Le paludisme : toujours d'actualité dans les armées françaises

G. Velut[a], A. Dia[a], S. Briolant[b,c], E. Javelle[d], V. Pommier de Santi[a], F. Berger[a], H. Savini[d], F. Simon[d,e], R. Michel[a,e], B. Pradines[b,c,f]

a Centre d'épidémiologie et de santé publique des armées, GSBdD Marseille Aubagne, BP – 13568 Marseille Cedex 02.
b Unité Parasitologie et entomologie, Institut de recherche biomédicale des armées, GSBdD Marseille Aubagne – 13013 Marseille.
c Aix Marseille Université, Unité de recherche sur les maladies infectieuses et tropicales émergentes, UM 63, CNRS 7278, IRD 198, Inserm 1095 – 13000 Marseille.
d Service de maladies infectieuses et tropicales, Hôpital d'instruction des armées Laveran, BP 60149 – 13384 Marseille Cedex 13.
e École du Val-de-Grâce, 1 place Alphonse Laveran – 75230 Paris Cedex 05.
f Centre national de référence du paludisme – 13013 Marseille.

Résumé

Le paludisme reste d'actualité pour les forces françaises. Sur la période de 2000 à 2015, 6 468 cas de paludisme ont été déclarés dans les armées, dont 62,4 % en zone d'endémie et 37,6 % en zone d'importation. Au total, 136 formes graves à *P. falciparum* sont survenues, dont 8 décès. Les principales zones de provenance des cas de paludisme étaient l'Afrique de l'Ouest et Centrale et la Guyane. L'évolution de l'incidence était marquée par l'ouverture de l'opération « Licorne » en République de Côte d'Ivoire fin 2002, puis de l'opération « Harpie » en Guyane début 2008, et enfin l'opération « Sangaris » en République de Centre Afrique fin 2013. Les principaux facteurs favorisants du paludisme étaient l'exposition élevée et le défaut d'observance des moyens de prévention. L'introduction d'un nouveau répulsif (icaridine) et des moustiquaires de type « *long lasting* » facilitent l'usage et augmentent l'efficacité des mesures de protection. La lutte antivectorielle pose la question de l'application des nouvelles normes sur les produits biocides et de l'adaptation à l'émergence des résistances des anophèles aux insecticides en zone Afrique. La doxycycline est correctement tolérée mais des légendes persistent sur ses effets secondaires. L'apparition de souches moins sensibles nécessite un renforcement de la surveillance par envoi de prélèvements au Centre national de référence du paludisme. Le traitement radical par primaquine dès le premier accès à *P. vivax* et *ovale* a été mis en place en 2008, puis le traitement de première intention par dihydroartémisinine-pipéraquine (accès non compliqué à *P. falciparum*) et de l'artésunate (accès grave à *P. falciparum*) en 2013. Les outils d'information et d'éducation pour la santé se diversifient afin de renforcer l'observance des militaires, qui demeure un des principaux enjeux du contrôle du paludisme dans les forces armées.

Mots-clés : Armées. Épidémiologie. Paludisme. Prévention. Surveillance. Traitement.

Abstract

MALARIA: A TOPICAL ISSUE AMONG THE FRENCH ARMED FORCES.

Malaria remains a major concern among the French Armed Forces. From 2000 to 2015, 6 468 cases of malaria were declared to the French military epidemiological surveillance, including 62.4% in endemic areas and 37.6% imported cases. On the whole, 136 severe cases of *P. falciparum* malaria occurred, and resulted in eight deaths. They mainly originated in West and Central Africa and French Guyana. The trend of incidence was marked by the beginning of Operation Unicorn in the Ivory Coast at the end of 2002, then by Operation Harpie in French Guyana at the beginning of 2008, and finally by Operation Sangaris in Central Africa at the end of 2013. The factors associated with malaria were a high exposure to mosquito bites and a lack of compliance with the preventive measures. The implementation of new repellents (icaridine) and of long lasting mosquito nets improved the use and effectiveness of these preventive measures. The pest control strategy must now take into account the new standards and regulations on the use of biocides and the emergence of anopheles resistance to insecticides in Africa. The emergence of less sensitive plasmodium strains to antimalarial drugs requires a reinforcement of the monitoring by sending blood samples to the malaria national center of reference. The primaquine treatment following the first access to *P. vivax* or *P. ovale* was set up in 2008. Then the dihydroartémisinine-piperaquine combination was adopted as the first-line treatment of uncomplicated *P. falciparum* malaria, and artesunate as the first-line treatment of severe *P. falciparum* malaria in 2013. The information and health education tools keep evolving in order to reinforce the compliance with malaria preventive measures by the military, which remains one of the main issues of malaria control among the Armed Forces.

Keywords: Armed forces. Epidemiology. Malaria. Monitoring. Prevention. Treatment.

G. VELUT, médecin en chef, praticien confirmé. A. DIA, médecin principal, praticien certifié. S. BRIOLANT, médecin en chef, praticien certifié. E. JAVELLE, médecin principal, praticien confirmé. V. POMMIER DE SANTI, médecin en chef, praticien certifié. F. BERGER, médecin en chef, praticien certifié. H. SAVINI, médecin en chef, praticien certifié. F. SIMON, médecin chef des services, professeur agrégé du Val-de-Grâce. R. MICHEL, médecin en chef, professeur agrégé du Val-de-Grâce. B. PRADINES pharmacien en chef, praticien certifié.

Correspondance : Monsieur le pharmacien en chef B. PRADINES. Unité parasitologie et entomologie, Unité de recherche sur les maladies infectieuses et tropicales émergentes, Institut de recherche biomédicale des armées, GSBdD Marseille-Aubagne, CS 50004 – 13384 Marseille Cedex 13.
E-mail : bruno.pradines@gmail.com

Introduction

En 2015, 214 millions de nouveaux cas de paludisme étaient répertoriés dans le monde, causant 438 000 décès (1). Quatre-vingt-huit pour cent des cas de paludisme et 90 % des décès dus à cette maladie étaient survenus en Afrique subsaharienne. Plus de 90 % des cas étaient dus à *Plasmodium falciparum* (98 % en Afrique) alors qu'environ 8 % étaient dus à *Plasmodium vivax*. Il restait 95 pays endémiques pour le paludisme, alors que 6 autres étaient parvenus à éliminer cette parasitose. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estimait à 37 % la réduction de nouveaux cas entre 2000 et 2015 pour l'ensemble du monde, et à 42 % en Afrique. Les décès liés au paludisme chutaient parallèlement de 65 % dans le monde et de 71 % en Afrique. Néanmoins, les estimations de l'incidence fournies par les organismes correspondants du réseau de surveillance de l'OMS (qui recueillent seulement 10 à 14 % des cas incidents estimés à l'échelle mondiale) ne sont pas suffisamment documentées pour établir des tendances dans les principaux pays d'Afrique sub-saharienne.

Malgré cette annonce de récession du paludisme par l'OMS, cette maladie reste d'actualité pour les forces françaises. Deux facteurs favorisants sont à prendre en compte pour les militaires :

– la projection en zone d'endémie et dans des contextes particuliers (déplacement des populations, désorganisation des systèmes de santé, clandestinité) qui exposent les militaires à des niveaux de transmission élevés des plasmodies, comme ce fut le cas en République de Côte d'Ivoire (RCI) (2) et en République Centrafricaine (RCA) ; ou lors des missions de contrôle des sites d'orpaillage en Guyane (3) ;

– le défaut d'observance des mesures de prévention et/ou l'absence de moyens de prévention adaptés, régulièrement décrit lors des épidémies en milieu militaire (2, 4-7).

Outre le risque évitable de survenue de formes graves, de séquelles et de décès, l'impact opérationnel peut être important pour les Forces armées : indisponibilité des personnels, mais aussi saturation des moyens d'évacuation et des structures de santé (8, 9).

La stratégie de contrôle du paludisme dans les armées repose sur trois axes menés conjointement : la prévention de l'infection par la protection personnelle et la lutte antivectorielle, la chimioprophylaxie pour prévenir la survenue des accès cliniques, le diagnostic et la prise en charge rapide des cas pour prévenir les complications et les décès. Ces mesures sont associées à la formation des professionnels de santé, l'information et l'éducation pour la santé des militaires, la veille sanitaire, la surveillance et les enquêtes épidémiologiques, le suivi de la sensibilité des parasites et la recherche (10).

Cet article propose un tour d'horizon du paludisme dans les Forces armées françaises, en décrivant ses différents aspects : l'épidémiologie, la prévention, le diagnostic et le traitement.

Épidémiologie du paludisme dans les armées

Depuis 1987, le paludisme est soumis à surveillance épidémiologique dans les armées. Cette surveillance repose sur un réseau de médecins des forces et de médecins hospitaliers animé par le Centre d'épidémiologie et de santé publique des armées. Les critères de déclaration d'un cas de paludisme sont : « toute manifestation pathologique avec preuve parasitologique (*Plasmodium* sur frottis sanguin ou goutte épaisse ou QBC® positif ou Test de diagnostic rapide (TDR) positif »). Pour chaque cas, une fiche anonyme détaille les caractéristiques du malade, le lieu de présumé de contamination, les modalités de chimioprophylaxie, le tableau clinique, le diagnostic parasitaire, les modalités de prise en charge, l'évolution et l'indisponibilité. Des enquêtes épidémiologiques complémentaires sont menées devant des cas groupés de paludisme, afin d'étudier les déterminants de la survenue des accès palustres. Les données manquantes ont été inclues dans le calcul des proportions. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata 12. Le seuil de signification des tests a été fixé à 5 %.

De janvier 2000 à décembre 2015, 6 468 cas de paludisme ont été déclarés à la surveillance épidémiologique des armées, dont 62,4 % (n=4 031) sont survenus en zone d'endémie et 37,6 % importés hors zone d'endémie (n=2 430). La figure 1 montre l'évolution de l'incidence et du taux d'incidence sur la période. Un pic du taux d'incidence était observé sur la période 2003-2004, correspondant au pic d'incidence de la RCI (opération « Licorne » ouverte en septembre 2002), puis un second pic sur la période 2008-2009, correspondant au pic d'incidence de la Guyane (opération « Harpie » de lutte contre l'orpaillage clandestin ouverte en février 2008), et un troisième pic en 2014, correspondant au pic d'incidence de la RCA (opération « Sangaris » ouverte en décembre 2013).

