Rapport du Médecin général sur la méfloquine

CHAPITRE 1 Introduction

1.1 Contexte

Le paludisme est une maladie parasitaire potentiellement mortelle qui sévit dans de nombreuses régions tropicales et subtropicales du globe. Il présente un risque pour le personnel des Forces armées canadiennes (FAC) qui se rend dans des zones endémiques, que ce soit pour un déploiement opérationnel ou un voyage d'agrément. La prévention du paludisme repose sur de multiples tactiques, dont les mesures pour éviter les piqûres des moustiques qui en sont le vecteur et l'utilisation d'un médicament contre le paludisme (appelé chimioprophylaxie du paludisme [CPP]) pour éliminer les parasites inoculés par les piqûres.

L'approche des FAC en matière de prévention du paludisme, y compris l'utilisation de la CPP, est conforme aux recommandations de pratique clinique (RPC) canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (référence 1.1). Dans la plupart des zones où sévit la forme de paludisme la plus dangereuse (*Plasmodium falciparum*), les RPC canadiennes et les FAC recommandent aux voyageurs d'utiliser l'une des trois options suivantes pour la CPP : la méfloquine, l'atovaquone-proguanil (AP) (nom commercial Malarone®) ou la doxycycline. Au sein des FAC, en ce qui concerne ces options, la politique actuelle est que chaque militaire peut choisir son agent privilégié parmi ceux qui sont jugés adéquats sur le plan médical, après une discussion appropriée avec son fournisseur de soins de santé.

L'utilisation de la méfloquine comme option de CPP dans les FAC a récemment reçu beaucoup d'attention, notamment à l'occasion d'enquêtes du Comité permanent des anciens combattants (référence 1.2), de commentaires des médias et de préoccupations soulevées par les vétérans. Des critiques similaires ont été formulées dans d'autres pays, par exemple, les États-Unis, le Royaume-Uni et l'Australie. Bien que les détails aient varié d'un endroit à l'autre, la préoccupation fondamentale portait sur le caractère adéquat de l'utilisation de la méfloquine comme agent de CPP pour le personnel militaire. Cette préoccupation tenait généralement au fait que le personnel militaire constitue une population unique, avec des facteurs de risque spécifiques qui pourraient les prédisposer aux effets indésirables potentiellement associés à la méfloquine, par exemple, des effets neuropsychiatriques (référence 1.1).

L'intérêt soulevé récemment par la méfloquine au Canada pourrait être lié à l'ajout d'un encadré « Mises en garde et précautions importantes » dans la monographie de produit (référence 1.3) en août 2016. Cet encadré est placé près du début de la monographie et souligne les contre-indications et les effets indésirables neuropsychiatriques potentiels qui peuvent se produire avec l'utilisation. Ces mises en garde sont les suivantes :

> · « *La méfloquine ne doit pas être prescrite comme chimioprophylaxie chez les patients souffrant de troubles psychiatriques importants »;*
> · *« La méfloquine peut causer des effets indésirables neuropsychiatriques qui peuvent persister une fois le traitement interrompu »; et*
> · *« Lors d'une utilisation prophylactique, l'utilisation de la méfloquine doit être interrompue et un traitement alternatif doit être substitué si des symptômes psychiatriques ou neurologiques se manifestent ». (traduction libre)*

Ces avertissements étaient inclus dans les versions précédentes de la monographie de produit. Cependant, Santé Canada a modifié le format des monographies. Un encadré est désormais utilisé pour mettre en évidence les mises en garde et les précautions importantes. La décision d'inclure une mise en garde encadrée est fondée sur la possibilité d'événements indésirables cliniquement importants ou

potentiellement mortels associés au médicament. Par conséquent, les monographies de nombreux produits (y compris celle de la méfloquine) comprennent maintenant des mises en garde encadrées.

1.2 But du rapport

Compte tenu des préoccupations soulevées au sujet de la méfloquine, le chef d'état-major de la Défense (CEMD) des Forces armées canadiennes a chargé le médecin général d'analyser de manière critique l'ensemble des connaissances sur la méfloquine et d'entreprendre un examen de l'expérience des FAC à l'égard de ce médicament. Ce rapport est la réponse du médecin général à cette tâche.

1.3 Structure du rapport

Le rapport est divisé en plusieurs chapitres, qui répondent chacun à plusieurs questions clés :

- Quelle a été l'expérience des FAC à l'égard de la méfloquine? (chapitre 2)
- Les FAC suivent-elles les pratiques recommandées pour prescrire la méfloquine, par exemple, le processus comprend-il une rencontre individuelle avec un clinicien? (chapitre 3)
- Les recommandations de pratique clinique (RPC) canadiennes pour la prévention du paludisme (et par extension l'approche des FAC) sont-elles conformes aux approches employées par d'autres autorités nationales et internationales? (chapitre 4)
- Par rapport aux autres options pharmacologiques, la méfloquine présente-t-elle un risque plus élevé d'effets indésirables potentiels pour le personnel militaire? (chapitre 5)
- Par rapport aux autres options pharmacologiques, la méfloquine réduit-elle la capacité à exécuter des tâches professionnelles? (chapitre 5)
- Y a-t-il des preuves de la survenue d'effets indésirables à long terme potentiellement associés à la méfloquine chez le personnel militaire? (chapitre 5)

Le dernier chapitre du rapport, le chapitre 6, résume les résultats et contient des recommandations.

