2005, la prévalence des souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la chloroquine et au proguanil ayant augmenté, la Côte d'Ivoire a été classée en zone 3 [7]. Pour se préserver du paludisme, les militaires français disposent depuis les années 1990 de moyens

de protection anti-vectorielle : tenues pré-imprégnées d'insecticide, répulsifs cutanés, bombes d'insecticide, moustiquaires imprégnées, pulvérisateurs d'insecticides et larvicides [8]. Une prophylaxie médicamenteuse complète ces mesures [9]. Avant 2001, la prophylaxie préconisée était l'association chloroquine-proguanil. De 2001 à octobre 2002, deux schémas étaient utilisés : l'association chloroquine-proguanil pour les militaires en séjour de longue durée de 2 ans et la méfloquine pour les militaires en mission de courte durée de 4 mois. A partir de fin octobre 2002, la prophylaxie a été standardisée avec utilisation pour tous les militaires du monohydrate de doxycycline. Quelque soit la prophylaxie, elle devait être poursuivie 4 semaines au retour.

Notre analyse concerne le paludisme observé en Côte d'Ivoire et au retour, chez les militaires français de janvier 1998 à décembre 2007. Durant cette décennie, les 5 dernières années se sont déroulées en situation opérationnelle avec une évolution régulière de la répartition des forces sur le terrain (figure 1). Cette synthèse a pour objectifs de dégager des éléments de réflexion et de présenter les principaux travaux de recherche développés au cours de cette opération pour améliorer la lutte contre cette maladie dans les armées.

Surveillance épidémiologique du paludisme dans les armées

Depuis 1987, cette surveillance repose sur les médecins d'unité qui ont l'obligation de déclarer chaque lundi par message les cas de paludisme survenus, la semaine précédente, parmi les militaires de leurs unités quelque soit l'origine de la prise en charge, structure militaire ou civile, hospitalière ou non [10]. Les cas de paludisme répondent à une définition standardisée : « toute manifestation pathologique avec présence de *Plasmodium* sur frottis sanguin ou goutte épaisse ou QBC® positif ou test de diagnostic rapide (TDR) positif ». Les TDR ont été pris en compte dans la définition d'un cas à partir de 2002. Deux tests immunochromatographiques ont été utilisés l'un mettant en évidence l'antigène HRP-II (NOW malaria test, Binax) depuis 2002 et l'autre mettant en évidence la lactate déshydrogénase plasmodiale (pLDH) (Core Malaria Pv/Pf) à partir de 2004 [11].

Pour chaque cas, une fiche anonyme complète la déclaration par message, indiquant les caractéristiques du malade, le lieu de survenue, les modalités et la qualité de la chimioprophylaxie, le tableau clinique, le diagnostic parasitaire, les modalités de prise en charge, l'évolution, l'indisponibilité et les modalités de protection anti-vectorielle individuelle. Trois tableaux cliniques sont déclarés par les médecins : l'accès simple sans aucun signe de gravité clinique ou biologique, l'accès grave avec au moins un critère de gravité (classification OMS) et la forme atypique qui n'entre pas dans l'une de ces deux définitions. Des enquêtes de terrain complètent si besoin les informations fournies par le système de déclaration.

Les informations des fiches de déclaration ont été saisies dans une base de données. Les effectifs annuels moyens ont été obtenus grâce aux messages hebdomadaires. Une analyse descriptive a été

réalisée pour dégager le profil du paludisme en rapport avec un séjour en Côte d'Ivoire. La recherche des accès de reviviscence à *Plasmodium ovale* a été faite à partir de la date de naissance, du sexe, de l'armée d'appartenance et de l'unité des cas. Pour les analyses statistiques, les tests du chi deux, de comparaisons de moyennes et de tendance ont été utilisés. Le seuil de signification des tests a été fixé à 5%.

Pour expliquer l'inobservance de la chimioprophylaxie chez les malades et l'indisponibilité d'au moins 7 jours, deux modélisations ont été réalisées par une méthode pas à pas descendante à l'aide d'une régression logistique. Pour l'étude de l'inobservance, les sujets ayant présenté un accès palustre au delà de 4 semaines après le retour ont été exclus. Les variables explicatives ont été sélectionnées pour entrer dans les modèles avec un degré de signification inférieur à 25 %. Les interactions d'ordre 2 ont été testées et l'adéquation des modèles a été mesurée à l'aide du test d'Hosmer et Lemeshow. Des interactions avec la notion de séjour avant ou depuis le début de l'opération Licorne ont conduit à réaliser, pour les deux modélisations, une analyse stratifiée sur cette variable. Les analyses ont été réalisées avec les logiciels Epi-Info 6.04cfr et Stata 9 (StataCorp, College Station, TX, USA).

Surveillance de la chimiosensibilité des souches de *Plasmodium falciparum*

A partir de 2003, des prélèvements de sang veineux devaient être réalisés chez les militaires pris en charge pour paludisme à *P. falciparum*, puis acheminés à +4°C en moins de 24 heures au Centre national de référence sud à Marseille. Ce délai d'acheminement était souvent difficile à respecter. Les méthodes utilisées pour l'analyse des souches parasitaires étaient standardisées et la résistance *in vitro* vis à vis de plusieurs antipaludiques a été estimée par rapport aux valeurs seuils [12-13].

Résultats de la surveillance du paludisme en Côte d'Ivoire

De janvier 1998 à décembre 2007, 2581 cas de paludisme ont été déclarés, dont 1435 (55,6%) sont survenus en Côte d'Ivoire et 1146 (44,4%) au retour. Le tableau 1 montre l'importance du paludisme lié à un séjour en Côte d'Ivoire par rapport à l'ensemble des cas déclarés dans les armées, l'évolution des taux d'incidence annuels des accès de paludisme pour 1000 personnes.année en Côte d'Ivoire et au retour ainsi qu'à titre de comparaison l'évolution des taux d'incidence pour les autres pays et territoires où étaient présents des militaires français. On constate une diminution du taux d'incidence en Côte d'Ivoire de 1998 à 2001 (test de tendance, $p < 10^{-5}$), une augmentation entre 2001 et 2002 ($p < 10^{-6}$), une diminution entre 2002 et 2005 ($p < 10^{-5}$), un taux stable entre 2005 et 2006 ($p = 0,89$) et une diminution entre 2006 et 2007 ($p < 10^{-6}$). Les tendances sont identiques pour le taux au retour, excepté pour l'augmentation qui s'est produite entre 2002 et 2003. Le taux d'incidence au retour a été significativement supérieur au taux déclaré en Côte d'Ivoire à partir de 2005 ($p < 10^{-5}$). Parmi les cas au

retour, la majorité est survenue en métropole (1118 cas soit 97,6%), 22 sont survenus dans des pays ou des territoires exempts de paludisme (Bosnie-Kosovo 14 cas, Nouvelle-Calédonie 4 cas, Antilles 3 cas et La Réunion 1 cas), 5 à Djibouti et un en Afghanistan. La figure 2 montre la répartition mensuelle des cas cumulés sur la période. On observe des fluctuations saisonnières en Côte d'Ivoire et des recrudescences dans le mois suivant chacun des retours, en mars, juin-juillet et octobre-novembre pour les militaires en missions de courte durée.

La majorité des cas était de sexe masculin (97,7 %) et appartenait à l'armée de Terre (97,7 %) avec un âge moyen des cas de 27,4 ans et un âge médian de 26 ans (extrêmes 19-55 ans). Sur la période, les âges moyens variaient selon les années sans tendance significative (extrêmes 26,2 ans en 1998 et 28,8 ans en 2006). L'âge moyen variait selon l'armée d'appartenance ($p < 10^{-6}$). Les gendarmes ayant présenté un paludisme étaient plus âgés (âge moyen 35,3 ans), ceci étant lié à une structure d'âge plus élevée par rapport aux autres armées.

Les accès simples représentaient 92,9 % (2398 cas), les formes atypiques 2,7 % et les formes graves 2,0 % (63 cas sans précision). La fréquence des formes graves fluctuait selon les années entre 0 % et 4,9 %, sans tendance significative. Elles étaient plus fréquentes au retour (3,6 %) qu'en Côte d'Ivoire (0,7 %) ($p < 10^{-6}$). Deux décès liés à *P. falciparum* sont survenus en métropole lors de la permission du retour chez deux jeunes engagés de l'armée de terre, l'un âgé de 19 ans en 2001 et l'autre âgé de 24 ans en 2006.