Les principales zones de provenance du paludisme (tab. I) étaient l'Afrique de l'Ouest et Centrale, avec

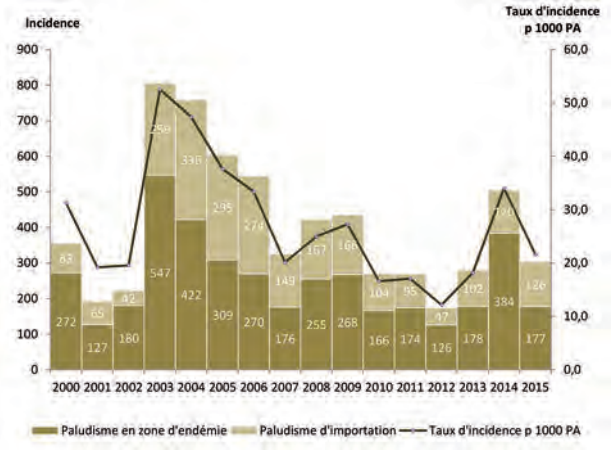


Figure 1 : Incidence et taux d'incidence pour 1 000 personnes années (PA) du paludisme déclaré par fiche spécifique dans les armées. Période 2000-2015.

Tableau I. Incidence du paludisme déclaré par fiche spécifique dans les armées de 2000 à 2015, par zone de provenance et par année.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total
Afghanistan					2	1	1	3	5	4	3	1	3				23
Afrique de l'Est	4	1	3	4	1	3	6	3	1	1	2	5	1	1	1	3	40
Djibouti	4	1	2	4	1	2	1	1	1	1	1				1	2	22
Ouganda							4	2				4	1	1		1	13
Autres*			1			1	1				1	1					5
Afrique Ouest et Centrale	255	138	156	649	632	377	378	150	144	136	81	74	71	101	387	206	3935
RCI	135	41	110	587	515	313	315	119	105	103	49	26	35	30	29	33	2545
RCA			2	7	29	20	22	9	7	3	2	14	11	54	335	158	673
Gabon	93	72	29	27	64	23	19	14	11	19	20	25	19	14	17	11	477
Sénégal	22	20	10	10	9	15	16	3	16	10	7	4	3	2	3		150
Cameroun	2	3	4	3	1	2	2	1	1	1	1	1	1		1	2	26
Autres**	3	2	1	15	14	4	4	4	4		2	4	2	1	2	2	64
Bande sahélo-saharienne	7	3	5	16	9	13	12	4	7	5	6	10	10	73	43	35	258
Tchad	6	3	4	16	8	13	12	3	4	4	2	6	6	15	18	11	131
Mali	1				1			1		1		1		55	15	13	88
Autres ***			1						3		4	3	4	3	10	11	39
Guyane	87	48	55	136	101	205	147	164	263	286	176	178	84	104	73	57	2164
Océan Indien	3	2	3		9	3	1		2		2	1				1	27
Mayotte		2	2		6	1	1		2			1					15
Autres ****	3		1		3	2					2					1	12
Autres zones ou non précisé		1		2	6	2	1	1		2			4	1		1	21
Total	356	193	222	807	760	604	546	325	422	434	270	269	173	280	504	303	6468

*** Burundi, Éthiopie, Kenya, Tanzanie - ** Benin, Congo, Ghana, Guinée, Sierra Leone, Togo - *** Burkina Faso, Mauritanie, Niger - **** Comores, Madagascar**

60,8 % des cas déclarés (n=3 935), avec 39,3 % des cas pour la RCI (n=2 545), 10,4 % des cas pour la RCA (n=673) et 7,4 % des cas pour le Gabon (n=477). La Guyane cumulait 33,5 % des cas (n=2 164). La Bande sahélo-saharienne (BSS) cumulait 4 % des cas (n=258).

Les cas de paludisme concernaient principalement l'armée de Terre (87,7 %, n=5 673) puis la Gendarmerie (8,2 %, n=530), l'armée de l'Air (2,3 %, n=147) et la Marine (1,1 %, n=69). Les militaires en Mission de courte durée (MCD) ou en Opération extérieure (OPEX) représentaient 74,4 % des cas (n=4 812) et les militaires en séjour de longue durée 22 % des cas (n=1 425). La doxycycline était la chimioprophylaxie la plus fréquemment utilisée depuis 2003 (92,5 %, n=5 128). Sur la période 2000-2015, un défaut d'observance de la chimioprophylaxie était observé dans 53,2 % (n=2 795) des cas avec absence de prise de chimioprophylaxie dans les 8 jours précédant le diagnostic (n=5 251). Le défaut d'observance était plus fréquent en zone d'importation qu'en zone d'endémie (61,5 % (1 006/1 636) vs 49,5 % (1 787/3 613), p<10-4).

Depuis 2003, les moyens diagnostiques utilisés étaient le frottis sanguin (71 %, n=4 046) et/ou le TDR (61,3 %, n=3 491) et/ou le QBC® (26,8 %, n=1 237). Le moyen diagnostic le plus utilisé était le TDR en zone d'endémie (78,4 %, p=2 706/3 452) et le frottis sanguin en zone d'importation (89,3 % soit 2 001/2 240).

La répartition des espèces plasmodiales diagnostiquées évoluait en trois temps (fig. 2) :

– de 2000 à 2006 : prédominance de *P. falciparum* et augmentation significative de la proportion de *P. ovale* (Chi2 de tendance <10-5) ;

– de 2007 à 2011 : prédominance de *P. vivax* et diminution significative de la proportion de *P. ovale* (Chi2 de tendance <10-4) ;

– de 2012 à 2015 : prédominance de *P. falciparum* et augmentation significative de la proportion de *P. ovale* (Chi2 de tendance <10-5).

La répartition des espèces par territoire est décrite dans le tableau II. Les accès à *P. falciparum* provenaient principalement de la zone Afrique, en particulier de l'Afrique de l'Ouest et Centrale. Les accès à *P. vivax*

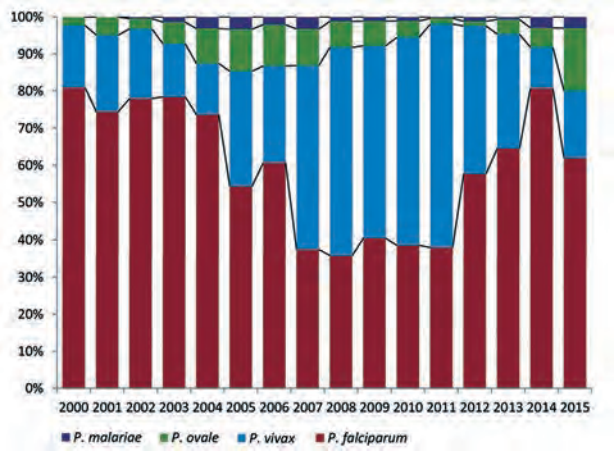


Figure 2 : Évolution de la répartition des espèces plasmodiales des cas de paludisme déclarés par fiche spécifique dans les armées de 2000 à 2015.

provenaient majoritairement de Guyane. Les accès à *P. ovale* et *P. malariae* provenaient surtout de l'Afrique de l'Ouest et Centrale.

Les accès simples représentaient 94,4 % des cas (n=6 109) et les formes graves à *P. falciparum* représentaient 2,1 % des accès (n=136). Ces formes graves survenaient plus fréquemment en zone d'importation qu'en zone d'endémie (2,8 % (68/2 430) vs 1,7 % (68/4 031) ; p=0,003). Le délai moyen entre la survenue des symptômes et la prise en charge était plus long pour les formes graves (2,4 jours) que pour les accès simples (1,4 jour) à *P. falciparum* (p=0,006). Huit décès sont survenus dont cinq sur la période 2011-2015. Un décès est survenu en 2014 chez un militaire en mission en RCA : une sensibilité diminuée à la doxycycline a été observée chez la souche isolée pour ce patient. Le dernier décès est survenu en 2015 chez un militaire pendant ses permissions au retour d'une mission en RCA : le délai entre le diagnostic et l'apparition des premiers signes était de sept jours pour ce patient.

Le traitement des accès simples à *P. falciparum* le plus fréquemment prescrit était la quinine jusqu'en 2009, l'atovaquone-proguanil de 2010 à 2014 puis l'association dihydroartémisinine-pipéraquine en 2015. En 2015, l'association dihydroartémisinine-pipéraquine était utilisée dans 54,7 % des 181 accès simples à *P. falciparum* (n=99), l'atovaquone-proguanil dans 28,2 % des cas (n=51), la quinine dans 9,4 % des cas (n=17), l'artéméther-luméfantrine dans 8,8 % des cas (n=16), la méfloquine dans 1,7 % des cas (n=3).

Le traitement des accès graves à *P. falciparum* le plus fréquemment prescrit était la quinine intraveineuse jusqu'en 2014 puis l'artésunate en 2015 (n=5/9). Les accès isolés à *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae* étaient principalement traités par chloroquine quelle que soit l'année.

Sur la période 2012-2015, 30,4 % des cas ont été hospitalisés (383/1 260). L'indisponibilité médiane déclarée était de sept jours (extrêmes 0-90 jours). Sur la période 2000-2015, le paludisme a été à l'origine de 41 343 journées d'indisponibilité pour les militaires.

Les investigations des principales épidémies sur cette période ont mis en évidence les mêmes facteurs favorisants : augmentation de l'exposition (séjour en zone de forte endémie, augmentation des activités nocturnes) et d'autre part des défauts d'application des mesures prophylactiques. Les moments identifiés comme étant les plus à risque étaient la phase initiale d'une opération, les situations de crise en cours d'opération, les périodes de relève et de retour en métropole (2). Ce sont autant de moments critiques où la vigilance doit être accrue, en termes de mise à disposition des moyens et de renforcement de l'observance.

Protection et lutte antivectorielle

Le contrôle vectoriel et surtout l'éviction du contact homme-vecteur est l'outil de prévention primaire pour le paludisme et d'autres maladies à transmission vectorielle.

