LA CHIMIOPROPHYLAXIE DU PALUDISME DANS LES ARMEES FRANCAISES ET ETRANGERES

J-P. BOUTIN, D. BAUDON

• *Travail du Service de Médecine des Collectivités (J-P B., Professeur Agrégé du SSA ; D.B. Professeur Agrégé du SSA, Chef de service), Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées, Marseille.*

• *Correspondance : J-P. BOUTIN, Service de Médecine des collectivités, IMTSSA, Le Pharo, BP 46 13998 Marseille armées • Fax : 04 91 52 26 07 • e-mail medco@gulliver.fr •*

Med. Trop. • 2000 • 60 • 51S-53S

Le paludisme a de tout temps accompagné les troupes en opérations, y compris dans des contrées tempérées, occasionnant des ravages bien supérieurs à ceux des blessures de guerre. C'est ainsi que Melville a pu dire que « l'histoire du paludisme pendant la guerre pourrait-être assimilée à l'histoire de la guerre elle-même ». Si les armées françaises ont une longue tradition d'intervention en zone impaludée, il n'en est pas de même dans toutes les armées, occidentales ou non, qui participent de plus en plus souvent depuis une quinzaine d'années à des opérations multinationales de maintien, de restauration ou de recherche de la paix. Dans ces opérations, chaque nation déploie, en fonction des effectifs qu'elle engage et en fonction de la place qu'elle prend dans la structure générale de l'opération, tout ou partie seulement de sa chaîne logistique santé. Un soldat malade ou blessé pourra très bien être pris en charge par une équipe médicale d'une autre nation que la sienne : dans ces conditions, il est essentiel pour tous les médecins projetés de connaître par avance les stratégies préventives vaccinales, chimioprophylactiques ou autres, utilisées par les autres armées, pour une prise en charge correcte des cas. En matière de prophylaxie du paludisme dans les armées nous aborderons dans ce flash d'actualité quatre questions : que sait-on des stratégies chimioprophylactiques adoptées par les différentes armées ? Quels sont les régimes chimioprophylactiques actuellement utilisés ? Quelles sont les avancées attendues dans un proche avenir ? Peut-on envisager une harmonisation des régimes chimioprophylactiques ?

QUE SAIT-ON DES STRATEGIES CHIMIOPROPHYLACTIQUES ADOPTEES DANS LES DIFFERENTES ARMEES ?

Nos forces sont de plus en plus souvent engagées au côté de troupes issues de pays n'appartenant ni à l'Union Européenne, ni à l'Organisation du Traité de l'Atlantique Nord (OTAN), ni même à des pays ayant signé un traité d'alliance bilatéral avec la France. Dans ces conditions, les médecins des armées doivent composer avec des situations ne correspondant ni au consensus obtenu en France en 1999 en matière de prophylaxie du paludisme (1), ni à la stratégie de prophylaxie utilisée dans nos armées. C'est pourquoi, depuis bientôt dix ans, plusieurs tentatives ont été initiées par notre service de santé des armées pour lancer une démarche coopérative, limitée dans un premier temps à nos voisins et à nos alliés les plus souvent projetés en zone impaludée. En 2000, cette démarche volontariste a pris un élan nouveau avec la tenue au printemps à l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées de deux évènements d'importance. Ce fut d'abord le 19 mai la réunion de la Société de Pathologie Exotique sur le thème de la «Situation et des Perspectives en Prophylaxie du Paludisme» avec une place toute particulière réservée à la chimioprophylaxie pour le militaire en opération. Au cours de cette journée, les témoignages d'experts de huit armées européennes, australienne et américaine ont été recueillis et débattus. En juin, le Pharo accueillait la réunion annuelle du groupe de travail sur la Médecine Préventive Militaire du Comité des chefs des Services de santé de l'OTAN (COMEDS) ; à cette occasion, il a été décidé de proposer d'inscrire pour la première fois le thème de la prophylaxie du paludisme à l'ordre du jour des travaux de ce groupe de travail. La conclusion principale que l'on peut tirer de ces deux réunions est que toutes les armées de l'OTAN disposent vis-à-vis du paludisme d'une stratégie de chimioprophylaxie, mais que les modalités de mise en œuvre de la prophylaxie diffèrent d'un pays à l'autre. Il faut par ailleurs constater qu'aucun travail de synthèse n'a été conduit concernant les stratégies adoptées par les armées africaines et arabes, pourtant de plus en plus souvent impliquées dans des opérations de maintien de la paix en Afrique, au Moyen-Orient et même dans les Balkans.