1.4 Élaboration du rapport

Ce rapport a été préparé par le Groupe de travail (GT) du médecin général des FAC sur la méfloquine. Le GT était composé de personnel des FAC et de civils du ministère de la Défense nationale (MDN). Tous les membres ont participé à l'élaboration de la politique des FAC sur la prévention du paludisme, y compris les recommandations pour la CPP. De plus, un membre du GT représente le Ministère au sein du comité responsable, entre autres choses, de l'élaboration des RPC canadiennes pour la prévention du paludisme.

Chaque chapitre de recherche (chapitres 2 à 5) contient une description des méthodes utilisées. L'accent est mis sur l'élaboration d'analyses objectives fondées sur des données probantes, dans la mesure du possible. Dans certaines circonstances, des critères rigoureux ont été appliqués (par exemple, au chapitre 5) afin d'inclure uniquement les données les plus pertinentes et de la plus haute qualité. Tout au long du rapport, nous mettons l'accent sur la transparence pour permettre au lecteur de comprendre les raisons qui sous-tendent les décisions prises à l'issue des analyses et les conclusions tirées.

Références

1.1 Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages. 2014. Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme.

1.2 Comité permanent des anciens combattants. La santé mentale et la prévention du suicide chez les vétérans. 42e législature, 1re session. http://www.parl.gc.ca/Committees/fr/ACVA/StudyActivity?studyActivityId=9153634 (consulté le 22 décembre 2016)

1.3 Monographie de produit – méfloquine. https://www.aapharma.ca/downloads/en/PIL/2016/Mefloquine-PM.pdf (consulté le 2017-03-20) (anglais seulement)

CHAPITRE 2 Expérience à l'égard de la méfloquine

Question principale

Quelle a été l'expérience des FAC à l'égard de la méfloquine?

Sommaire

- *La politique des FAC sur la prévention du paludisme, y compris son approche de l'utilisation de la CPP, est conforme aux RPC canadiennes pour la prévention du paludisme.*
- *Comme décrit dans les RPC canadiennes, la méfloquine demeure un agent de CPP utile. Dans certains cas, c'est l'option privilégiée de CPP, notamment chez certaines populations particulières (par exemple, au cours du premier trimestre de grossesse), si les autres agents sont contre-indiqués ou si le patient préfère ce médicament.*
- *Au cours des 15 dernières années, les pratiques de prescription ont considérablement changé en ce qui concerne la CPP. Au début des années 2000, la méfloquine était le médicament le plus prescrit. Cependant, à partir de 2004 (ce qui coïncide avec la disponibilité de l'AP), les pratiques ont changé, et le taux d'utilisation de la méfloquine a diminué, à mesure que la prescription d'AP gagnait en importance.*

Conclusion

Les FAC utilisent la méfloquine comme antipaludéen depuis plus de vingt ans. Elle demeure une option, avec la doxycycline et l'AP, dans les zones où sévit la forme la plus dangereuse du paludisme (Plasmodium falciparum). Au cours des 15 dernières années, les tendances relatives à l'utilisation de la CPP dans les FAC ont changé, et la méfloquine représente maintenant une minorité des ordonnances.

2.1 Introduction

De 1991 à juillet 1992, quatre-vingt-seize fonctionnaires de la Défense nationale qui se rendaient au Cambodge et en Afrique ont reçu de la méfloquine, en vertu des dispositions de l'Étude de contrôle de l'innocuité du Lariam, une étude clinique « ouverte d'accès compassionnel », parrainée par le fabricant du médicament (référence 2.1). Quelques mois plus tard, à l'automne et à l'hiver 1992-1993, des membres des FAC ont été déployés en Somalie. Le détachement d'avant-garde est arrivé sur le terrain (avec le médecin militaire) le 13 décembre 1992, et le détachement principal a été déployé le 1er janvier 1993. Sur la base d'un taux potentiel d'incidence du paludisme de 2 à 3 % par mois, il a été calculé qu'il pourrait y avoir de 18 à 27 cas de paludisme par mois si le personnel était déployé sans protection. Cela pourrait entraîner d'un à trois décès liés au paludisme pendant le déploiement de six mois. Étant donné qu'il était connu que la région était une zone de résistance à la chloroquine, la méfloquine était recommandée comme médicament de choix pour la chimioprophylaxie du paludisme. Alors que la plupart des 1 400 membres des FAC (unités terrestres, navales et aériennes) recevaient de la méfloquine, certains ont utilisé la doxycycline en raison de contre-indications ou d'intolérance.