Tableau II. Répartition des espèces plasmodiales des cas de paludisme déclarés par fiche spécifique dans les armées de 2000 à 2015 selon le territoire.

		Plasmodium falciparum	*Plasmodium vivax*	*Plasmodium ovale*	*Plasmodium malariae*	Total (n)*
Afrique de l'ouest et centrale	n	3151	138	432	99	3935
	% du territoire	80,1 %	3,5 %	11,0 %	2,5 %	
	% de l'espèce	80,3 %	7,4 %	92,9 %	84,6 %	
Bande sahélo-saharienne	n	240	9	4	5	258
	% du territoire	93,0 %	3,5 %	1,6 %	1,9 %	
	% de l'espèce	6,1 %	0,5 %	0,9 %	4,3 %	
Guyane	n	480	1700	14	9	2164
	% du territoire	22,2 %	78,6 %	0,6 %	0,4 %	
	% de l'espèce	12,2 %	90,6 %	3,0 %	7,7 %	
Autres territoires	n	52	30	15	4	111
Total	n	3923	1877	465	117	6468
	% de l'espèce	60,7 %	29,0 %	7,2 %	1,8 %	

***Différent de la somme (données non renseignées et cas de poly-parasitisme)**

Il combine des mesures de Protection personnelle antivectorielle (PPAV) et de lutte collective adaptées aux conditions de vie des militaires. La mise en œuvre de l'ensemble de ces mesures nécessite l'investissement de tous les acteurs, au niveau du commandement et du soutien de l'homme. Elle est coordonnée par les Comités de lutte anti-moustiques (CLAM) mis en place sur chaque territoire depuis 1997.

Les PPAV sont destinées à réduire le contact avec le vecteur : le moustique du genre *Anopheles*. Elles reposent sur l'usage : de moustiquaires imprégnées de perméthrine, d'une tenue de combat imprégnée industriellement de perméthrine, de l'application de répulsifs cutanés. Les moustiquaires imprégnées sont le meilleur outil de protection contre les *Anopheles* à condition : d'être utilisées chaque nuit pendant toute la durée du séjour, de rester en bon état et que l'imprégnation soit efficace. Les moustiquaires pour lit de camp à imprégnation périodique par deltaméthrine (moustiquaires type « igloo » pour lit de camp modèle 94) ont progressivement été remplacées par des moustiquaires de type « *long lasting* » imprégnées de perméthrine (moustiquaires igloo imprégnées longue durée) en RCA à partir de 2014, puis sur la bande sahélo-saharienne. Ce nouveau type de moustiquaire a été validé par l'OMS (11), elles disposent d'une rémanence évaluée à 5 ans théoriques ou 20 lavages. L'emploi de ce type de moustiquaire limite les contraintes d'approvisionnement et de manipulation de produits insecticides. Ces moustiquaires remplacent très avantageusement les anciennes moustiquaires en situation de combat, car sont légères, peu encombrantes et peuvent s'utiliser sans emport de lit supplémentaire. Le remplacement des moustiquaires pour les lits standards en camps bâtis par des moustiquaires de type « *long lasting* » est également envisagé. Le port de vêtements longs couvrant les parties découvertes est recommandé à partir de la tombée de la nuit jusqu'à une heure après le lever du soleil. Depuis 1998, les treillis en dotation dans les armées sont imprégnés industriellement de perméthrine. L'imprégnation industrielle maintient la protection initiale jusqu'à 20 lavages. Une dotation de 3 treillis neufs permet d'assurer une protection efficace pour la durée d'une mission de 4 mois avec un rythme de lavage habituel. Au-delà de cette durée ou si les treillis sont perçus usagés, ils doivent être réimprégnés par aspersion avec un spray contenant de la perméthrine. La protection conférée grâce à ces imprégnations manuelles ne persiste pas au-delà de quatre lavages. En zone d'endémie, les réimprégnations des tenues doivent être répétées tout au long du séjour ou de la mission (12). Concernant les répulsifs cutanés, leur durée moyenne de protection varie de 4 à 8 heures selon les molécules et les conditions d'utilisation. L'icaridine, introduite en 2014, remplace progressivement les répulsifs à base de DEET (N, N-diéthyl-3-méthylbenzamide). Son efficacité est comparable à celle du DEET sur l'*anophèle* et elle présente l'avantage d'être mieux tolérée (13). Afin d'obtenir une efficacité optimale, c'est l'application de l'ensemble de ces mesures qui permet de limiter au mieux l'exposition. Le principal frein à cette efficacité est l'observance. Plusieurs études ont montré que leur application était insuffisante : emploi systématique de moustiquaire pour 50 % des militaires, port systématique de vêtement long la nuit : entre 49 % et 79 %, usage correct de répulsifs entre 20 % et 40 % (6, 7).

Les mesures collectives visent à diminuer la densité et/ou la longévité des vecteurs en contact avec les militaires. On distingue les mesures domiciliaires des mesures péridomiciliaires. Les premières consistent à protéger les lieux de vie (habitations, postes de garde, toilettes) en les équipant de moustiquaires aux ouvertures et en réalisant des aspersions murales d'insecticides rémanents. Les secondes en sélectionnant, dans la mesure du possible, les sites d'implantation, à l'exception des camps déjà construits. Les zones de choix sont situées à plus d'un kilomètre des sources larvaires potentielles et des populations locales, dans une zone dégagée et aérée. Ce choix est soumis aux objectifs et contraintes opérationnelles, par exemple : lors des opérations de maintien de la paix, des regroupements de déplacés ont souvent lieu à proximité des emprises militaires (RCA) ; les missions de lutte contre l'orpaillage sont déployées à proximité des campements illégaux (Guyane). La lutte contre les gites larvaires sur le camp est étendue, dans la mesure du possible, à l'environnement immédiat, en particulier dans les zones agricoles qui fournissent des sources larvaires d'*Anophèles*. Les gites ne pouvant être drainés ou comblés sont traités par des larvicides biologiques (*Bacillus thuringiensis israelensis* (BTI)). La prise en charge de la végétation (tonte, fauchage, faucardage), complète ces mesures. Les pulvérisations spatiales d'insecticide sont réservées aux situations présentant des nuisances importantes ou en cas de risque épidémique. Un lot de lutte antivectorielle est à disposition, il peut être mis en œuvre dans les emprises en situation isolée. Sur les emprises principales, la force contractualise habituellement les actions collectives avec des sociétés prestataires (pulvérisation de BTI, pulvérisations murales). Il est important que ces actions soient supervisées pour assurer une efficacité optimale et maîtriser l'impact potentiel des produits sur les opérateurs et sur l'environnement. En effet, l'emploi de produits biocides à usage professionnel (larvicides, insecticides rémanents, insecticide pour pulvérisation spatiale) nécessite une formation depuis 2013.

Pour être efficaces et pour préserver l'environnement, les mesures de lutte antivectorielle doivent être le plus possible adaptées au contexte (risque de transmission et émergence des résistances). Des évaluations complémentaires ont été menées par l'unité d'entomologie médicale de l'Institut de médecine tropicale du SSA (IMTSSA) en Afrique et en Guyane. Ces évaluations ont souligné une exposition persistante en zone urbaine et l'émergence de la résistance anophélienne aux pyréthrinoïdes en RCI (12, 14-17). Plus largement, l'émergence des résistances aux pyréthrinoïdes en Afrique et en Asie a amené l'OMS à recommander l'emploi et le développement de moustiquaires et d'insecticides pour pulvérisation combinant deux pyréthrinoïdes, ou utilisant une autre classe d'insecticide.

Chimioprophylaxie antipaludique et surveillance de la chimiosensibilité

La chimioprophylaxie complète les mesures de protection et de lutte antivectorielle. Sa prescription est individuelle et doit tenir compte des facteurs individuels (sexe, effets secondaires lors d'une précédente prescription, interactions médicamenteuses…), de la destination (niveau d'endémicité, niveau de résistance) et du type de séjour (durée du séjour, opération, mission…).

Depuis 2003, le monohydrate de doxycycline est la molécule de première intention dans les armées.

La doxycycline est bien tolérée. Les études réalisées lors de missions ou d'opérations extérieures ont montré que 72 % à 81 % des militaires ne déclaraient aucun effet secondaire (18-20). Les principaux effets secondaires décrits sont bénins, essentiellement gastro-intestinaux et évitables en respectant les consignes de prise pendant les repas, avec un grand verre d'eau, sans s'allonger dans l'heure qui suit la prise. Néanmoins, des légendes tenaces autour de la doxycycline circulent encore parmi les militaires français : survenue de troubles de la mémoire, de troubles du sommeil, de troubles visuels… Certains de ces effets ont été décrits sur les chimioprophylaxie antérieures et d'autres (troubles de la mémoire en particulier) sont potentiellement liés à la modification des repères temporels et aux conditions stressantes en mission. Le principal argument à donner aux militaires pour contrer ces rumeurs est que la doxycycline est prescrite depuis très longtemps, dans le traitement de l'acné en particulier, sans que ces effets secondaires n'aient été rapportés (21). Quelques cas d'hypersensibilité cutanée au soleil ont été décrits (19, 21). Les intolérances sévères ou les hypersensibilités doivent faire envisager une autre molécule (atovaquone-proguanil).

L'utilisation de doxycycline ou de tout autre antibiotique dans la chimioprophylaxie du paludisme peut faire craindre le risque de sélection de bactéries résistantes. Cependant, sur les quelques cas d'émergence de souches résistantes sous prophylaxie antipaludique par doxycycline, un seul rapport montre le lien entre la prise de doxycycline et la présence de souches résistantes. En 1988, une publication a rapporté des cas de gastro-entérites à *Campylobacter jejuni* résistants aux tetracyclines chez des militaires américains déployés en Thaïlande (22). Mais la même équipe montra que la prise de doxycycline diminuait l'exposition aux souches résistantes et ne favorisait pas l'acquisition de souches résistances qui se propageaient déjà dans la région (23). De même, une augmentation de colonisation de militaires américains en Afghanistan par des souches de bactéries gram négatives multi-résistantes ou par des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline a été rapportée mais liée aux conditions environnementales des militaires et non à la prise de doxycycline (24, 25). Les seules observations qui évoquent un lien entre une émergence de bactéries résistantes et la prise de doxycycline ont été identifiées sur des infections cutanées staphylococciques chez des militaires français après leur retour de Côte d'Ivoire en 2004 (26). Des souches de *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine-leucocidine positives (PVL+) résistantes à la doxycycline ont été identifiées, suggérant une action de sélection favorisée par cette chimioprophylaxie. La diffusion clonale de ces souches parmi les militaires a été secondairement favorisée par des mauvaises conditions d'hygiène liées aux conditions de terrain. Toutefois, il est à rappeler que les souches de *Staphylococcus aureus* PVL+ entraînent souvent des épidémies familiales ou en collectivité, et ceci en dehors de toute prise de doxycycline.