QUELS SONT LES REGIMES CHIMIOPROPHYLACTIQUES ACTUELLEMENT UTILISES ?

En se limitant donc aux armées de l'OTAN, on recense l'emploi de 5 molécules ou associations qui sont la chloroquine, la chloroquine associée au proguanil, la méfloquine, la doxycycline et la primaquine. Aucune harmonisation n'existe globalement pour l'emploi de ces 5 produits. Des divergences apparaissent dans les doses, dans les moments de début et de fin de l'application du régime et dans les zones d'utilisation des différentes molécules.

Quelques exemples illustrent ces variations dans les régimes employés :

- La chloroquine continue d'être utilisée par certaines armées dans les zones impaludées où les souches de Plasmodium falciparum circulantes sont sensibles à cette molécule. La dose hebdomadaire préconisée varie de 700 mg (100 mg/jour) à 300 mg en une prise unique. Certaines armées, comme celle des Etats-Unis, n'utilisent plus la chloroquine alors même que leurs autorités civiles continues à la prescrire pour les pays où *Plasmodium falciparum* est sensible à cette molécule.

- L'association chloroquine-proguanil est de moins en moins utilisée : abandonnée par le Royaume-Uni, elle n'est plus réservée qu'à des indications limitées pour les forces italiennes en cas de contre-indication ou d'intolérance à la méfloquine et à la doxycycline, tandis qu'au Portugal son emploi est limité à la Guinée-Bissau et aux les personnels navigants des forces aériennes. Elle se heurte à de gros problèmes de compliance, car ces pays ne disposent pas de spécialité associant les 2 molécules. La France reste la seule grande nation occidentale à utiliser ce régime pour ses armées en Afrique intertropicale dans des pays de la zone C de l'OMS où cette association n'est préconisée qu'en deuxième choix (2). Selon la classification proposée par le Conseil supérieur d'Hygiène publique de France (CSHP) (3), les pays africains sont répartis dans les groupes 2 (zones de chloroquinorésistance) ou 3 (zone de prévalence élevée de chloroquinorésistance ou multirésistance) : pour les pays du groupe 2, l'association reste recommandée par les autorités civiles de notre pays. La France est aussi le seul pays à avoir très précocément disposé d'une spécialité permettant une prise unique quotidienne de l'association, facilitant ainsi grandement la compliance au sein des troupes.

- La méfloquine est aujourd'hui la molécule la plus largement utilisée dans les armées alliées à titre de chimioprophylaxie. Si les Européens y ont recours pour tous les déploiements en zone C de l'OMS, les Etats-Unis l'utilisent en toutes circonstances de déploiement à risque palustre. Dans toutes ces armées, les risques d'effets secondaires neurologiques sont aujourd'hui considérés comme suffisamment rares pour permettre l'adoption de la méfloquine même au niveau collectif des unités de combats. Quelques pays comme le Portugal préfèrent écarter seulement les personnels navigants de ce régime. Au Royaume-Uni, une synthèse conduite selon les principes de l'*Evidence Based Medicine* a été réalisée et a conclu au maintien préférentiel du régime basé sur la méfloquine dans les armées britanniques. Les armées françaises se différencient par une conception très large des contre-indications à la méfloquine, englobant tous les emplois de sécurité (y compris les forces opérationnelles) et par la recherche d'une unicité de prescription au sein de toutes les unités élémentaires projetées. En conséquence, la méfloquine n'est réservée qu'à des personnels servant de façon isolée et effectuant des séjours inférieurs à 4 mois en zone impaludée. On observe aussi des différences dans la posologie selon les armées. Ainsi en Italie, au moins 3 prises hebdomadaires sont exigées avant le déploiement ; en cas de départ inopiné, une dose de charge de 750 mg est prescrite à raison d'un comprimé à 250 mg par jour pendant 3 jours une semaine avant le départ, suivie d'une dose hebdomadaire le jour du départ.