Le tableau 2 présente la distribution des espèces plasmodiales identifiées et les délais de survenue au retour pour chaque espèce diagnostiquée isolément. *P. falciparum* était l'espèce la plus fréquente (77,8 %) et *P. ovale* la deuxième (8,7 %). Cette dernière était surtout diagnostiquée après le premier mois du retour (37,5 %). Le délai était différent selon l'espèce ($p < 10^{-6}$), plus court pour *P. falciparum* et plus long pour *P. ovale* dont les hypnozoïtes hépatiques sont responsables de reviviscences à distance de la contamination. Le taux d'incidence des accès de paludisme à *P. ovale* au retour de Côte d'Ivoire a augmenté significativement sur la période passant de 3,5 pour 1000 personnes.année en 1998 à 8,1 en 2007 (test de tendance, $p = 0,01$). Les 224 accès à *P. ovale* ont concerné 216 sujets : 210 d'entre eux ont présenté un seul accès déclaré à la surveillance, 5 sujets 2 accès et 1 sujet a présenté 4 accès. Pour ces accès multiples, tous sont survenus au retour.

Les résultats des mesures de sensibilité *in vitro* de 38 isolats de *P. falciparum*, qui ont pu être testés depuis 2003, sont présentés au tableau 3. Tous les isolats étaient sensibles à la luméfántrine, la dihydroartémisinine, à l'atovaquone et à la doxycycline. Un isolat présentait une baisse de sensibilité vis à vis de la quinine.

Près de la moitié des cas (1152 cas soit 44,6 %) a été prise en charge au niveau des postes de secours ou des infirmeries d'unité. Un traitement ambulatoire a été mis en œuvre pour 539 cas (20,9 %), 532

cas (20,6 %) ont été pris en charge dans une structure hospitalière civile et 311 cas (12,0 %) dans un hôpital militaire. Le mode de prise en charge n'était pas précisé pour 47 cas.

La quinine a été le médicament de première intention le plus prescrit dans 67,1 % des cas (1732 cas), l'halofantrine le deuxième dans 18,0 % (465 cas), puis la méfloquine dans 5,5 % (143 cas), la chloroquine dans 4,7 % (121 cas) et l'association atovaquone-proguanil dans 1,7% (43 cas). Jusqu'en 2001, l'halofantrine a été le plus prescrit. Chloroquine et atovaquone-proguanil étaient surtout prescrits pour les accès non compliqués à partir de 2005.

L'indisponibilité médiane liée à un accès était de 7 jours (extrêmes 0-180 jours). Depuis 1998, le paludisme a été à l'origine de 17060 journées d'indisponibilité, dont 53,1 % au retour. Seule la survenue de l'accès au retour était associée à une indisponibilité supérieure à une semaine, avant le déclenchement de l'opération Licorne, avec un risque près de 4 fois plus important par rapport à la survenue de l'accès lors du séjour en Côte d'Ivoire (Odds ratio ajusté [ORa] 3,97 [IC 95 % 2,56-6,18], $p < 0,001$). Depuis le début de l'opération, les facteurs associées à une indisponibilité supérieure à 7 jours étaient la modalité de prise en charge, la forme clinique et la chimioprophylaxie. Les militaires pris en charge en unité ou au poste de secours avaient un risque plus élevé d'être indisponibles plus d'une semaine (ORa 2,33 [IC 95 % 1,80-3,01], $p < 0,001$) ainsi que ceux qui étaient hospitalisés (ORa 3,58 [IC 95 % 2,73-4,68], $p < 0,001$) par rapport à ceux qui bénéficiaient d'une prise en charge ambulatoire. Les militaires qui présentaient une forme grave ou une forme atypique avaient un risque plus élevé d'être indisponibles plus d'une semaine (ORa 3,36 [1,82-6,19], $p < 0,001$) par rapport à ceux qui présentaient un accès simple. Enfin les militaires qui prenaient une chimioprophylaxie autre que la doxycycline avaient plus de risque d'être indisponibles plus d'une semaine en cas d'accès palustre (ORa 3,21 [1,27-8,15], $p = 0,01$).

Chez les malades dont l'accès était survenu lors du séjour et avant la fin des 4 semaines du retour, la fréquence de ceux déclarant avoir mal observé la chimioprophylaxie dans les 8 jours précédant l'accès a varié de 22,4 % en 1998 à 51,9 % en 2007 (test de tendance, $p < 10^{-9}$) et était plus élevée à partir de 2002. Les mauvais observants déclarés étaient significativement plus fréquents au retour (57,3 %) que lors du séjour (36,3 %) ($p < 10^{-9}$). Deux facteurs étaient associées à l'inobservance déclarée avant le déclenchement de l'opération Licorne, la survenue de l'accès palustre au retour (ORa 2,96 [IC 95 % 1,58-5,54], $p = 0,001$) par rapport à l'accès survenant en Côte d'Ivoire et le type de séjour, les militaires en séjour de longue durée étaient de plus mauvais observants (ORa 2,79 [IC 95 % 1,61-4,82], $p < 0,001$) que les militaires en mission de courte durée. Depuis le déclenchement de l'opération Licorne, l'inobservance déclarée était significativement plus élevée lors des accès au retour (ORa 2,19 [IC 95 % 1,74-2,77], $p < 0,001$) et chez les militaires malades en séjour de longue durée (ORa 4,04 [2,26-7,20], $p < 0,001$).

Deux moyens de protection anti-vectorielle n'ont pas été utilisés systématiquement par un nombre important de sujets ayant eu un paludisme : les répulsifs cutanés (toujours utilisés dans 21 % [156/756] des accès) et les aérosols d'insecticide (toujours utilisés dans 15 %). L'utilisation de la moustiquaire de lit imprégnée d'insecticide et de la tenue de combat pré-imprégnée d'insecticide n'était pas la règle pour l'ensemble des cas (toujours utilisés respectivement dans 67 % et 74 % des accès). Au total, seuls 54 malades ont déclaré avoir toujours utilisé ces quatre moyens de protection.

Commentaires, apport des recherches de terrain et déductions pour la prévention

L'importance du paludisme en Côte d'Ivoire

La situation en Côte d'Ivoire est intéressante pour illustrer la problématique du paludisme dans les armées, notamment parce qu'une part importante des accès de paludisme déclarés depuis très longtemps, pour ne pas dire toujours, est observée au cours et au décours d'un séjour ou d'une mission de courte durée dans ce pays. Cette part s'est particulièrement accrue depuis le début de l'opération Licorne en septembre 2002. Sur la période, la Côte d'Ivoire reste l'un des principaux pays à l'origine de cas de paludisme dans les armées françaises. Cependant, pour la première fois en 2007, un autre territoire d'endémie a été à l'origine d'un plus grand nombre d'accès, la Guyane française.

Une incidence du paludisme globalement en baisse sur 10 ans

Les taux d'incidence annuels des cas survenant en Côte d'Ivoire de 1998 à 2003, excepté en 2001, étaient les plus élevés de l'ensemble des armées. On observe toutefois depuis 1998 une baisse du taux d'incidence annuel. Cette tendance s'explique par les efforts de lutte dans les forces en Côte d'Ivoire et, à partir de 2005, par le regroupement géographique des forces dans quelques sites urbains, sans doute à l'origine d'une moindre exposition (figure 1). Le faible taux observé en 2001 s'expliquait par la prise de méfloquine en prophylaxie pour les personnels en mission de courte durée [14]. Les recrudescences de l'incidence annuelle en 2002 en Côte d'Ivoire et en 2003 au retour étaient liées à la mise en place de l'opération Licorne.