Malgré une bonne efficacité de la chimioprophylaxie par la doxycycline, des accès de paludisme sont déclarés parmi les militaires français qui peuvent être expliqués par différents facteurs, dont le principal est la mauvaise observance de la chimioprophylaxie (18, 7). Une étude sur l'observance, incluant 19 unités déployées dans plusieurs pays africains, a montré que seulement 46,2 % des militaires prenaient correctement leur prophylaxie (5). Les principaux facteurs de mauvaise observance étaient les activités nocturnes, l'âge, la présence d'autres comportements à risque (consommation d'alcool et de cigarettes), l'absence de perception de risque d'accès palustre (5, 7). Le défaut d'observance est particulièrement marqué après le retour de la zone d'endémie. Il est de 54,7 % par allégation, 3 semaines après le retour et de 63,4 % par dosage plasmatique de la doxycycline (4).

Un autre facteur plus rare pouvant expliquer les échecs prophylactiques par doxycycline est lié à la biologie du parasite : le cycle intra-hépatique pour *Plasmodium falciparum* n'excède pas 10 jours en moyenne et la doxycycline n'est pas efficace sur les formes intra-hépatiques (27). C'est la raison de la recommandation de prise de doxycycline quatre semaines après le retour de zone d'endémie pour être efficace sur des infections qui auraient eu lieu quelques jours avant le départ. De plus, la doxycycline est une molécule à courte demi-vie (moins de 24 heures). Il semble que certains parasites *Plasmodium falciparum* puissent rester « dormants » au niveau hépatique pendant plusieurs mois après le retour et être libéré dans le sang alors qu'il n'y a plus de présence plasmatique de doxycycline. Un délai de 3 mois entre le retour de zone d'endémie et l'accès palustre à *P. falciparum* a été observé chez un militaire ayant allégué avoir correctement pris sa chimioprophylaxie pendant 4 semaines après son départ de République de Centre-Africaine (28).

Une troisième explication aux échecs prophylactiques par doxycycline est l'existence de souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la doxycycline. Contrairement à un échec thérapeutique, l'échec prophylactique *in vivo* par résistance est plus difficile à mettre en évidence et d'autant plus avec la doxycycline (demi-vie de moins de 24 heures) où un défaut d'observance de quelques jours suffit à ne plus protéger du paludisme (concentration plasmatique résiduelle inférieure à la concentration efficace). Des méthodes complémentaires à la surveillance clinique de la résistance aux antipaludiques sont mises en œuvre pour traquer cette résistance : chimiosensibilité *in vitro* des

parasites par technique de culture (antipaludogramme) et par technique de biologie moléculaire. C'est à ce titre qu'il est recommandé depuis 2003 de réaliser des prélèvements de sang veineux chez les militaires pris en charge pour paludisme à *P. falciparum*, qui sont acheminés à +4 °C le plus rapidement possible au Laboratoire associé au Centre national de référence du paludisme à Marseille afin d'évaluer la chimiosensibilité *in vitro* de l'isolat aux différents antipaludiques (antipaludogramme). Pour des accès de paludisme en zone d'endémie, une goutte de sang peut être prélevée sur papier buvard séché et gardé à l'abri de l'humidité. Ce prélèvement doit être adressé au Laboratoire associé au Centre national de référence du paludisme à Marseille pour étudier les marqueurs biomoléculaires de résistance aux antipaludiques. Toute fièvre inexpliquée nécessite de prélever du sang sur papier buvard pour être analysé ultérieurement (recherche de virus, parasites, bactéries). Cependant, peu de prélèvements provenant de militaires sont analysés chaque année. Par exemple, seulement 3 % des isolats des 1 776 cas de paludisme de RCI (opération « Licorne ») ont été analysés entre 2003 et 2006 (2). De ce fait, la surveillance du niveau de chimiosensibilité *in vitro* aux antipaludiques est réalisée d'une part sur les isolats des cas de paludisme d'importation adressés au Centre national de référence du paludisme (29-32) et d'autre part, sur des isolats prélevés chez des sujets vivant en zone d'endémie et plus particulièrement dans des pays ou régions où sont déployées les forces françaises comme Djibouti, le Gabon, la RCI, Mayotte, la RCA, la République du Congo, le Sénégal (33-40).

Très peu d'échecs prophylactiques par résistance à la doxycycline, confirmés par un dosage de doxycycline, ont été décrits. Deux militaires australiens ont fait un accès palustre sous doxycycline deux semaines après leur retour de Papouasie Nouvelle Guinée en 1993 (41). Un militaire français est décédé en 2014 après un accès de paludisme sous doxycycline en RCA malgré une prise en charge par artésunate (42). Le dosage plasmatique de la doxycycline le jour du diagnostic de paludisme a confirmé une observance correcte sur les derniers jours. De plus, la souche de *Plasmodium falciparum* était de sensibilité diminuée à la doxycycline et possédait les marqueurs moléculaires de diminution de sensibilité à la doxycycline. C'est l'unique cas documenté d'échec prophylactique par résistance à la doxycycline.

Une association significative a été montrée entre la diminution de sensibilité *in vitro* à la doxycycline de souches de *P. falciparum* d'origine africaine et l'augmentation du nombre de copies de deux gènes, le gène *P. falciparum metabolite drug transporter (pfmdt)* et le gène *P. falciparum GTPase TetQ (pftetQ)* ou avec une augmentation du nombre de répétitions du motif KYNNNN dans le gène *pftetQ* (30, 43-45). Mais, il n'a pas été montré d'association significative entre une modification de ces gènes et la diminution de sensibilité *in vitro* à la doxycycline de souches de *P. falciparum* d'origine asiatique ou sud-américaine (46, 47).

Peu d'études ont évalué le niveau de sensibilité *in vitro* de la doxycycline comparé aux autres antipaludiques. Différentes études évaluant des isolats de paludisme d'importation d'origine africaine ont montré une proportion de 1,2 % à 2,7 % de souches de sensibilité diminuée à la doxycycline sur une période de 1996 à 2010 (30, 48). Différentes études utilisant strictement la même méthodologie ont montré une évolution de la sensibilité diminuée à la doxycycline à Dakar, Sénégal de 8-12 % entre 2009 et 2010 (44, 49, 50) à 16,7 % en 2014 (29) et 31,2 % en 2015 (données personnelles). Les données du Centre national de référence du paludisme montrent des proportions de souches de sensibilité diminuée à la doxycycline autour de 10-15 % en 2014-2015 pour les pays où sont déployées majoritairement les forces françaises à l'exception du Gabon avec un taux de 38 % en 2014 et 50 % en 2015 (fig. 3) (données non publiées, Centre national de référence du paludisme). Nous n'avons pas assez de données de résistance *in vivo* à la doxycycline pour pouvoir associer correctement le niveau de sensibilité à la doxycycline et donc la proportion de souches de sensibilité diminuée à une augmentation de résistance *in vivo*.

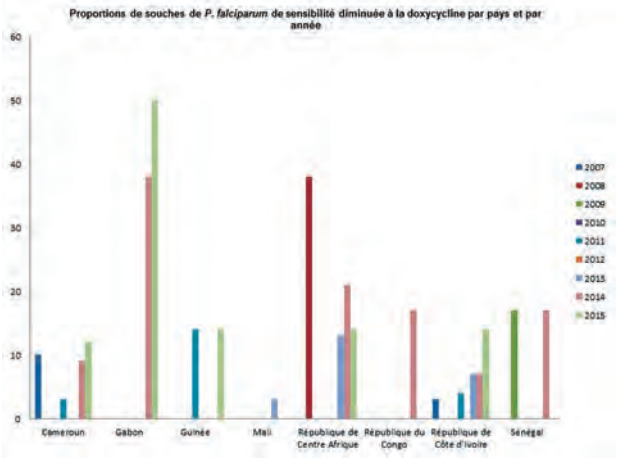


Figure 3 : Proportions de souches de *P. falciparum* de sensibilité diminuée à la doxycycline par pays d'importation et par année. Centre national de référence du paludisme.

Diagnostic du paludisme

Toute symptomatologie au retour de zone d'endémie doit faire évoquer le diagnostic, d'autant plus qu'elle s'accompagne de fièvre (non systématique). En métropole, selon les recommandations nationales opposables, les deux techniques de référence, sont le frottis sanguin et la goutte épaisse. Les Tests de diagnostic rapide (TDR) de détection d'antigènes circulants ne doivent être utilisés qu'en complément des méthodes microscopiques, en cas de fort doute diagnostique avec négativité des techniques de références, et ne se substituent pas à elles. L'utilisation de ces tests par le médecin des forces en métropole doit être proscrite, car elle peut conduire à des retards diagnostics. La détection des espèces plasmodiales à l'aide de ces tests est plus performante pour *P. falciparum* que pour *P. vivax* ; elle est en revanche actuellement insuffisante pour *P. ovale* et *P malariae*. Ils sont aussi très peu sensibles en cas de parasitémies très faibles. Cependant en zone

d'endémie, en l'absence d'infrastructure sanitaire, les TDR pour le paludisme peuvent être utilisés en première intention par le médecin des forces formé à cette pratique. En cas de première recherche négative et de forte suspicion clinique, une deuxième recherche est toujours recommandée 24 heures plus tard. Ces tests immunochromatographiques sont basés sur la mise en évidence de protéines spécifiques du genre *Plasmodium* et pouvant être aussi spécifiques de l'espèce. Plusieurs types de tests sont actuellement commercialisés qui reconnaissent la protéine *PfHRP2 (P. falciparum histidin-rich protein)*, la lactate déshydrogénase plasmodiale (pLDH) ou l'aldolase. Différents tests ont été utilisés dans les armées françaises. Le test *Now ICT Malaria*® détecte les quatre espèces de *Plasmodium (P. falciparum, P. vivax, P. ovale* et *P. malariae*) par détection qualitative de l'antigène pfHRP2 spécifique de *P. falciparum* et de l'aldolase, antigène commun aux quatre espèces de *Plasmodium*. Le test PaluTop4+® ou le *Core Malaria Pan/Pv/Pf* ® détectent les quatre espèces de *Plasmodium* par détection qualitative des antigènes PfHRP2 spécifique de *P. falciparum*, *PvLDH* spécifique de *P. vivax* et *pLDH* commun aux quatre espèces de *Plasmodium* (pan LDH). Ces différents tests peuvent être trouvés en dotation en fonction des marchés publics. Il est important d'utiliser des tests qui reconnaissent au moins deux antigènes différents. Certains parasites expriment une protéine HRP2 modifiée qui n'est plus reconnue par les TDR de type HRP2 entraînant de faux négatifs (51-55) voire n'expriment plus du tout la protéine (55-57). Au Pérou, plus de 50 % des souches n'ont plus le gène *pfhrp2*, n'expriment pas la protéine et ne sont pas détectées par les tests de types HRP2 dont l'utilisation est à proscrire (58, 59). On trouve des parasites sans HRP2 au Mali et au Sénégal (55, 56), ce qui doit inciter le praticien à la plus grande prudence lors de l'interprétation de ces tests.