- La doxycycline constitue d'ores et déjà l'antipaludique de première ligne pour les forces australiennes dont les interventions et les exercices se déroulent principalement aux confins des Océans Indien et Pacifique, dans des zones de fortes multirésistances de Plasmodium falciparum, y compris à la méfloquine. La doxycycline est aussi l'antipaludique de réserve pour la chimioprophylaxie de plusieurs armées dont les armées américaines, en cas de déploiements en Extrême-Orient ou de contre-indication à la méfloquine. On notera une divergence fréquente entre les durées de prescription de retour qui varient de 14 jours pour les Australiens à 28 jours pour les autres armées utilisatrices. La majorité des armées reproche néanmoins à la doxycycline ses fréquents effets secondaires gastro-intestinaux qui ont pour effet de diminuer la compliance. Mais ces armées n'ont que l'expérience clinique de l'hyclate de doxycycline connu pour ce type d'effet indésirable. Seule l'armée française a conduit une recherche clinique sur la tolérance et l'efficacité clinique du monohydrate de doxycycline en comprimé multiparticulaire à délitement rapide à la dose quotidienne de 100 mg (4). Cette étude a montré la très bonne tolérance de cette nouvelle présentation de la doxycycline alors que des travaux antérieurs, confirmés ici, avaient déjà montré la meilleure efficacité de la doxycycline par rapport à l'association chloroquine-proguanil dans les forces françaises dans des pays d'Afrique centrale (5). Le Service de santé des armées va utiliser d'ici la fin de l'année 2000 un monohydrate de doxycycline en comprimé à délitement rapide comme chimioprophylaxie pour les forces françaises stationnées dans les pays du groupe 3 du CSPH, ainsi qu'en Côte d'Ivoire, pays du groupe 2.

- La primaquine est utilisée en cure radicale de retour par les armées américaines et australiennes à l'issue de séjours en zone d'endémie où *Plasmodium vivax* est l'espèce dominante, voire unique. Mais avec l'apparition de résistances de *Plasmodium vivax* à cette molécule, les doses prophylactiques ont dû être augmentées progressivement pour atteindre une dose de 22,5 mg divisée en trois prises quotidienne pendant 14 jours, ce qui entraîne une très mauvaise compliance avec, comme conséquence, de nombreuses rechutes ou recrudescences.

QUELLES SONT LES AVANCEES ATTENDUES DANS UN PROCHE AVENIR ?

L'atovaquone associée au proguanil a été proposée en chimioprophylaxie avec une efficacité certaine, mais les études disponibles portent sur des petits effectifs ; les doses absorbées pour un séjour de plusieurs mois sont importantes et le produit est disponible à un prix peu compatible avec l'entretien permanent de plusieurs dizaines de milliers d'hommes en zone impaludée. Cette association n'a donc pas été retenue comme régime de chimioprophylaxie par la conférence de consensus de 1999 (1, 6).

L'azithromycine utilisée seule en chimioprophylaxie n'a pas donné satisfaction en Asie du sud-est. Des études complémentaires doivent être conduites pour son emploi dans cette indication en association avec d'autres antipaludiques

comme la chloroquine et les analogues de la primaquine avec lesquels il semble exister une synergie d'après des premiers résultats obtenus *in vitro*.

La tafénoquine est en l'an 2000 le meilleur espoir d'une nouvelle chimioprophylaxie antipaludique répondant aux attentes des armées évoluant au sein de l'OTAN. Il s'agit d'un analogue de la primaquine à demi-vie longue, supérieure à 14 jours, ayant démontré une efficacité sur *Plasmodium falciparum* comme sur *Plasmodium vivax,* en traitement comme en prophylaxie. Plusieurs études cliniques réalisées en Afrique, en Asie du sud-est et en Australie, dans des populations civiles et militaires, sont maintenant disponibles et publiées (7). Le principe général de la chimioprophylaxie par la tafénoquine comporte une dose de charge de 100 à 300 mg par jour pendant 3 jours, suivie ou non d'une prise périodique très espacée. Les premières études montrent une efficacité avérée pendant au moins un mois après le traitement initial de trois jours (2 mois dans une étude faite dans l'armée Thaï en coopération avec les armées américaines et australiennes) ; on peut donc envisager une dose de charge unique pour les déploiements n'excédant pas une durée mensuelle et peut être même une dose mensuelle pour les séjours prolongés. Cependant, pour ces séjours plus longs, des études restent à faire pour définir la périodicité optimale de la prise (hebdomadaire, bimensuelle ou mensuelle). Le principal problème actuel dans les recherches liées à la tafénoquine est celui des effets indésirables et des contre-indications. Il s'agit essentiellement de l'apparition d'une méthémoglobinémie chez la plupart des sujets en début de prise de tafénoquine et d'une hémolyse grave chez les sujets déficients en glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD). Le Service de santé des armées français participe en collaboration avec le *Walter Reed Army Institute of Research* (WRAIR) à des études cliniques sur la tafénoquine dont le dossier d'agrément auprès de l'agence américaine du médicament *(Food and Drug Administration)* sera déposé fin 2000.