Plusieurs recrudescences ponctuelles en Côte d'Ivoire et au retour

Depuis septembre 2002, l'incidence en Côte d'Ivoire a connu plusieurs recrudescences ponctuelles. La première recrudescence est apparue trois semaines après le début de l'opération. Une enquête épidémiologique, réalisée du 15 au 24 octobre, a mis en évidence plusieurs facteurs favorisant qui sont utiles à rappeler [15-16]. Le premier de ces facteurs était la mauvaise observance de la chimioprophylaxie par 89 % des malades, avec des ruptures d'approvisionnement en antipaludiques dans certaines unités et trois régimes prophylactiques différents : l'association chloroquine-proguanil,

la méfloquine et la doxycycline. Les militaires pré-positionnés, dont beaucoup venaient d'arriver en Côte d'Ivoire et n'avaient sans doute pas pris la mesure de la différence de risque existant entre la capitale et la zone d'intervention, le « V Baoulé », où le niveau de transmission du paludisme était le plus élevé à ce moment de l'année, ont été parmi les plus touchés. Le premier mois, le taux d'incidence de 40,7 pour 1000. Un taux d'attaque très élevé (50 %) a même été observé dans une section (8 cas pour 16 hommes). Le deuxième facteur favorisant concernait la difficulté d'application des moyens individuels de protection anti-vectorielle. Dans l'ambiance de combat, de nombreux personnels n'ont pas pu dormir sous moustiquaire les premières nuits de la mission. Cette situation était aggravée parfois par des défauts de fourniture en moustiquaires. Les répulsifs ont été généralement peu utilisés, notamment en raison de désagréments à l'usage.

La seconde recrudescence a été observée en avril 2003 à la saison des pluies au niveau des forces déployées dans l'ouest du pays [17]. La dernière recrudescence est survenue à Abidjan, 3 semaines après les événements de Bouaké en novembre 2004 [16]. De même, une augmentation de l'incidence du paludisme a été observée dans le mois suivant chacun des retours des militaires en mission de courte durée. Jusqu'en 2002, cette augmentation survenait lors des retours des compagnies tournantes du 43^{ème} BIMA de Port-Bouët, ensuite lors de ceux des relèves de l'opération Licorne.

Avec le système de surveillance épidémiologique hebdomadaire, même s'il existe une procédure d'alerte immédiate pour certains événements épidémiques ou à potentiel épidémique, les signaux d'alerte, comme la recrudescence significative de l'incidence du paludisme, sont mis en évidence avec un certain délai, de l'ordre d'une semaine en général. Ce délai est parfois incompatible avec les besoins des combattants et du commandement et avec la rapidité nécessaire aux investigations de terrain. Pour essayer de palier cet inconvénient, un système pilote de surveillance en temps réel baptisé « Alerte et surveillance en temps réel » (ASTER) est en développement dans les armées [18-19].

Une gravité du paludisme plus fréquente au retour de Côte d'Ivoire

Les accès palustres déclarés ont été en majorité des accès non compliqués (93%). Des différences dans les critères d'appréciation de la gravité, cliniques pour les médecins sur le terrain et cliniques et biologiques dans les structures hospitalières, et dans les délais de recours aux soins, plus courts en zone d'endémie qu'au retour, expliquent sans doute la plus grande fréquence des formes graves déclarées au retour. Le décès de 2006 est survenu dans le mois du retour chez un jeune militaire n'ayant pas suivi la chimioprophylaxie par doxycycline, soulignant également l'importance d'une bonne observance au retour pour prévenir l'accès palustre. Cette même année, une forme grave avec séquelles psychomotrices définitives a été déclarée dans une autre unité ayant effectué un mandat en Côte d'Ivoire entre février et juin 2006 au niveau du GTIA1. Dans ce groupe tactique, l'incidence du paludisme fût élevée au sein des unités engagées lors du séjour (figure 1) et au retour. Là encore

l'accès est survenu dans le mois du retour chez un sujet de 29 ans n'ayant pas pris la chimioprophylaxie par doxycycline [20-21].

Si la presque totalité des cas a évolué favorablement, le paludisme a tout de même été à l'origine de la perte d'un nombre important de journées d'activité, plus de 17000 jours d'indisponibilité au total en 10 ans. Cette indisponibilité est plus importante au retour, en lien sans doute avec la plus grande fréquence des hospitalisations qui sont obligatoires en France, et plus importante dans les formes graves.

Deux espèces plasmodiales responsables de la majorité des cas en Côte d'Ivoire

Plasmodium falciparum a été l'espèce responsable du plus grand nombre d'accès, près de 80%, proche de ce qui est observé habituellement chez les voyageurs présentant un paludisme au retour de l'Afrique de l'Ouest [22]. La surveillance de la chimiosensibilité, particulièrement peu efficace avec moins de 3 % de prélèvements exploitables, a permis d'isoler une souche de *P. falciparum* présentant une baisse de sensibilité à la quinine, utilisée avec succès dans la prise en charge thérapeutique de deux tiers des accès déclarés. Les conditions de séjour des militaires ont sans doute été à l'origine de la fréquence particulière des accès dus à *P. ovale*. Une part importante des militaires depuis 2002 est en effet présente en zone rurale en Côte d'Ivoire (figure 1). La fréquence des cas de paludisme à *P. ovale* a été sous-évaluée en Côte d'Ivoire compte-tenu de la mauvaise sensibilité des tests de diagnostic rapide utilisés sur le terrain pour la détection de cette espèce plasmodiale [11]. *P. ovale* est à l'origine de reviviscences à distance du séjour, mis en évidence chez 6 sujets sur la période d'étude, et pose la question, comme *P. vivax*, de la prévention de ces reviviscences par le traitement systématique par la primaquine chez les sujets non porteurs d'un déficit en G6PD [23]. Dans la nouvelle circulaire définissant les modalités de lutte contre le paludisme dans les armées, qui sera diffusée en 2009, ces aspects sont pris en compte. La prise en charge thérapeutique s'appuiera dorénavant pour les accès non compliqués à *P. falciparum* sur l'association artéméter-luméfántrine ou sur l'association atovaquone-proguanil, la quinine n'étant plus indiquée qu'en deuxième intention. Par contre la quinine injectable restera le traitement de première intention devant une forme grave ou en cas de vomissements. La cure radicale par primaquine devrait devenir la règle dès le premier accès dû à *P. vivax* ou *P. ovale*.

P. vivax est une espèce absente en Côte d'Ivoire [6, 24]. Les cas déclarés dans cette série sont soit des erreurs de diagnostic soit des reviviscences dues à une contamination lors d'un séjour antérieur, notamment en Guyane où de nombreux militaires effectuent des missions.

Des problèmes d'observance de la chimioprophylaxie antipaludique

La surveillance épidémiologique montre une augmentation de l'inobservance déclarée par les sujets ayant eu un accès sur la période, plus élevée à partir de 2002 et plus importante au retour. Cette

inobservance était significativement plus importante d'une part chez les militaires en séjour de longue durée du 43^{ème} BIMa avec un risque multiplié par trois avant l'opération Licorne et par quatre depuis le début de l'opération, et d'autre part au retour depuis le début de l'opération avec un risque multiplié par deux.

La part attribuable à la mauvaise observance en cours de séjour dans la survenue des accès de paludisme, chez des malades évoluant dans le même environnement que des non malades témoins, avait été évaluée à 50 % lors de l'enquête de 2003 [Migliani, donnée non publiée]. Une autre enquête avec dosage de la doxycycline dans le sang, réalisée en 2006 dans l'unité à laquelle appartenait le sujet décédé, a permis d'estimer l'inobservance de la chimioprophylaxie trois semaines après le retour à 63,4% [25]. Plusieurs études réalisées au cours de l'opération Licorne ont eu pour objectifs d'évaluer la mauvaise observance de la chimioprophylaxie, d'identifier des facteurs qui lui étaient associés et de mettre en évidence d'autres facteurs liés au risque palustre. La première réalisée en 2004 a décrit le profil d'observance durant le séjour d'une unité de 116 militaires, souligné la période à risque qu'était la relève de fin de séjour et estimé l'importance de l'arrêt prématuré de la chimioprophylaxie au retour (51,5%). Parmi les facteurs associés à l'arrêt prématuré de la chimioprophylaxie au retour, un âge inférieur à 27 ans était plus à risque (risque relatif ajusté de 2,35 [IC 95 % 1,28-4,34]) [26]. La deuxième étude réalisée sur un échantillon de 1189 militaires en mission de 4 mois dans cinq pays d'Afrique, dont la Côte d'Ivoire, entre 2004 et 2006 a montré qu'un âge supérieur ou égal à 30 ans chez les militaires du rang, une mauvaise observance de la chimioprophylaxie et un séjour dans des zones à index de végétation élevé (*Normalized Difference Vegetation Index* [NDVI] $\geq 0,35$) augmentaient significativement le risque palustre [27]. Une dernière étude prolongeant cette recherche, réalisée sur 4531 sujets ayant effectué un séjour de 4 mois en Côte d'Ivoire entre septembre 2002 et décembre 2006, montrait également que le risque de paludisme était significativement associé à l'âge chez les militaires du rang, avec un risque augmentant avec l'âge [28]. Cette étude mettait en évidence la part jouée par l'environnement pour expliquer la survenue ou non du paludisme et suggérait que les données satellitaires et météorologiques caractérisant des environnements favorables (précipitations, température moyenne comprise entre 25 et 35°C) ou défavorables (sécheresse, milieu urbanisé) à la présence et la longévité des vecteurs pouvaient être des indicateurs du risque de paludisme chez les militaires en mission en zone d'endémie ou plus généralement chez les voyageurs.