Prise en charge thérapeutique du paludisme à *Plasmodium falciparum*

La prise en charge thérapeutique du paludisme chez des militaires en France ou en zone d'endémie palustre repose sur les recommandations nationales françaises révisées en 2007 (60). La présence initiale de vomissements impose le recours à la quinine en perfusion intraveineuse. Le traitement de première intention du paludisme non compliqué sans vomissement repose sur l'utilisation de combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) artéméther-luméfantrine ou de l'association atovaquone-proguanil et depuis 2013, à une deuxième CTA : la dihydroartémisinine-pipéraquine. C'est cette dernière qui a été positionnée par le SSA en première intention sur le terrain du fait d'une meilleure efficacité présumée sur l'association atovaquone-proguanil, l'association artéméther-luméfantrine étant alors réservée à l'usage hospitalier en France. Comme demandé dans le plan de gestion des risques de la dihydroartémisinine-pipéraquine, un électrocardiogramme doit cependant être réalisé avant toute prescription. Le SSA recommande la réalisation d'un ECG et le calcul du QTc en pré-thérapeutique (tracé de référence), avant la troisième prise de traitement et 4 à 6 heures après la dernière prise. Une nouvelle dose est contre-indiquée en cas de QTc supérieur à 500 ms et l'ECG doit être surveillé pendant 24 à 48h, ce qui limite son emploi dans des conditions isolées. Sa faible utilisation en pratique tient plus de l'habitude et d'une crainte des effets secondaires par le médecin des forces que des conditions réelles du terrain. Une autre limitation dans l'utilisation de la dihydroartémisinine-pipéraquine est sa contre-indication chez les patients de plus de 100 kg. Le laboratoire Sigma-Tau recommande une posologie maximale de 4 comprimés par jour pendant 3 jours chez les patients de plus de 75 kg. Chez des patients de plus de 100 kg, cette posologie représente une dose quotidienne de 160 mg de dihydroartémisinine et 1 280 mg de tétraphosphate de pipéraquine et une dose cumulée de 4,6 mg/kg de dihydroartémisinine et 37 mg/kg de tétraphosphate de pipéraquine qui reste très en dessous de la dose efficace recommandée par l'OMS (6-20 mg/kg dihydroartémisinine et 48-78 mg/kg de tétraphosphate de pipéraquine) (61). Une dose de pipéraquine en dessous de 40 mg/kg est prédictive d'un échec clinique (62). Ce sous-dosage a été responsable d'un échec thérapeutique chez un militaire déployé à Djibouti (63). L'OMS recommande de prescrire 5 comprimés chez les patients de plus de 80 kg (61).

En 2015, l'association artéméther-luméfantrine ne représente que 8,8 % des traitements des accès de paludisme en milieu militaire. Il est important de prendre ce traitement au milieu d'un repas riche en graisse afin de favoriser l'absorption de la luméfantrine et éviter un sous-dosage qui serait responsable d'une recrudescence tardive. Au vu des retours d'expérience du terrain, une réflexion est engagée dans le SSA pour améliorer les modalités de traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué sur le terrain.

Pour le traitement du paludisme grave à *P. falciparum* chez des adultes, l'artésunate injectable est plus efficace en termes de rapidité d'action et de diminution de la mortalité et plus simple à administrer que la quinine injectable (64). L'artésunate injectable est le traitement de première intention du paludisme grave. L'artésunate IV 60 mg est disponible sous Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative rétrospective dans les unités médicales opérationnelles de rôle 2/3 déployées à l'étranger depuis 2013. Il est cependant responsable d'une anémie hémolytique retardée, pouvant nécessiter des transfusions et justifiant la réalisation d'un contrôle de la numération formule plaquettes toutes les semaines durant le mois suivant l'accès. L'évacuation sanitaire de tous les patients présentant un paludisme grave s'impose systématiquement. La quinine avec dose de charge est toujours recommandée dans le paludisme grave en cas d'indisponibilité d'artésunate ou dans l'attente de son administration ou pour traiter un paludisme provenant d'une zone de résistance à l'artémisinine (association artésunate, quinine et doxycycline). L'administration de quinine ne compromet pas l'administration d'artésunate dans les heures qui suivent.

En effet, la résistance à l'artémisinine et à ses dérivés a émergé en Asie du Sud-est (65, 66), à la frontière de la Thaïlande et du Cambodge en 2007, puis s'est propagée au Cambodge et en Thaïlande en 2011, puis au Laos en 2014. Une autre émergence avec des profils génétiques différents a été observée en 2014 au Myanmar. La résistance à l'artémisinine et aux CTA se manifeste par une augmentation du temps de clairance parasitaire au-delà de cinq heures lors du traitement et/ou la présence de parasites au troisième jour du traitement. Cette résistance touche même les derniers CTA commercialisés comme la dihydroartémisinine-pipéraquine au Cambodge (67-69). En effet, la recrudescence après un traitement par dihydroartémisinine-pipéraquine a augmenté au Cambodge de 15,4 % en 2011-2013 à 39 % en 2012-2014 avec 84 % des patients traités qui avaient un temps de clairance parasitaire > 5 heures et 57 % des patients qui étaient toujours parasités au troisième jour du traitement. La résistance à l'artémisinine n'a pas encore émergé et diffusé en Afrique ni en Amérique du Sud. Des cas d'échecs thérapeutiques ont déjà été observés en Afrique mais on définit l'émergence de résistance au-delà de 10 % d'échecs thérapeutiques. Un cas d'échec thérapeutique a été décrit chez un voyageur revenant d'Éthiopie 32 jours après traitement par dihydroartémisinine-pipéraquine (70).

Le traitement par artéméther-luméfantrine reste efficace dans les pays d'Afrique où sont déployées les forces françaises : efficacité entre 98 % et 100 % au Mali (71, 72), entre 92 % et 100 % en République de Centre Afrique (38, 73), entre 66 % et 98 % en République du Congo (39, 74), entre 98 % et 100 % au Sénégal (75, 76).

La résistance aux dérivés de l'artémisinine en Asie du Sud-est est associée à des phénotypes parasitaires résistants *in vitro* (77, 78) et à la présence de certaines mutations sur le gène *PfK13* codant la protéine Kelch plasmodiale (66, 79). Cependant, ces mutations et plus particulièrement la C580Y ne sont pas détectées en Afrique (80-83) comme au Sénégal (84, 85), au Mali (86) ou à Mayotte (37). De nouvelles mutations ont été identifiées chez les parasites africains mais ne semblent pas associées à une résistance aux dérivés de l'artémisinine (80, 87-90). Nous ne disposons pas actuellement de marqueur moléculaire de résistance aux dérivés de l'artémisinine validé pour surveiller l'émergence et la diffusion de la résistance aux CTA.

Il est nécessaire de surveiller l'émergence de résistance aux antipaludiques partenaires des CTA comme la luméfantrine et la pipéraquine. Deux gènes codant la plasmepsine 2 et une exonucléase pourraient être prédictifs de la résistance à la pipéraquine au Cambodge mais n'ont pas été encore validés pour les autres zones d'endémie (91, 92). L'absence de mutation sur le codon 86 (N86) associée à la présence d'une mutation sur le codon 184 (184F) du gène *P. falciparum multidrug resistance 1 (pfmdr1)* codant une pompe de transport sont prédictives d'échecs thérapeutiques à l'artéméther-luméfantrine en Afrique (93) et plus particulièrement au Burkina Faso (94, 95) ou au Sénégal (96).

La détection de ces différents marqueurs de résistance aux antipaludiques est réalisée sur chaque échantillon provenant d'un cas de paludisme adressé au Laboratoire associé au Centre national de référence du paludisme à Marseille.

Prise en charge thérapeutique du paludisme autre qu'à *Plasmodium falciparum*

En l'absence de vomissement, le traitement des accès de paludisme non falciparum repose sur la chloroquine (10 mg/kg à J1 et J2, puis 5 mg/kg à J3), mais les CTA et l'association atovaquone-proguanil sont également efficaces sur ces espèces. La présence de vomissements justifie le recours à un traitement parentéral par quinine sans dose de charge. La prévention des accès de reviviscence à *P. vivax* et *P. ovale* repose sur la primaquine disponible en ATU nominative, active contre les hypnozoites. En cas d'accès de paludisme confirmé à *P. vivax* ou *P. ovale*, le bilan initial doit comporter un dosage de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) pour contre-indiquer (risque d'anémie hémolytique aiguë chez les sujets déficitaires en G6PD) ou adapter la dose de primaquine. La cure radicale de primaquine est recommandée d'emblée pour un premier accès à *P. vivax* ou *P. ovale*, car elle améliore l'efficacité thérapeutique de la chloroquine. La molécule, sous autorisation temporaire d'utilisation, doit être administrée dès que possible pour limiter le risque de rechute précoce. En l'absence de déficit sévère à modéré, la posologie quotidienne de primaquine est de 30 mg/j, pendant 14 jours en 2 prises. L'existence d'un déficit profond en G6PD contre-indiquant l'usage de la primaquine, la question de l'inaptitude de ces patients à séjourner en zone d'hyperendémie à *P. vivax* (forêt guyanaise) est clairement posée par cette impasse thérapeutique pour la prévention des récidives morbides et incapacitantes.