PEUT-ON ENVISAGER UNE HARMONISATION DES REGIMES CHIMIOPROPHYLACTIQUES ?

Le constat qui vient d'être dressé laisse peu de place pour envisager une uniformisation des stratégies, ne serait-ce qu'au sein de l'OTAN. Trop d'habitudes parfois anciennes sont maintenant ancrées dans les usages des différents services de santé et sont justifiées dans les esprits des experts de chaque pays pour espérer aboutir rapidement à une harmonisation avec les molécules actuellement employées. Lorsque la mise à disposition d'une nouvelle molécule efficace et non contestée sera effective, il conviendra de réunir au plus vite une commission scientifique ad hoc pour éviter les errements actuels. En attendant que peut-on espérer ? Le groupe de travail sur la Médecine Préventive Militaire du COMEDS de l'OTAN a pour mission de préparer, dans son domaine de compétence, des agréments acceptables par tous les alliés et de rédiger des publications médicales faisant la synthèse des pratiques validées dans chaque armée. Il n'avait jusqu'alors jamais été envisagé de rechercher un agrément sur la prophylaxie du paludisme puisque les opérations conduites par l'Alliance étaient planifiées en dehors des principales zones d'endémie palustre, alors qu'il existe déjà un agrément sur la lutte antivectorielle, laquelle ne se limite pas au champ de la lutte contre le paludisme. L'évolution récente des engagements et des menaces conduit à reconsidérer ce postulat. C'est pourquoi le groupe de travail a proposé à ses autorités de tutelle d'être chargé de la recherche d'un agrément : celui-ci pourra, à défaut d'harmoniser les pratiques, recenser les stratégies actuellement en vigueur et en diffuser le contenu auprès de tous les services de santé afin que, lors des déploiements alliés en zone d'endémie palustre, les médecins chargés du soutien sanitaire d'une force multinationale sachent toujours à quel régime prophylactique sont soumis les soldats étrangers à leur nation dont ils ont la charge. Ainsi, avant d'obtenir une harmonisation, il convient dans un premier temps de rechercher une simple coordination, première étape d'une coopération débutante en matière de lutte contre le paludisme dans les armées alliées.

REFERENCES

1 - ANONYME - Douzième Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). *Med. Mal. Inf.* 1999 ; **29** : 373-374.

2 - OMS - Vaccinations exigées et conseils d'hygiène. Voyages internationaux et santé Organisation Mondiale de la Santé ed., Genève, 1999, pp 71-90.

3 - ANONYME - Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2000 ; *BEH* 2000 ; **25** : 105-109.

4 - BOUTIN J-P., BAUDON D., PAGES F. et Coll. - Determination of the tolerance and the effectiveness of a new doxycycline-salt in malaria chemoprophylaxis compared with chloroquine-proguanil association. In «6th Conference of the International Society of Travel Medicine». Montréal, Canada, 6-10 juin 1999.

5 - BAUDON D., MARTET G., PASCAL B. et Coll. - Efficacy of a daily antimalarial chemoprophylaxis in tropical Africa using either doxycycline or chloroquine-proguanil : a study conducted in 1996 in the French Army. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1999 ; **93** : 302.

6 - BAUDON D. - Place des nouvelles chimioprophylaxies antipalustres : la doxycycline et l'atovaquone-proguanil. *Med. Mal. Inf.* 1999 ; **29** : 413-424.

7 - BRUECKNER R.P., LASSETER K.C., LIN E.T. et Coll. - First-time-in-humans safety and pharmacocinetics of WR 238605, a new antimalarial. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998 ; **58** : 645-649.