Parmi les facteurs humains, l'âge est bien connu pour être un déterminant de l'observance des mesures prophylactiques [29]. Si la part des sujets jeunes présentant un accès palustre au cours et au décours d'un séjour ou d'une mission en Côte d'Ivoire est importante, ceci tient en partie à la forte proportion de jeunes engagés dans l'armée de terre, à l'origine de la presque totalité des cas de paludisme déclarés (97,7 %). Ces études préliminaires confirment que l'âge est bien associé à l'observance mais que cette association peut s'observer dans des sens différents : des sujets âgés non ou peu gradés non observants

durant le séjour et des sujets jeunes non observants au retour. Ces études quantitatives, préalables indispensables, permettent d'identifier des groupes de sujets à risque ou non, mais doivent être complétées par des approches qualitatives afin d'identifier et de comprendre les facteurs influençant la prise de risque ou l'attitude de protection pour mieux orienter la lutte.

La doxycycline est efficace pour prévenir le paludisme [30] et le monohydrate de doxycycline est mieux toléré que l'association chloroquine-proguanil [31]. Cependant, la demi-vie plasmatique de cette molécule est très courte, de 16 à 22 heures [32]. Certains accès palustres peuvent survenir lors d'oublis peu fréquents chez les sujets préalablement infectés [17]. Un essai clinique randomisé en double aveugle a été conduit en Côte d'Ivoire et au Gabon en 2005, chez 936 militaires de l'armée de terre, afin de comparer l'efficacité et la tolérance de l'association monohydrate de doxycycline-chloroquine (100 mg par jour pour chaque molécule) à celle du monohydrate de doxycycline seul (100 mg par jour) [33]. La chloroquine par sa demi-vie plasmatique plus longue, de l'ordre d'un mois, devait servir de relais lors d'oublis occasionnels ou de l'arrêt de la chimioprophylaxie au retour. Les résultats de l'essai ne montraient pas de bénéfice à utiliser l'association plutôt que la doxycycline seule, avec une efficacité, une observance et une tolérance non statistiquement différentes entre les deux schémas. Au moment de cet essai, le taux médian de résistance des souches de *P. falciparum* à la chloroquine était en Côte d'Ivoire de 16,4 %, variant selon les régions de 1,8 % à 43,1 %, sur 26 études réalisées entre 1997 et 2001, sans tendance à la baisse [34]. La surveillance de la chimiosensibilité des souches de *P. falciparum* de 2003 à 2007, même si elle ne concernait que 38 isolats, retrouvait une fréquence élevée de la résistance à la chloroquine (38 %). Ces éléments n'étaient pas en faveur d'une efficacité de la chloroquine combinée à la doxycycline.

Outre l'inconvénient de sa courte demi-vie, la doxycycline a favorisé la sélection de souches de *Staphylococcus aureus* résistantes chez des sujets porteurs à partir de 2003 [35]. Certaines des souches de *S. aureus* doxy-résistantes circulant dans les armées présentaient comme facteur de virulence, la leucocidine de Panton-Valentine, responsables chez des militaires prenant ou ayant pris une prophylaxie par doxycycline d'infections cutanées à type de furoncles et d'infections profondes. Ce fut le cas chez l'un d'entre eux au retour de l'opération Licorne en 2005, qui a présenté une ostéomyélite staphylococcique [36]. La diffusion collective de ces staphylocoques pathogènes s'expliquait par les conditions d'hygiène et la forte promiscuité des forces en opérations, ces infections cutanées étant très contagieuses [37].

Des insuffisances dans l'application et l'efficacité des mesures de protection anti-vectorielle

L'application des mesures de protection anti-vectorielle n'a pas été parfaite sur la période, en particulier l'utilisation des répulsifs et le port protecteur des vêtements. L'enquête réalisée en mai et juin 2003 avait permis d'estimer pour la première fois en opération l'importance du risque vectoriel

[17]. Deux évaluations entomologiques, réalisées au niveau des emplacements des forces françaises à la frontière sud avec le Libéria et à l'ouest de la Côte d'Ivoire (GTIA ouest et sud, figure 1), montraient que le vecteur principal du paludisme était, dans ces régions, *Anopheles gambiae*, vecteur majeur et efficace du paludisme en Côte d'Ivoire et en Afrique de l'ouest [6, 24]. Ce vecteur piquait dès la tombée de la nuit (18 heures) et jusqu'au lever du jour (6 heures), avec, au moment de l'enquête en début de saison des pluies, un nombre de piqûres par homme et par nuit allant de 25 à 34 piqûres selon le site et un taux d'infection de 2 à 3 piqûres infectées par semaine. Ce taux d'infection expliquait en partie les taux d'incidence plus élevés dans ces deux zones par rapport au reste du dispositif (figure 1). Une autre étude réalisée de février à juin 2004 dans l'ouest de la Côte d'Ivoire, au niveau de la zone d'implantation d'une unité élémentaire, montrait que les vecteurs du paludisme piquaient jusqu'à une heure après le lever du soleil et que le nombre de piqûres par homme et par nuit variait d'un facteur 10 entre deux sites distants de moins de 15 km (moins de 30 piqûres infectées dans une section à plus de 300 piqûres dans une autre section), démontrant l'hétérogénéité de l'exposition [38-39]. Cette étude suggérait également que les pulvérisations extérieures de K-Othrine ULV par appareil Fontan® , actuellement préconisées, avaient peu ou pas d'effets sur les densités anophéliennes. Ces différents taux de piqûres infectées dans les zones rurales du sud et de l'ouest étaient plus élevés que celui estimé en 2004, à la même période de l'année, en zone urbaine au niveau du camp du 43^{ème} BIMA à Port-Bouët, égal à 1,2 piqûres infectées par semaine pour le même vecteur. L'estimation de la fréquence des gènes *kdr* et *ace1* de résistance aux insecticides d'*An. gambiae* a également été réalisée. La fréquence de ces gènes était augmentée, égale respectivement à 0,70 et 0,15 [40].

Une étude, réalisée en Côte d'Ivoire en 2002-2003 chez des militaires participant à la phase d'engagement de l'opération Licorne, ayant pour objectif de mettre en évidence des marqueurs sérologiques d'exposition, a démontré que l'utilisation toutes les nuits des tenues de combat avec manches baissées et de la moustiquaire de lit pré-imprégnée d'insecticide étaient efficaces pour prévenir l'infection palustre (ORa respectivement égal à 0,34 [IC95% 0,12-0,93] et 0,40 [IC95% 0,21-0,75]) [41]. Afin de poursuivre l'étude des marqueurs d'exposition, une deuxième étude a été réalisée en 2004 sur un groupe de 88 militaires, dont certains participaient à l'opération Licorne. Cette étude montrait l'intérêt de la recherche des anticorps IgM et IgG dirigés contre les antigènes de la salive des anophèles vecteurs du paludisme et des *Aedes* vecteurs d'arboviroses comme marqueurs d'expositions vectorielles [42]. Ainsi l'opération Licorne a été particulièrement utile pour la réalisation de plusieurs études de terrain riches d'enseignements pour évaluer le risque vectoriel, l'efficacité des mesures anti-vectorielles et pour rechercher des marqueurs d'exposition.

L'intérêt de l'unité d'entomologie du service de santé des armées, créée en 2003, a ainsi été démontrée. Cette unité a pour principal objectif d'améliorer la protection anti-vectorielle des forces

déployées dans les zones d'endémie en adaptant la lutte aux vecteurs locaux et à leur niveau de sensibilité aux insecticides [43]. La mise à disposition des militaires de moyens de protection nouveaux, efficaces et adaptés à leurs différentes missions sur le terrain, comme des moustiquaires légères et à longue imprégnation ou des bâches imprégnées, vise cet objectif.