Les membres des FAC qui ont été déployés en Somalie n'ont pas participé à l'étude de contrôle de l'innocuité, car les directives de l'étude n'étaient pas compatibles avec les exigences opérationnelles du déploiement en Somalie (référence 2.2). Dans les semaines qui ont suivi le déploiement en Somalie, le médicament a été homologué au Canada, qui a émis un avis de conformité le 22 janvier 1993, à l'instar des nombreux pays qui avaient déjà approuvé le médicament et conformément aux recommandations de différents organismes (y compris l'Organisation mondiale de la santé et les Centers for Disease Control). C'est ainsi que les FAC ont commencé à utiliser la méfloquine.

2.2 Bref historique des difficultés posées par la prévention le paludisme

Bien que la cause de la « fièvre des marais », plus tard appelée malaria d'après le terme italien pour « mauvais air » (mal'aria), ait été enveloppée de mystère depuis des milliers d'années, cela n'a pas empêché les tentatives de traitement des personnes atteintes de la maladie (référence 2.3). Après tout, le paludisme était, et est toujours, la principale maladie parasitaire au monde. Cette maladie potentiellement mortelle est transmise par la piqûre de certains moustiques. À toutes les époques, le paludisme a freiné des armées et fait basculer la volonté politique d'empires, en emportant leurs principaux dirigeants. Aujourd'hui encore, plus de la moitié de la population mondiale risque de contracter le paludisme, et près de 500 000 décès sont attribués au paludisme dans le monde (référence 2.4).

La recherche d'un remède contre le paludisme a été un long parcours. Bien que le parasite qui cause le paludisme n'ait été identifié qu'en 1880, depuis près de deux millénaires, les guérisseurs chinois faisaient bouillir les feuilles d'une herbe semblable à une fougère pour en faire un thé qui guérit la fièvre des marais et d'autres affections. Dans les années 1970, l'ingrédient actif a été extrait de l'herbe et a permis la mise au point d'un médicament antipaludéen maintenant connu sous le nom d'artémisinine. En Amérique du Sud, les missionnaires jésuites vivant au Pérou dans les années 1600 faisaient bouillir l'écorce écrasée de quinquina pour préparer un traitement. En 1820, la quinine a été extraite de l'écorce et le produit chimique purifié a ensuite remplacé l'écorce comme traitement habituel du paludisme (référence 2.5).

La quinine est restée le pilier du traitement contre le paludisme jusqu'aux années 1920, lorsque des antipaludéens synthétiques plus efficaces, dont la pamaquine et la mépacrine, sont devenus disponibles. En 1945, le plus important de ces nouveaux médicaments, la chloroquine, a été synthétisé par des scientifiques américains qui poursuivaient les recherches menées par des scientifiques allemands sept ans plus tôt pour découvrir un substitut à la quinine. Après la guerre, la chloroquine et le tristement célèbre DDT sont devenus les principales armes de la campagne mondiale d'éradication du paludisme de l'OMS. Malheureusement, la résistance à la chloroquine a commencé à être signalée en 1959 et, vu l'augmentation des cas de paludisme et de décès pendant la guerre menée par les États-Unis au Vietnam, une démarche visant à découvrir de nouveaux antipaludéens a été lancée.

En 1963, le nouveau programme de développement d'antipaludéens de l'armée américaine a été chargé de développer des médicaments pour la prévention ou le traitement du paludisme, en particulier les souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine (référence 2.6). Le programme se voulait une plate-forme de recherche inclusive, comprenant tant l'analyse des substances chimiques présentes dans diverses sources que la synthèse de nouveaux composés à partir des substances prometteuses.

Le programme a examiné plus de 200 000 composés sur une période de 10 ans, mais peu de composés ont passé avec succès les procédures rigoureuses de criblage. Avant de pouvoir passer aux études cliniques, il fallait d'abord vérifier l'efficacité et la tolérance dans des systèmes d'essai primaires et

secondaires chez l'animal. En 1974, seulement 26 composés ou associations représentant 14 grandes classes de composés avaient été sélectionnés pour les essais cliniques. Plusieurs centaines d'autres avaient montré des degrés d'activité variables dans un ou plusieurs systèmes d'essai, mais seuls les composés les plus actifs de chaque classe de médicaments ont été retenus. Certains appartenaient à des familles de composés déjà connues en tant qu'antipaludéens. Le composé WR 142 490 faisait partie de ces 26 composés. Celui-ci a par la suite été nommé méfloquine, d'après son nom chimique : (S)-[2,8-Bis(tri***fl***u***o***ro***mé***thyl)-4-***quin***oléinyl][(2R)-2-pipéridinyl]méthanol. Ce médicament était efficace à la fois pour traiter le paludisme et, lorsqu'il est pris une fois par semaine, pour le prévenir.