Formation, information et éducation

Depuis la fin des années 1980, les médecins et les infirmiers du SSA bénéficient d'une formation initiale et continue sur le paludisme, que ce soit au sein du SSA, mais également dans les structures universitaires civiles. Elles permettent l'acquisition et la mise à jour des connaissances et des recommandations des professionnels de santé sur la thématique, et les forment également à la réalisation des séances d'information et d'éducation des militaires, ainsi qu'à l'emploi du lot de lutte antivectorielle. Les sessions d'information et d'éducation des militaires sont recommandées avant le déploiement, pendant la mission et avant le retour. Elles sont renforcées lors des missions à haut risque, après avoir observé un défaut d'observance ou en cas d'épidémie. Elles doivent mettre l'accent sur trois messages clés i) application des mesures de protection antivectorielle pendant tout le séjour, ii) chimioprophylaxie antipaludique sans omission

à pendant tout le déploiement et quatre semaines après retour, iii) consultation immédiate en cas de symptômes évocateurs du paludisme en mission et au retour. L'information est également diffusée au moyen d'affiches et de flyers. La multiplication des supports et l'harmonisation des messages permettent de rendre plus efficaces la communication. De nouveaux outils sont progressivement mis en place. Dans cet objectif, un guide pratique à l'usage des cadres de contacts a été publié en 2014. D'autres outils seront diffusés prochainement. Une formation santé opérationnelle en ligne (fig. 4) a été réalisée sous la forme de petites



Figure 4 : Présentation de la formation santé opérationnelle sur les maladies à transmission vectorielles. Centre d'épidémiologie et de santé publique des armées, 2015.

séquences vidéo suivies de quizz, à destination des militaires projetés en zones à risque. Les médecins pourront également s'appuyer sur une présentation type et des fiches terrain pour préparer le départ en mission. Enfin, un projet d'éducation pour la santé, utilisant des techniques d'animation participatives et interactives est également développé. Il comprend trois ateliers types ciblant la perception du risque et l'acquisition des connaissances avant le départ ; la mise en situation pratique et l'appropriation des mesures de prévention à l'arrivée ; le développement de la capacité d'adaptation avant le retour. L'ensemble de ces outils doit permettre de renforcer à terme l'observance des militaires, qui demeure à l'heure actuelle un des principaux enjeux du contrôle du paludisme dans les forces armées.

Conclusion

Même si l'incidence du paludisme est actuellement en diminution dans le monde et que d'autres épidémies de maladies à transmission vectorielle ont émergé ces dernières années, l'expérience montre qu'il ne faut pas négliger l'impact potentiel du paludisme pour les forces armées, responsable de 5 décès évitables sur les 5 dernières années. Le paludisme représente toujours une menace pour les forces armées, en particulier lorsqu'elles sont projetées en zone de forte endémie. Parmi les dernières mesures mises en place ces dernières années, on peut citer : le traitement radical par primaquine dès le premier accès à *P. vivax* et *P. ovale* depuis 2008, le traitement de première intention par dihydroartémisinine-pipéraquine pour l'accès non compliqué à *P. falciparum* et de l'artésunate pour les accès grave à *P. falciparum* en 2013 et l'utilisation des moustiquaires de lit *long-lasting* en 2014. L'évolution constante de la résistance du vecteur et du parasite nécessite de maintenir et renforcer la surveillance entomologique et biologique, alors que les efforts doivent être poursuivis pour améliorer la disponibilité, l'efficacité et l'observance des mesures de prévention. Le contrôle du paludisme dans les forces armées nécessite une optimisation des retours d'expérience et une approche transversale efficace, impliquant le commandement, le soutien de l'homme, les praticiens de santé publique, cliniciens, infectiologues, biologistes, entomologistes et chercheurs.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. WHO. World Malaria Report 2015. WHO. Disponible sur: http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2015/report/en/
2. Migliani R, Ollivier L, Romand O, Verret C, Haus Cheymol R, Todesco A, et al. Paludisme chez les militaires français en Côte-d'Ivoire de 1998 à 2006. Bull Epid Hebd 2008:209-12.
3. Pommier de Santi V, Dia A, Adde A, Hyvert G, Galant J, Mazevet M, et al. Malaria in French Guiana: reality of a situation closely linked to illegal gold mining. Emerg Infect Dis 2016;22:344-6.
4. Ollivier L, Michel R, Carlotti M-P, Mahé P, Romand O, Todesco A, et al. Chemoprophylaxis compliance in a French battalion after returning from malaria-endemic area. J Travel Med 2008;15:355-7.
5. Resseguier N, Machault V, Ollivier L, Orlandi-Pradines E, Texier G, Pradines B, et al. Determinants of compliance with malaria chemoprophylaxis among French soldiers during missions in inter-tropical Africa. Malar J 2010;9:41.
6. Sagui E, Resseguier N, Machault V, Ollivier L, Orlandi-Pradines E, Texier G, et al. Determinants of compliance with anti-vectorial protective measures among non-immune travellers during missions to tropical Africa. Malar J 2011;10:232.
7. Créach M-A, Velut G, Laval F de, Briolant S, Aigle L, Marimoutou C, et al. Factors associated with malaria chemoprophylaxis compliance among French service members deployed in Central African Republic. Malar J. 2016:15.
8. Sauvet F, Lebeau C, Foucher S, Flusain O, Jouanin JC, Debonne J-M. Operational impact of health problems observed during a four-month military deployment in Ivory Coast. Mil Med2009;174:921-8.
9. Rapp C, Aoun O, Ficko C, Andriamanantena D, Flateau C. Infectious diseases related aeromedical evacuation of French soldiers in a level 4 military treatment facility: A ten year retrospective analysis. Travel Med Infect Dis 2014;12:355-9.
10. Migliani R, Pradines B, Michel R, Aoun O, Dia A, Deparis X, et al. Malaria control strategies in French armed forces. Travel Med Infect Dis 2014;12:307-17.
11. WHO recommended long-lasting insecticidal nets. 2016. Disponible sur: http://who.int/whopes/Long-lasting_insecticidal_nets_April_2016.pdf
12. Pagès F. Vector control for armed forces: a historical requirement requiring continual adaptation. Med Trop Rev Corps Sante Colon 2009;69:165-72.
13. Lupi E, Hatz C, Schlagenhauf P. The efficacy of repellents against *Aedes, Anopheles, Culex* and *Ixodes spp.* – A literature review. Travel Med Infect Dis 2013;11:374-411.
14. Girod R, Orlandi-Pradines E, Rogier C, Pages F. Malaria Transmission and Insecticide Resistance 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.
15. Gadiaga L, Machault V, Pagès F, Gaye A, Jarjaval F, Godefroy L, et al. Conditions of malaria transmission in Dakar from 2007 to 2010. Malar J 2011;10:312.
16. Mourou J-R, Coffinet T, Jarjaval F, Cotteaux C, Pradines E, Godefroy L, et al. Malaria transmission in Libreville: results of a one year survey. Malar J 2012;11:40.
17. Orlandi-Pradines E, Rogier C, Koffi B, Jarjaval F, Bell M, Machault V, et al. Major variations in malaria exposure of travellers in rural areas: an entomological cohort study in western Côte d'Ivoire. Malar J 2009;8:171.
18. Migliani R, Josse R, Hovette P, Keundjian A, Pages F, Meynard J-B, et al. Malaria in military personnel: the case of the Ivory Coast in 2002-2003. Med Trop Rev Corps Sante Colon 2003;63:282-6.
19. Pagès F, Boutin J-P, Meynard J-B, 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.
20. Meynard J-B, Bouton J-E, Chapoix N, Cesar J-F, Thomas E, Ollivier L, et al. Évaluation de l'observance et de la tolérance de la chimioprophylaxie antipalustre au sein des forces françaises en Côte d'Ivoire. Médecine et Armées 2005;33:57-60.
22. Smith K, Leyden JJ. Safety of doxycycline and minocycline: A systematic review. Clin Ther 2005;27:1329-42.
22. Taylor DN, Pitarangsi C, Echeverria P, Diniega BM. Campylobacter enteritis during doxycycline prophylaxis for malaria in Thailand. Lancet 1988;2:578-9.
23. Arthur JD, Echeverria P, Shanks GD, Karwacki J, Bodhidatta L, Brown JE. A comparative study of gastrointestinal infections in United States soldiers receiving doxycycline or mefloquine for malaria prophylaxis. Am J Trop Med Hyg 1990;43:608-13.
24. Vento TJ, Cole DW, Mende K, Calvano TP, Rini EA, Tully CC, et