Quatre moments clés comme cibles de la lutte

Certains moments sont particulièrement à risque d'exposition ou de paludisme, en favorisant la moins bonne application des mesures de prévention notamment en opérations, et doivent être des cibles dans la lutte contre le paludisme.

Ces moments à risque sont les suivants :

- i) la phase d'engagement d'une opération avec recrudescence du paludisme après une période de « lune de miel » de 2 à 3 semaines [16],
- ii) les situations de crise en cours d'opération,
- iii) la période de la relève en fin de séjour,
- iv) et la période du retour.

La prévention du paludisme doit s'appuyer avant l'engagement sur l'évaluation des risques grâce en partie au dispositif de veille sanitaire et dans l'avenir sur l'analyse satellitaire de l'environnement, et lors du déploiement, par le renforcement du dispositif opérationnel, par une équipe composée d'un épidémiologiste médecin de santé publique et de spécialistes ou de techniciens en entomologie et en biologie, sous l'autorité du médecin chef de théâtre [16]. Les activités d'information et de préparation éducative sont des armes de choix pour améliorer activement la prévention du paludisme avant l'engagement et lors des autres moments à risque pendant et après la mission opérationnelle.

Des améliorations dans l'information et l'éducation des forces engagées

Toutes ces informations, qu'elles soient issues de la surveillance, des enquêtes ou des recherches de terrain, ont été utilisées pour la préparation des médecins et infirmiers lors des stages de formation à la lutte antipaludique organisés par l'Institut de médecine tropicale du service de santé des armées à Marseille et pour développer de nouveaux supports éducatifs. Des supports élaborés en 2004 et 2005, composés d'un dépliant d'information sur le paludisme et d'un jeu de quatre affiches (figure 3) [44], ont été évalués en 2006 sur un échantillon de 172 militaires en mission de courte durée au Gabon. Ils ont été jugés utiles pour l'information des militaires et incitatifs pour prévenir le paludisme (42 % des enquêtés) et ont permis d'augmenter le niveau global de connaissances. Par contre, les comportements de protection n'ont pas été améliorés en fin de séjour. Ces moyens, utiles pour aider les éducateurs des forces, qu'ils soient médecins, infirmiers ou cadres de contact, restent donc insuffisants pour modifier seuls les comportements à risque de paludisme dans les armées [45]. Ces supports ont été ensuite

diffusés à l'ensemble des unités dès 2006, pour aider à la préparation des unités engagées dans des zones d'endémie palustre.

Les messages abordés par ces supports insistent sur quatre attitudes essentielles :

- i) l'information préalable au départ sur le paludisme et sa prévention,
- ii) l'application pendant le séjour des mesures de lutte anti-vectorielle individuelle chaque nuit de la tombée du soleil au lever du jour,
- iii) la prise sans oubli de la chimioprophylaxie à partir du jour du départ, pendant tout le séjour et quatre semaines après le retour,
- iv) et la consultation rapide en cas de signes évocateurs d'un paludisme pendant le séjour et au retour, en insistant sur le caractère fondamental de la fièvre.

Un autre support d'information a été testé en juin 2006, l'envoi quotidien de SMS (*Short Message System*) durant les 28 jours après le retour pour rappeler la prise de la chimioprophylaxie. Une étude randomisée destinée à évaluer ce système de rappel et l'impact de ces rappels sur l'observance, a été réalisée sur une unité au retour d'un séjour en Côte d'Ivoire [46]. Les militaires recevant le SMS ont estimé le dispositif très utile et non pénible. Aucune différence n'a été mise en évidence quant à l'observance mesurée par pilulier électronique (type MEMs®) entre le groupe recevant le SMS et celui ne recevant pas le SMS quotidien. Un effet de dilution de l'intervention, les deux groupes étant restés en contact dans l'unité pendant le mois du retour, explique en partie cette absence de différence, même si l'observance à la fin des 28 jours était meilleure que celle évaluée en 2004 et 2006 [28, 30], avec un arrêt prématuré global de la chimioprophylaxie égal à 33,4 %. Des évaluations complémentaires sont nécessaires pour déterminer l'impact réel d'une telle mesure.

Conclusion

La surveillance épidémiologique permet de détecter les situations nécessitant une intervention urgente et de mesurer l'impact de la lutte. Elle apporte également des éléments pour aider à la recherche de moyens susceptibles d'améliorer la prévention des événements sanitaires sous surveillance. Ainsi, les données de surveillance et les différentes études sur le paludisme réalisées chez les militaires français en Côte d'Ivoire ont fourni au groupe de travail du projet « Armée, prophylaxie antipaludique et observance », réuni en 2008 dans le cadre du « Schéma directeur de lutte contre le paludisme », des informations très utiles pour l'élaboration d'un programme de recherche visant à améliorer l'observance. Des enquêtes sur les croyances, les comportements, les attitudes et les pratiques des militaires et des professionnels de santé sont notamment envisagées pour comprendre les déterminants de l'observance des mesures de prévention du paludisme dans les armées et proposer des interventions prophylactiques pertinentes et adaptées. D'ores et déjà, la bandelette dépistant les métabolites urinaires des antipaludiques, en cours de validation dans les armées, est un moyen de contrôle simple de

l'observance de la chimioprophylaxie qui pourra être mis à la disposition des médecins sur le terrain [47]. Dans le cadre de ce schéma directeur, mis en œuvre pour la période 2008-2016, d'autres priorités de recherche ont été fixées par l'État major des armées dans les domaines de l'évaluation du risque, du diagnostic, de la protection, de la prophylaxie et du traitement pour poursuivre le travail engagé sur le terrain, notamment à l'occasion de l'opération Licorne. Les différentes études sur le territoire ivoirien ont en effet permis de commencer à documenter les principales causes de l'incidence du paludisme dans les armées en opérations : les facteurs environnementaux qui exposent à la transmission, les facteurs humains déterminants de l'observance des mesures prophylactiques, la résistance parasitaire aux antipaludiques et la résistance des vecteurs aux insecticides.

Cette synthèse souligne l'intérêt du maintien d'une expertise en médecine tropicale dans le service de santé des armées, l'utilité d'une expertise en entomologie dont l'opération Licorne aura été le baptême du feu et l'importance pour la lutte contre le paludisme, et plus généralement contre les risques sanitaires en opérations, d'une approche multidisciplinaire associant plusieurs spécialistes : praticiens d'unité, praticiens hospitaliers, microbiologistes, épidémiologistes, entomologistes, sociologues, anthropologues et chercheurs ainsi qu'une implication des usagers militaires. C'est cette approche par l'union coordonnée des expertises, la participation de la communauté militaire et la recherche de la preuve de l'efficacité des moyens de prévention qui peut « faire reculer le paludisme » dans les armées.

Remerciements

Ces analyses, qui ont pour objectif de contribuer à l'amélioration de la lutte contre le paludisme dans les armées, ne pourraient pas être possibles sans le travail constant, minutieux et précieux de l'ensemble des médecins d'unités et hospitaliers, pivots de la surveillance épidémiologique, et des spécialistes de la chaîne de contrôle et de saisie des départements d'épidémiologie chaque année. Que tous les contributeurs passés et actuels soient ici remerciés.

Références

- [1] Pichard G. Les opérations extérieures. Centre d'études en sciences sociales de la défense (C2SD) 2004;1.
- [2] Boutin J-P., Ribière O., Van Cuyk H., Malosse D. Pour une veille sanitaire de défense. *Médecine et armées* 2004;32:366-372.
- [3] Migliani R, Ollivier L, Queyriaux B, Maréchal M, Michel R, Boutin JP. Evaluation des pratiques et des besoins en matière d'éducation pour la santé dans les armées en 2005. *Médecine et armées* 2008;35: 55-60.

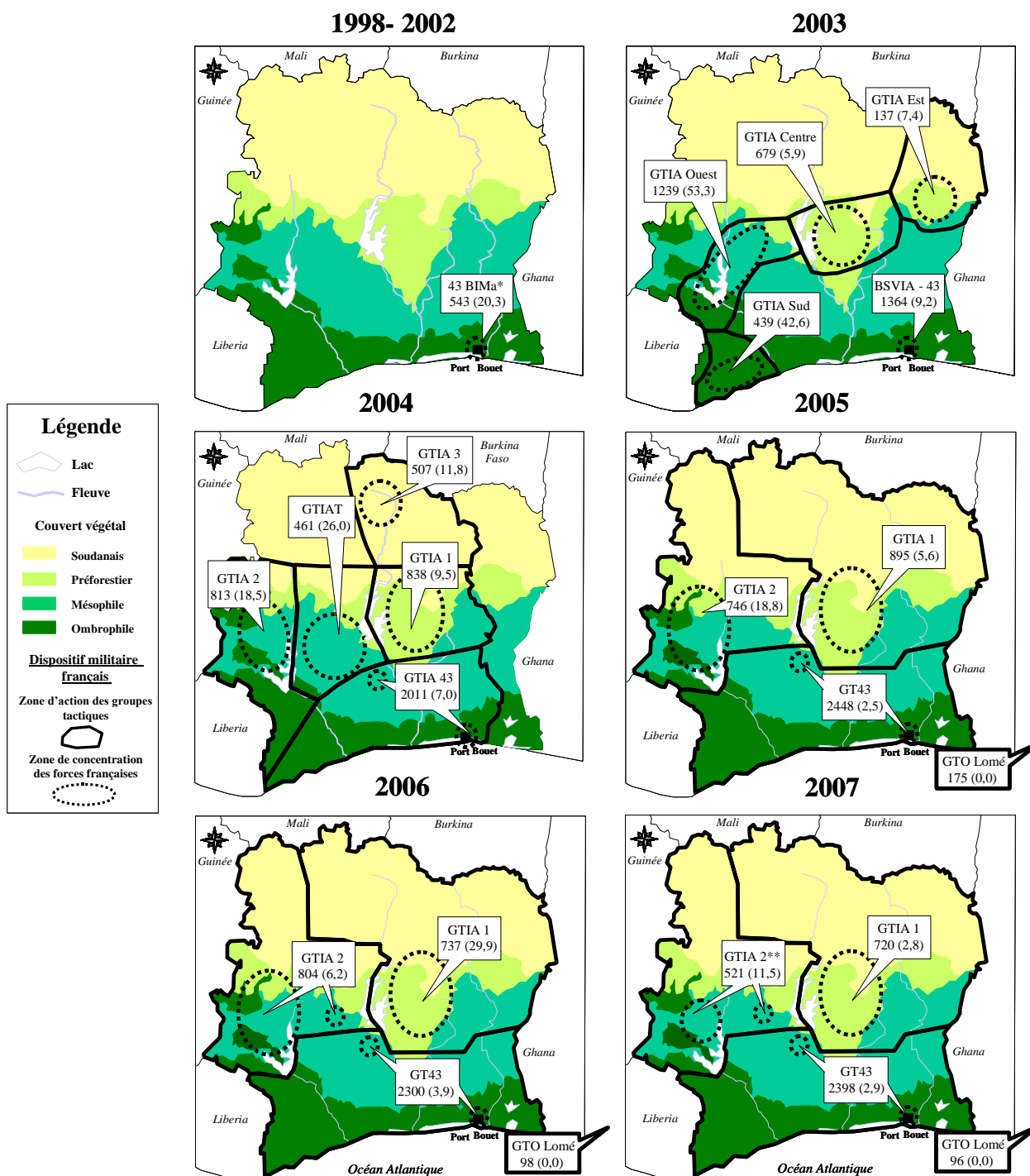
- [4] Tymen R, Godart P, Laurent G. Les grandes évolutions actuelles du soutien médical en opérations. *Médecine et armées* 2001;29:517-21.
- [5] Amat-Roze JL, Remy G. Paysage épidémiologique du paludisme dans l'espace ivoiro-voltaïque. *Med Trop* 1982;42:383-92.
- [6] Manguin S, Carnevale P, Mouchet J. Biodiversity of malaria in the world 2008. Ed. John Libbey eurotext, Paris. ISBN 9782742006168.
- [7] CNR, IMTSSA. Modifications des recommandations de prévention du paludisme suite à l'augmentation récente de la résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et au proguanil en Afrique : passage de sept pays, Sénégal, Gambie, Guinée Bissau, Guinée, Sierra Leone, Liberia et Côte d'Ivoire en zone 3. *BEH* 2005;14:56.
- [8] Deparis X, Boutin JP, Michel R, Galois-Guibal L, Meynard JB, Pagès F *et al.* La stratégie de lutte antipaludique dans les armées françaises. *Med Trop* 2001;61:87-90.
- [9] Baudon D, Michel R, Meynard JB, Keundjian A, Boutin JP. La chimioprophylaxie antipaludique dans les armées françaises : évolution de 1986 à 2001. *Med Trop* 2001;61:51-55.
- [10] Spiegel A, Haus R, Berger F, Meynard JB, Richard V, Cavallo JD *et al.* La surveillance épidémiologique des maladies transmissibles dans les armées. *Bull Soc Fr Microbiol* 2004;19:156-62.
- [11] De Pina JJ, Garnotel E, Hance P, Vedy S, Rogier C, Morillon M. Diagnostic du paludisme d'importation en France. *Med Mal Infect* 2007;37:710-15.
- [12] Briolant S, Baragatti M, Parola P, Simon F, Tall A, Sokhna C *et al.* Multinomial in vitro distribution model suitable for the distribution of *Plasmodium falciparum* chemosusceptibility to doxycycline. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:688-95.
- [13] Pradines B, Hovette P, Fusai TH, Atanda L, Baret E, Cheval P *et al.* Prevalence of *in vitro* resistance to eleven standard or new antimicrobial drugs among *Plasmodium falciparum* isolates from Pointe-Noire, Republic of Congo. *J Clin Microbiol* 2006;44:2404-8.
- [14] Spiegel A, Ollivier L, Galois-Guibal L, Michel R, Sbai Idrissy K, Boutin JP. Surveillance épidémiologique du paludisme dans les armées en 2001. Document 344/IMTSSA/MEDCO/2002.
- [15] Josse R. Rapport de mission sur les fièvres et le paludisme lors de l'opération Licorne en Côte d'Ivoire du 15 au 24 octobre. 2002.
- [16] Migliani R, Pages F, Josse R, Michel R, Pascal B, Baudon D. Epidémies de paludisme sur les théâtres d'opérations extérieures : causes et déduction pour la prévention. *Médecine et armées* 2004;32:293-9.
- [17] Migliani R, Josse R, Hovette P, Keundjian A, Pages F, Meynard JB *et al.* Le paludisme vu des tranchées : le cas de la Côte d'Ivoire en 2002-2003. *Med Trop* 2003;63:282-86.

- [18] Meynard JB, Chaudet H, Texier G, Queyriaux B, Deparis X, Boutin JP. Surveillance épidémiologique en temps réel dans les armées ; concepts, réalités et perspectives en France. *Rev Epidemiol Sante Publ* 2008;56:11-20.
- [19] Meynard JB, Chaudet H, Texier G, Dupuy B, Queyriaux B, Pellegrin L *et al.* Militaires français en opérations extérieures : avantages et limites de la surveillance en temps réel. *BEH* 2008;23-24:213-17.
- [20] Mayet A, Lacassagne D, Deparis X, Juzan N, Verret C, Romand O *et al.* Épidémie de paludisme au retour de République de Côte d'Ivoire dans une unité militaire française. XXIII^{es} Actualités du Pharo (CA-32). *Med trop* 2007;67:397.
- [21] Ollivier L, Romand O, Pommier de Santi V, Todesco A, Pagès F, Haus-Cheymol R *et al.* Surveillance épidémiologique du paludisme dans les armées françaises en 2006. *BEH thématique*;23-24:206-9.
- [22] Legros F, Vaugier I, , Arnaud A, El Mimouni B, Danis M et le réseau des correspondants du CNREPIA. Paludisme d'importation en France métropolitaine : données épidémiologiques 2001-2004. *BEH* 2006;32:235-36.
- [23] Oliver M, Simon F, de Monbrison F, Beavogui AH, Pradines B, Ragot C *et al.* Le nouvel âge de la primaquine contre le paludisme. *Med Mal Inf* 2008;38:169-79.
- [24] Mouchet J, Carnevale P, Coosemans M, Fontenille D, Ravaonjanahary C, Richard A *et al.* Typologie du paludisme en Afrique. *Sante* 1993;3:220-38.
- [25] Ollivier L, Michel R, Carlotti MP, Mahé P, Romand O, Todesco A *et al.* Chemoprophylaxis Compliance in a French Battalion after Returning from Malaria Endemic Area. *J Travel Med* 2008;15:355-57.
- [26] Ollivier L. Déterminants de l'observance de la chimioprophylaxie antipalustre chez les militaires français en opération en Afrique intertropicale. Mémoire de master de recherche en santé publique. ISPED : Bordeaux II, 2006.
- [27] Machault J, Orlandi-Pradiens E, Michel R, Pagès F, Texier G, Pradines B *et al.* Remote sensing and malaria risk for military personnel in Africa. *J Travel Med* 2008;15:216-20.
- [28] Texier G. Etude des déterminants environnementaux du paludisme chez des militaires français effectuant une mission de courte durée en Côte d'Ivoire. Master de recherche en santé publique. Paris XII, 2007.
- [29] Cobelens FG, Leentvaar-Kuijpers A. Compliance with malaria chemoprophylaxis and preventative measures against mosquito bites among Dutch travelers. *Trop Med Int Health* 1997;2:705-13.