al. Multidrug-resistant gram-negative bacteria colonization of healthy US military personnel in the US and Afghanistan. BMC Infect Dis 2013;13:68.
25. Vento TJ, Calvano TP, Cole DW, Mende K, Rini EA, Tully CC, et al. Staphylococcus aureus colonization of healthy military service members in the United States and Afghanistan. BMC Infect Dis 2013;13:325.
26. Lesens O, Haus-Cheymol R, Dubrous P, Verret C, Spiegel A, Bonnet R, et al. Methicillin-susceptible, doxycycline-resistant *Staphylococcus aureus*, Côte d'Ivoire. Emerg Infect Dis 2007;13:488-90.
27. Gaillard T, Madamet M, Pradines B. Tetracyclines in malaria. Malar J 2015;14:445.
28. Javelle E, Madamet M, Gaillard T, Velut G, Surcouf C, Michel R, et al. Delayed onset of *Plasmodium falciparum* malaria after doxycycline prophylaxis in a soldier returning from the Central African Republic. Antimicrob Agents Chemother2016;60:2592-3.
29. Pascual A, Madamet M, Briolant S, Gaillard T, Amalvict R, Benoit N, et al. Multinormal *in vitro* distribution of *Plasmodium falciparum* susceptibility to piperaquine and pyronaridine. Malar J 2015:14.
30. Gaillard T, Briolant S, Houzé S, Baragatti M, Wurtz N, Hubert V, et al. PftetQ and pfmdt copy numbers as predictive molecular markers of decreased *ex vivo* doxycycline susceptibility in imported *Plasmodium falciparum* malaria. Malar J 2013;12:414.
31. Gharbi M, Flegg JA, Pradines B, Berenger A, Ndiaye M, Djimdé AA, et al. Surveillance of travellers: an additional tool for tracking antimalarial drug resistance in endemic countries. PLoS ONE 2013:8.
32. Gharbi M, Flegg JA, Hubert V, Kendjo E, Metcalf JE, Bertaux L, et al. Longitudinal study assessing the return of chloroquine susceptibility of *Plasmodium falciparum* in isolates from travellers returning from West and Central Africa, 2000–2011. Malar J 2013;12:35.
33. Khaireh BA, Briolant S, Pascual A, Mokrane M, Machault V, Travaillé C, et al. *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* infections in the Republic of Djibouti: evaluation of their prevalence and potential determinants. Malar J 2012;11:395.
34. Khaireh BA, Assefa A, Guessod HH, Basco LK, Khaireh MA, Pascual A, et al. Population genetics analysis during the elimination process of *Plasmodium falciparum* in Djibouti. Malar J 2013;12:201.
35. Boussaroque A, Fall B, Madamet M, Wade KA, Fall M, Nakoulima A, et al. Prevalence of anti-malarial resistance genes in Dakar, Senegal from 2013 to 2014. Malar J 2016:15.
36. Fall B, Madamet M, Camara C, Amalvict R, Fall M, Nakoulima A, et al. *Plasmodium falciparum in vitro* resistance to monodesethylamodiaquine, Dakar, Senegal, 2014. Emerg Infect Dis 2016;22:841-5.
37. Torrentino-Madamet M, Collet L, Lepère JF, Benoit N, Amalvict R, Ménard D, et al. K13-propeller polymorphisms in *Plasmodium falciparum* isolates from patients in Mayotte in 2013 and 2014. Antimicrob Agents Chemother 2015;59:7878-81.
38. Djallé D, Njuimo SP, Manirakiza A, Laganier R, Le Faou A, Rogier C. Efficacy and safety of artemether + lumefantrine, artesunate + sulphamethoxypyrazine-pyrimethamine and artesunate + amodiaquine and sulphadoxine-pyrimethamine + amodiaquine in the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria in Bangui, Central African Republic: a randomized trial. Malar J 2014;13:9.
39. Singana BP, Bogreau H, Matondo BD, Dossou-Yovo LR, Casimiro PN, Mbouka R, et al. Malaria burden and anti-malarial drug efficacy in Owando, northern Congo. Malar J 2016;15.
40. Pradines B, Mamfoumbi MM, Tall A, Sokhna C, Koeck J-L, Fusai T, et al. *In vitro* activity of tafenoquine against the asexual blood stages of *Plasmodium falciparum* isolates from Gabon, Senegal, and Djibouti. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 3225-6.
41. Shanks GD, Barnett A, Edstein MD, Rieckmann KH. Effectiveness of doxycycline combined with primaquine for malaria prophylaxis. Med J Aust 1995; 162: 306-7, 309-10.
42. Madamet M, Gaillard T, Velut G, Ficko C, Houzé P, Bylicki C, et al. Malaria Prophylaxis Failure with Doxycycline, Central African Republic, 2014. Emerg Infect Dis 2015;21:1485-6.
43. Briolant S, Wurtz N, Zettor A, Rogier C, Pradines B. Susceptibility of *Plasmodium falciparum* isolates to doxycycline is associated with pftetQ sequence polymorphisms and pftetQ and pfmdt copy numbers. J Infect Dis 2010;201:153-9.
44. Gaillard T, Fall B, Tall A, Wurtz N, Diatta B, Lavina M, et al. Absence of association between *ex vivo* susceptibility to doxycycline and pftetQ and pfmdt copy numbers in *Plasmodium falciparum* isolates from Dakar, Senegal. Clin Microbiol Infect 2012;18:238-40.
45. Achieng AO, Ingasia LA, Juma DW, Cheruiyot AC, Okudo CA, Yeda RA, et al. Reduced *in vitro* doxycycline susceptibility in *Plasmodium falciparum* field isolates from Kenya is associated with PfTetQ KYNNNN sequence polymorphism. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:5894-9.
46. Gaillard T, Sriprawat K, Briolant S, Wangsing C, Wurtz N, Baragatti M, et al. Molecular markers and *in vitro* susceptibility to doxycycline in *Plasmodium falciparum* isolates from Thailand. Antimicrob Agents Chemother 2015;59:5080-3.
47. Mura M, Briolant S, Donato D, Volney B, Pelleau S, Musset L, et al. Absence of correlation between *ex vivo* susceptibility to doxycycline and pfteQ–pfmdt gene polymorphism in French Guiana. Malar J 2015;14:286.
48. Briolant S, Baragatti M, Parola P, Simon F, Tall A, Sokhna C, et al. Multinormal *in vitro* distribution model suitable for the distribution of *Plasmodium falciparum* chemosusceptibility to doxycycline. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:688-95.
49. Fall B, Diawara S, Sow K, Baret E, Diatta B, Fall KB, et al. *Ex vivo* susceptibility of *Plasmodium falciparum* isolates from Dakar, Senegal, to seven standard anti-malarial drugs. Malar J 2011;10:310.
50. Fall B, Pascual A, Sarr FD, Wurtz N, Richard V, Baret E, et al. *Plasmodium falciparum* susceptibility to anti-malarial drugs in Dakar, Senegal, in 2010: an *ex vivo* and drug resistance molecular markers study. Malar J 2013;12: 107.
51. Baker J, McCarthy J, Gatton M, Kyle DE, Belizario V, Luchavez J, et al. Genetic diversity of *Plasmodium falciparum* histidine-rich protein 2 (PfHRP2) and its effect on the performance of PfHRP2-based rapid diagnostic tests. J Infect Dis 2005;192:870-7.
52. Baker J, Ho M-F, Pelecanos A, Gatton M, Chen N, Abdullah S, et al. Global sequence variation in the histidine-rich proteins 2 and 3 of *Plasmodium falciparum*: implications for the performance of malaria rapid diagnostic tests. Malar J 2010;9:129.
53. Mariette N, Barnadas C, Bouchier C, Tichit M, Ménard D. Country-wide assessment of the genetic polymorphism in *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* antigens detected with rapid diagnostic tests for malaria. Malar J 2008;7:219.
54. Wurtz N, Briolant S, Lemarié D, Santi VP de, Pascual A, Roodt T, et al. Retard de diagnostic d'un accès palustre à *Plasmodium falciparum* chez un militaire en Ouganda : négativité des tests de diagnostic rapide associée à un polymorphisme de l'antigène HRP2. Med Sante Trop 2013;23:181-4.
55. Koita OA, Doumbo OK, Ouattara A, Tall LK, Konaré A, Diakité M, et al. False-negative rapid diagnostic tests for malaria and deletion of the histidine-rich repeat region of the hrp2 gene. Am J Trop Med Hyg 2012;86:194-8.
56. Wurtz N, Fall B, Bui K, Pascual A, Fall M, Camara C, et al. Pfhrp2 and pfhrp3 polymorphisms in *Plasmodium falciparum* isolates from Dakar, Senegal: impact on rapid malaria diagnostic tests. Malar J 2013;12:34.
57. Houzé S, Hubert V, Pessec GL, Bras JL, Clain J. Combined deletions of pfhrp2 and pfhrp3 genes result in *Plasmodium falciparum* malaria false-negative rapid diagnostic test. J Clin Microbiol 2011;49:2694-6.
58. Gamboa D, Ho M-F, Bendezu J, Torres K, Chiodini PL, Barnwell JW, et al. A large proportion of *P. falciparum* isolates in the amazon region of Peru lack pfhrp2 and pfhrp3: implications for malaria rapid diagnostic tests. PLoS One 2010;5:e8091.
59. Maltha J, Gamboa D, Bendezu J, Sanchez L, Cnops L, Gillet P, et al. Rapid diagnostic tests for malaria diagnosis in the Peruvian Amazon: impact of pfhrp2 gene deletions and cross-reactions. PLoS One 2012:7.
60. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* : recommandations pour la pratique clinique 2007 (Révisions de la Conférence de consensus 1999). Texte long. Med Mal Infect. 2008;38:68-117.
61. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. Geneva, World Health Organization. 2016. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf
62. Authors inconnu. The effect of dosing regimens on the antimalarial efficacy of dihydroartemisinin-piperaquine: a pooled analysis of