- [30] Ohrt C, Richie TL, Widjaja H, Shanks GD, Fitriadi J, Fryauff DJ *et al.* Mefloquine compared with doxycycline for the prophylaxis of malaria in Indonesian soldiers. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:963-72.
- [31] Pagès F, Boutin JP, Meynard JB, Keundjian A, Ryfer S, Giurato L *et al.* Tolerability of doxycycline monohydrate salt vs chloroquine-proguanil in malaria chemoprophylaxis. *Trop Med Int Health* 2002;7:919-24.
- [32] Shmuklarsky MJ, Boudreau EF, Pang LW, Smith JI, Schneider I, Flekenstein L *et al.* Failure of doxycycline as a causal prophylactic agent against *Plasmodium falciparum* malaria in healthy nonimmune volunteers. *Ann Intern Med* 1994;50:790-95.
- [33] Michel R, Queyriaux B, Bardot S, Ollivier L, Haus-Cheymol R, Mayet A *et al.* Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'association doxycycline-chloroquine vs doxycycline en chimioprophylaxie du paludisme. Essai clinique « Doxychloro ». Rapport d'étude. Document 442/IMTSSA/DESP/2006.
- [34] World Health Organization. Susceptibility of *Plasmodium falciparum* to antimalarial drugs. Report on global monitoring 1996-2004. WHO/HTM/MAL/2005.1103.
- [35] Dubrous P, Haus-Cheymol R, Spiegel A, Migliani R, Koeck JL. Impact d'une mission de 4 mois en République de Côte d'Ivoire sur le portage nasal de *Staphylococcus aureus* chez des militaires français. XXIII^{es} Actualités du Pharo (CA-79). *Med trop* 2007;67:418.
- [36] Lesens O, Haus-Cheymol R, Dubrous P, Verret C, Spiegel A, Bonnet R *et al.* Methicillin-susceptible, doxycycline-resistant *Staphylococcus aureus*, Côte d'Ivoire. *EID* 2007;13:488-90.
- [37] Schleucher RD, Gaessler M, Knobloch J. Panton-Valentine-Leukocidin-Producing Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* as a cause for recurrent, contagious skin infections in young, healthy travelers returned from a tropical country: a new worldwide public health problem ? *J Travel Med* 2008;15:137-39.
- [38] Pagès F, Orlandi E, Girod R, Pons C, Rogier C. Anophèles contre Licorne : Exposition aux vecteurs du paludisme d'une unité parachutiste en Côte d'Ivoire. *Med Trop* 2004;64:260.
- [39] Rogier C, Pagès F, Girod R, Orlandi E, Meynard JB. Mesurer l'exposition des forces armées à la transmission du paludisme. *Médecine et armées* 2004;32:387-94.
- [40] Girod R, Orlandi-Pradines E, Rogier C, Pagès F. Malaria transmission and insecticide transmission of *Anopheles gambiae* (Diptera : Culicidae) in the French military camp of Port-Bouët, Abidjan (Côte d'Ivoire): implications for vector control. *J Med Entomol* 2006;43:1082-7.
- [41] Orlandi-Pradines E, Penhoat K, Durand C, Pons C, Bay C, Pradines B *et al.* Antibody responses to several malaria pre-erythrocytic antigens as a marker of malaria exposure among travelers. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74:979-85.

- [42] Orlandi-Pradines E, Almeras L, Denis de Senneville L, Barbe S, Remoué C, Villard C *et al.* Antibody response against saliva antigens of *Anopheles gambiae* and *Aedes aegypti* in travellers in tropical Africa. *Microbes and Infection* 2007;9:1454-62.
- [43] Pagès F, Girod R. Entomologie médicale dans les armées. Premiers résultats de l'unité d'entomologie médicale. *Med Trop* 2004;64:431-36.
- [44] Migliani R, Michel R, Ollivier L, Queyriaux B, Richard V, Martin P *et al.* De nouveaux outils de prévention du paludisme dans les armées. XXII^{es} Actualités du Pharo (CA-72). *Med trop* 2006;66:399.
- [45] Migliani R, Michel R, Gillet AM, Patain L. Affiches pour la prévention du paludisme dans les armées. Document 394/IMTSSA/DESP/2005.
- [46] Ollivier L, Pogant C, Romand O, Reymond B, Marimoutou C, Michel R *et al.* Rapport d'évaluation de l'envoi d'un SMS quotidien sur l'observance de la chimioprophylaxie antipalustre. Document 213/IMTSSA/DESP/USE/2008.
- [47] Fusai T, Eggelte TA, Pascual A, Bourdon S, Durand C, Martelloni M *et al.* Détection des molécules antipaludiques utilisées en chimioprophylaxie par immunocapture : un nouvel outil de terrain pour l'analyse de l'observance. XXIII^{es} Actualités du Pharo (CO-Y07). *Med trop* 2007;67:376.

Figure 1 : Evolution des effectifs, de la répartition géographique des forces armées françaises et des taux d'incidence (pour 1000) du paludisme en Côte d'Ivoire de 1998 à 2007 (déclaration par message pour les semaines 14 à 22 de chaque année)



GTIA : Groupe Tactique Inter-Armées, GTIAT : GTIA Temporaire, GTO : GT Opérationnel

GT43 : GT 43^{ème} BIMA, BSVIA : Base Soutien Vie Inter-Armées

* Effectifs moyens et (taux d'incidence moyen) de 1998 à 2002 puis pour chaque année

** Semaines 14 à 19 pour le GTIA2 en 2007

Figure 2 : Tendances mensuelles et saisonnalité de l'incidence du paludisme déclaré dans les armées en Côte d'Ivoire et au retour (données cumulées de 1998 à 2007)

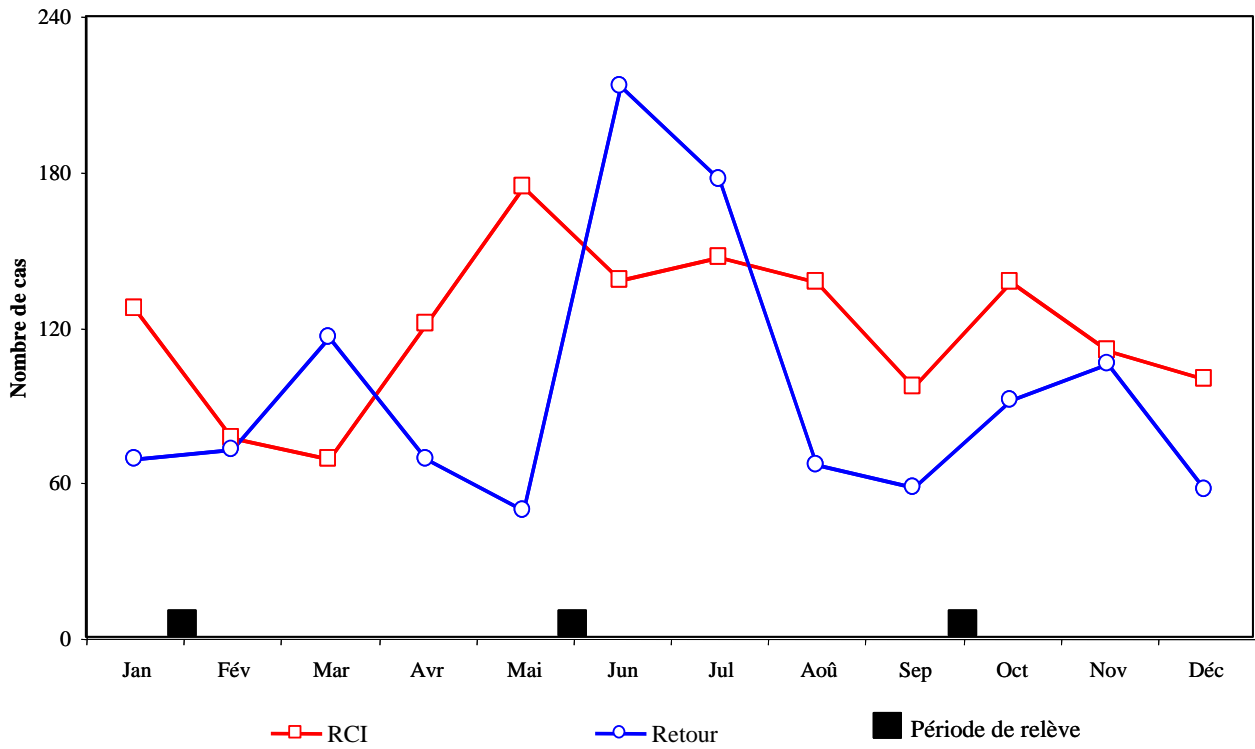
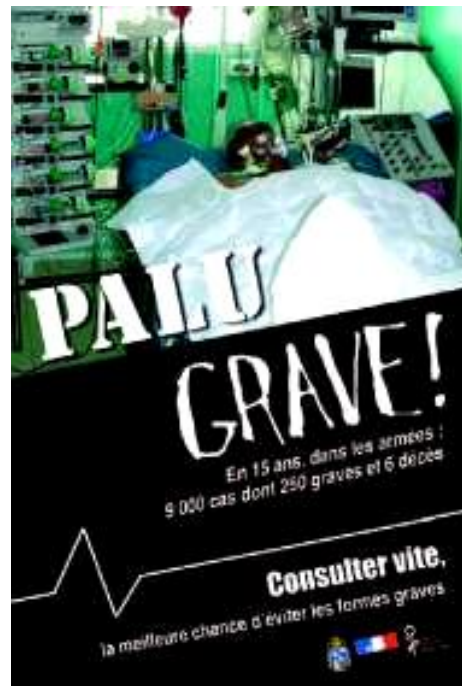


Figure 3 : Jeu de quatre affiches éducatives sur le paludisme développé pour les armées en 2006



**Tableau 1 : Importance du paludisme dans l'ensemble des armées et en Côte d'Ivoire
et taux moyen d'incidence annuel (TI) pour quelques pays de contamination de 1998 à 2007**

Année	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Ensemble des armées										
Incidence	562	528	361	194	222	824	764	598	558	318
Effectifs moyens	12350	11600	11378	10056	10377	15183	15928	16047	16360	16148
TI p. 1000 p.année	45,5	45,5	31,7	19,3	21,4	54,3	48,0	37,3	34,1	19,7
En Côte d'Ivoire*										
Incidence	221	177	138	41	111	610	527	316	323	117
(% par rapport à l'incidence de l'ensemble des armées)	(39,3)	(33,5)	(38,2)	(21,1)	(50,0)	(74,0)	(69,0)	(52,8)	(57,9)	(36,8)
Effectifs moyens	570	565	529	518	766	3858	4693	4322	3966	3191
TI p. 1000 p.année :										
Séjour et retour	387,7	313,3	260,9	79,2	144,9	158,2	112,3	73,1	81,4	36,7
Séjour	294,7	237,2	202,3	44,4	134,5	97,5	55,2	27,5	28,0	11,0
Retour	43,0	76,1	58,6	34,7	10,4	60,7	57,1	45,6	53,5	25,7
TI p. 1000 personnes.année des autres pays et territoires										
Cameroun*	263,0	119,0	26,3	15,9	62,5	46,9	18,5	39,2	0,0	20,0
République centrafricaine*	216,0	-	-	-	-	43,2	122,6	86,0	99,1	24,0
Gabon	160,0	200,0	124,2	92,9	34,9	29,7	69,8	23,4	19,1	19,0
Sénégal	24,1	27,3	18,2	17,2	8,7	8,7	6,1	11,5	11,5	3,0
Tchad*	21,3	9,2	5,9	3,1	4,3	17,1	8,1	11,4	9,0	3,0
Djibouti	2,6	2,3	1,5	0,4	0,7	0,0	0,0	0,7	0,0	0,3
Mayotte	5,0	3,3	0,0	3,1	3,1	0,0	6,0	1,3	1,3	0,0
Afghanistan*	-	-	-	-	-	0,0	7,2	1,5	1,0	2,0
Guyane	22,1	36,5	27,1	15,5	17,4	40,5	31,8	53,8	40,2	43,0

* Opérations extérieures (à partir de septembre 2002 en Côte d'Ivoire)

Tableau 2 : Distribution des espèces plasmodiales et des délais de survenue des cas de paludisme au retour d'un séjour en Côte d'Ivoire de 1998 à 2007

Espèces plasmodiales	<i>P. falciparum</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. vivax</i>	Mixtes	<i>Plasmodium sp</i>	Total
Moment de survenue de l'accès							
Côte d'Ivoire	1258	1	7	5	34	130	1435
(%)	(87,7)	(0,1)	(0,5)	(0,3)	(2,4)	(9,1)	(55,6)
≤4 semaines au retour (%)	531	3	4	4	12	20	573
	(92,7)	(0,5)	(0,7)	(0,7)	(2,1)	(3,4)	(22,2)
>4 semaines au retour (%)	190	51	196	43	22	21	523
	(36,3)	(9,8)	(37,5)	(8,2)	(4,2)	(4,0)	(20,3)
Délai au retour non précisé (%)	28	1	18	2	1	0	50
	(56,0)	(2,0)	(36,0)	(4,0)	(2,0)	(0,0)	(1,9)
Côte d'Ivoire et retour (%)	2007	56	224	54	69	171	2581
	(77,8)	(2,2)	(8,7)	(2,1)	(2,7)	(6,6)	(100,0)
Délai de survenue au retour (jours)							
Délai moyen	28,0	111,4	178,3	160,8	-	-	-
Délai médian	17	64	118	142	-	-	-
Extrêmes	<1-443	22-474	6-1101	<1-678	-	-	-

Tableau 3 : Sensibilité *in vitro* de *P. falciparum* – Isolats prélevés sur des cas de paludisme survenus dans les armées en Côte d’Ivoire ou au retour de 2003 à 2007

Antipaludiques	N*	CI ₅₀ min† (nM)	CI ₅₀ max (nM)	CI ₅₀ moyenne (nM)	IC à 95%‡ (nM)	% Résistance ou baisse sensibilité
Chloroquine	38	13	320	56	38-81	38%
Quinine	32	58	1045	258	222-348	3% (21%) ^a
Monodéséthylamodiaquine	18	8	161	21	14-35	5%
Méfloquine	28	3,2	57,2	14,7	10,7-21,6	31%
Halofantrine	14	0,25	8,4	1,5	0,8-2,7	7%
Luméfantrine	16	1,25	60	7,4	4,6-15,0	0%
Dihydroartémisinine	18	0,4	7,2	1	0,8-1,5	0%
Atovaquone	26	0,8	23	4,2	2,9-6,0	0%
Doxycycline**	33	5,8	26,9	12,9	10,8-15,5	0%
Cycloguanil	23	10	2434	84	38-184	21% (42%) ^b

*Nombre d’isolats analysés

† CI₅₀ : Concentration inhibitrice 50%

^aSensibilité intermédiaire entre 50 et 800 nM

** Résultats des CI50 pour la doxycycline en µM

‡ IC à 95% : Intervalle de confiance à 95%

^bSensibilité intermédiaire entre 50 et 500 nM