individual patient data. PLoS Med 2013;10.
63. Roseau JB, Pradines B, Paleiron N, Vedy S, Madamet M, Simon F, et al. Failure of dihydroartemisinin plus piperaquine treatment of *falciparum* malaria by under-dosing in an overweight patient. Malar J 2016:15.
64. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N, South East Asian quinine artesunate malaria trial (SEAQUAMAT) group. *Artesunate versus* quinine for treatment of severe *falciparum* malaria: a randomised trial. Lancet 2005;366:717-25.
65. Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyo AP, Tarning J, et al. Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. N Engl J Med 2009;361:455-67.
66. Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, Amaratunga C, Lim P, Suon S, et al. Spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. N Engl J Med 2014;371:411-23.
67. Leang R, Taylor WRJ, Bouth DM, Song L, Tarning J, Char MC, et al. Evidence of *Plasmodium falciparum* malaria multidrug resistance to artemisinin and piperaquine in Western Cambodia: dihydroartemisinin-piperaquine open-label multicenter clinical assessment. Antimicrob Agents Chemother 2015;59:4719-26.
68. Spring MD, Lin JT, Manning JE, Vanachayangkul P, Somethy S, Bun R, et al. Dihydroartemisinin-piperaquine failure associated with a triple mutant including kelch13 C580Y in Cambodia: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 2015;15:683-91.
69. Amaratunga C, Lim P, Suon S, Sreng S, Mao S, Sopha C, et al. Dihydroartemisinin-piperaquine resistance in *Plasmodium falciparum* malaria in Cambodia: a multisite prospective cohort study. Lancet Infect Dis 2016;16:357-65.
70. Gobbi F, Buonfrate D, Menegon M, Lunardi G, Angheben A, Severini C, et al. Failure of dihydroartemisinin-piperaquine treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in a traveller coming from Ethiopia. Malar J 2016;15.
71. Denoeud-Ndam L, Dicko A, Baudin E, Guindo O, Grandesso F, Diawara H, et al. Efficacy of artemether-lumefantrine in relation to drug exposure in children with and without severe acute malnutrition: an open comparative intervention study in Mali and Niger. BMC Med 2016:14.
72. Niaré K, Dara A, Sagara I, Sissoko MS, Guindo CO, Cissé NH, et al. *In vivo* efficacy and parasite clearance of artesunate + sulfadoxine-pyrimethamine *versus* artemether-lumefantrine in Mali. Am J Trop Med Hyg 2016;94:634-9.
73. Nambei WS, Lango Yaya E, Pounguinza S, Achonduh O, Bogon A, Lengande R, et al. Efficacy and safety of antimalarial combinations for treatment of uncomplicated malaria in children in Bangui, Central African Republic. Med Sante Trop 2013;23:313-9.
74. Ndounga M, Pembe Issamou Mayengue, Casimiro PN, Koukouikila-Koussounda F, Bitemo M, Diassivy Matondo B, et al. Artesunate-amodiaquine *versus* artemether-lumefantrine for the treatment of acute uncomplicated malaria in Congolese children under 10 years old living in a suburban area: a randomized study. Malar J 2015;14:423.
75. Sylla K, Abiola A, Tine RCK, Faye B, Sow D, Ndiaye JL, et al. Monitoring the efficacy and safety of three artemisinin based-combinations therapies in Senegal: results from two years surveillance. BMC Infect Dis 2013;13:598.
76. Dieye B, Affara M, Sangare L, Joof F, Ndiaye YD, Gomis JF, et al. West Africa international centers of excellence for malaria research: drug resistance patterns to artemether-lumefantrine in Senegal, Mali, and the Gambia. Am J Trop Med Hyg 2016;95:1054-60.
77. Witkowski B, Amaratunga C, Khim N, Sreng S, Chim P, Kim S, et al. Novel phenotypic assays for the detection of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Cambodia: *in-vitro* and *ex-vivo* drug-response studies. Lancet Infect Dis 2013;13:1043-9.
78. Amaratunga C, Witkowski B, Khim N, Menard D, Fairhurst RM. Artemisinin resistance in P*lasmodium falciparum*. Lancet Infect Dis 2014;14:449-50.
79. Ariey F, Witkowski B, Amaratunga C, Beghain J, Langlois A-C, Khim N, et al. A molecular marker of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. Nature. 2014;505:50-5.
80. Ménard D, Khim N, Beghain J, Adegnika AA, Shafiul-Alam M, Amodu O, et al. A worldwide map of *Plasmodium falciparum* K13-propeller polymorphisms. N Engl J Med 2016;374:2453-64.
81. Taylor SM, Parobek CM, DeConti DK, Kayentao K, Coulibaly SO, Greenwood BM, et al. Absence of putative artemisinin resistance mutations among *Plasmodium falciparum* in Sub-Saharan Africa: a molecular epidemiologic study. J Infect Dis 2015;211:680-8.
82. Cooper RA, Conrad MD, Watson QD, Huezo SJ, Ninsiima H, Tumwebaze P, et al. Lack of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* in Uganda based on parasitological and molecular assays. Antimicrob Agents Chemother 2015;59:5061-4.
83. Ocan M, Bwanga F, Okeng A, Katabazi F, Kigozi E, Kyobe S, et al. Prevalence of K13-propeller gene polymorphisms among *Plasmodium falciparum* parasites isolated from adult symptomatic patients in northern Uganda. BMC Infect Dis 2016:16.
84. Torrentino-Madamet M, Fall B, Benoit N, Camara C, Amalvict R, Fall M, et al. Limited polymorphisms in K13 gene in *Plasmodium falciparum* isolates from Dakar, Senegal in 2012-2013. Malar J 2014:13.
85. Boussaroque A, Fall B, Madamet M, Camara C, Benoit N, Fall M, et al. Emergence of mutations in the K13 propeller gene of *Plasmodium falciparum* isolates from Dakar, Senegal, in 2013-2014. Antimicrob Agents Chemother 2015;60:624-7.
86. Ouattara A, Kone A, Adams M, Fofana B, Maiga AW, Hampton S, et al. Polymorphisms in the K13-propeller gene in artemisinin-susceptible *Plasmodium falciparum* parasites from Bougoula-Hameau and Bandiagara, Mali. Am J Trop Med Hyg 2015;92:1202-6.
87. Kamau E, Campino S, Amenga-Etego L, Drury E, Ishengoma D, Johnson K, et al. K13-propeller polymorphisms in *Plasmodium falciparum* parasites from sub-Saharan Africa. J Infect Dis 2015;211:1352-5.
88. Muwanguzi J, Henriques G, Sawa P, Bousema T, Sutherland CJ, Beshir KB. Lack of K13 mutations in *Plasmodium falciparum* persisting after artemisinin combination therapy treatment of Kenyan children. Malar J 2016;15:36.
89. Hawkes M, Conroy AL, Opoka RO, Namasopo S, Zhong K, Liles WC, et al. Slow clearance of *Plasmodium falciparum* in severe pediatric malaria, Uganda, 2011-2013. Emerg Infect Dis 2015;21:1237-9.
90. Dorkenoo AM, Yehadji D, Agbo YM, Layibo Y, Agbeko F, Adjeloh P, et al. Therapeutic efficacy trial of artemisinin-based combination therapy for the treatment of uncomplicated malaria and investigation of mutations in K13 propeller domain in Togo, 2012-2013. Malar J 2016:15.
91. Amato R, Lim P, Miotto O, Amaratunga C, Dek D, Pearson RD, et al. Genetic markers associated with dihydroartemisinin-piperaquine failure in *Plasmodium falciparum* malaria in Cambodia: a genotype-phenotype association study. Lancet Infect Dis 2016; Nov 3. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30409-1. [en cours d'impression]
92. Witkowski B, Duru V, Khim N, Ross LS, Saintpierre B, Beghain J, et al. A surrogate marker of piperaquine-resistant *Plasmodium falciparum* malaria: a phenotype-genotype association study. Lancet Infect Dis 2016; Nov 3. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30415-7. [en cours d'impression]
93. Venkatesan M, Gadalla NB, Stepniewska K, Dahal P, Nsanzabana C, Moriera C, et al. Polymorphisms in *Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter and multidrug resistance 1 genes: parasite risk factors that affect treatment outcomes for *P. falciparum* malaria after artemether-lumefantrine and artesunate-amodiaquine. Am J Trop Med Hyg 2014;91:833-43.
94. Sondo P, Derra K, Diallo Nakanabo S, Tarnagda Z, Kazienga A, Zampa O, et al. Artesunate-amodiaquine and artemether-lumefantrine therapies and selection of Pfcrt and Pfmdr1 alleles in Nanoro, Burkina Faso. PLoS One 2016;11:e0151565.
95. Baraka V, Tinto H, Valea I, Fitzhenry R, Delgado-Ratto C, Mbonye MK, et al. *In vivo* selection of *Plasmodium falciparum* Pfcrt and Pfmdr1 variants by artemether-lumefantrine and dihydroartemisinin-piperaquine in Burkina Faso. Antimicrob Agents Chemother 2015;59:734-7.
96. Mbaye A, Dieye B, Ndiaye YD, Bei AK, Muna A, Deme AB, et al. Selection of N86F184D1246 haplotype of Pfmdr1 gene by artemether-lumefantrine drug pressure on *Plasmodium falciparum* populations in Senegal. Malar J 2016:15.

BON DE SOUSCRIPTION

26.00 € AU LIEU DE 38,00€

PARUTION : AVRIL 2018

« Album relié quadrichromie, prix public 38,00 € »



DROITS D'AUTEURS REVERSÉS à la CABAT et au Foyer d'Entraide de la Légion Etrangère

SOUS LA DIRECTION DU MÉDECIN EN CHEF AIGLE

INDICATIF «CLOCHETTE»

Médecins des BEP et des REP

70 ans au service des légionnaires parachutistes

Ce livre a pour vocation de donner une autre vision du 2e REP sous l'angle de son soutien médical.

Il fait découvrir, au travers de ce prisme, les opérations majeures menées depuis 70 ans. On s'immergera dans le passé de tous les médecins ayant répondu un jour à la radio à cet indicatif si particulier de « Clochette » : celui du « toubib » des BEP et des REP.

On y découvre les moyens humains, les matériels et les techniques pour remplir au mieux cette mission passionnante : le soutien des légionnaires parachutistes en opérations.

Mais surtout ce sont ces « histoires vécues sous le béret vert », qui font mesurer le sens de cet engagement pour les équipes médicales. Cette Légion qui les a vus débarquer un jour et qu'ils étaient venus servir a fini par les adopter. Souvenirs attendris, aventures humaines, moments de détente et actes héroïques, fraternité d'armes et plaisanteries amicales, la culture carabine s'y teinte des traditions légionnaires. Les tragédies les plus sombres y côtoient les instants les plus cocasses et des anecdotes pleines d'humour.

OFFRE VALABLE JUSQU'AU 20 FÉVRIER 2018

Nb d'exemplaire(s) : _____ au prix spécial de 26 € TTC l'unité, soit _____€ + 9,60 €* = **TOTAL** _____€

** Participation aux frais d'envoi 9,60 €, uniquement France métropolitaine (autres destinations, nous consulter)*

Franco de port à partir de 10 exemplaires

Règlement uniquement par chèque libellé à l'ordre de :

Lavauzelle Graphic

A retourner à : Lavauzelle Graphic - BP 8 - Le Prouet - 87350 PANAZOL

Nom : _____ Prénom : _____

Adresse : _____ CP : _____

Ville : _____ Tél : _____

Mail : _____ Signature

Contact : LAVAUZELLE GRAPHIC, Catherine Guillaudeux, tél. 05 55 58 45 57, c.guillaudeux@lavauzelle.com

@LavauzelleEdit @LavauzelleEdit