2.3 Utilisation d'antipaludéens au sein des FAC

Le paludisme est une maladie infectieuse potentiellement mortelle à laquelle les militaires peuvent être exposés dans le cadre de leurs fonctions lorsqu'ils sont en mission ou en déplacement dans des régions du monde où cette maladie est présente. L'utilisation de médicaments pour prévenir le paludisme est un élément essentiel de l'arsenal préventif offert aux membres des FAC, avec l'utilisation de répulsifs topiques contenant du DEET, de moustiquaires de lit et, dans certains cas, d'uniformes imprégnés de perméthrine pour éviter les piqûres d'insectes.

Les FAC utilisent tous les agents de chimioprophylaxie du paludisme (CPP) conformément aux recommandations de pratique clinique (RPC) canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme, élaborées par le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV). Avant qu'une personne ne reçoive une prescription de CPP, elle rencontre un fournisseur de soins de santé qui vérifie, entre autres, s'il existe des contre-indications aux options de CPP recommandées, d'après la monographie actuelle du produit. S'il y a des contre-indications ou d'autres préoccupations pour un médicament particulier, le fournisseur de soins recommande l'un des autres médicaments possibles.

Les grands déploiements présentent des difficultés particulières. Les prescripteurs autorisés de CPP comprennent les médecins, les infirmières praticiennes, les adjoints au médecin et, depuis récemment, les pharmaciens. Pour répondre aux défis des grands déploiements, des « ordonnances collectives » de CPP ont été utilisées. Ce processus désigne une délégation consentie par un médecin à un pharmacien ou à plusieurs pharmaciens désignés, autorisant le pharmacien à distribuer la CPP à un groupe d'individus conformément aux directives opérationnelles de la D PSF (Direction – Protection de la santé de la force). Des outils de dépistage des patients, des questionnaires et des listes de contrôle sont utilisés pour identifier les patients qui doivent consulter un médecin.

Trois options sont actuellement recommandées comme agents de première ligne pour les déploiements ou les déplacements dans des zones de résistance à la chloroquine : la méfloquine, l'atovaquone-proguanil (AP) et la doxycycline. Les militaires peuvent choisir – après discussion avec leur fournisseur de soins de santé – parmi les agents compatibles avec leur état de santé. Même pour les zones où le paludisme est sensible à la chloroquine, un choix est offert (par exemple, la chloroquine, l'AP, la doxycycline ou la méfloquine pourraient être choisis pour Haïti).

Tous les schémas de CPP primaire recommandés impliquent la prise d'un médicament avant, pendant et après le déploiement dans une zone impaludée. Il convient de commencer la prise du médicament avant le départ pour obtenir une concentration sanguine adéquate avant que le personnel déployé soit exposé aux parasites du paludisme. Cela a également l'avantage de permettre de déceler les réactions

indésirables au médicament avant le déploiement, car elles se produisent généralement dès les premières doses.

Le traitement par la méfloquine est généralement commencé 3 semaines avant l'arrivée dans une zone où le paludisme est endémique, avec un schéma posologique de 250 mg par voie orale une fois par semaine (pour les adultes). La doxycycline et l'AP sont tous deux pris une fois par jour, le traitement commençant 3 jours avant l'arrivée dans une zone où le paludisme est endémique. La dose orale de doxycycline chez l'adulte est de 100 mg, et celle de l'AP est de 250/100 mg (combinés sous forme de comprimé unique). Le tableau suivant résume la politique actuelle des FAC en ce qui concerne la posologie de la CPP (tableau 2.1, référence 2.7).

Tableau 2.1 : Posologie de la CPP, d'après la Norme de la D PSF n° PCMT/2011/27 (référence 2.7)

Traitement prophylactique contre le paludisme			
Médicament	**Fréquence**	**Avant l'arrivée dans la région**	**Après le départ de la région**
Zones de chloroquinorésistance			
Méfloquine (Sauf dans les régions de résistance à la chloroquine et à la méfloquine)	Hebdomadaire	3 semaines	4 semaines
Doxycycline	Tous les jours	3 jours	4 semaines
Atovaquone-proguanil	Tous les jours	3 jours	7 jours
Autre possibilité dans les régions où le paludisme est sensible à la chloroquine			
Chloroquine	Hebdomadaire	3 semaines	4 semaines

La méfloquine est très efficace pour prévenir le paludisme. Dans le contexte où il existe peu d'agents de chimioprophylaxie antipaludique, le schéma posologique du médicament, ainsi que son utilisation dans des populations particulières peuvent être considérés comme un avantage par rapport aux autres médicaments. Le schéma posologique (une fois par semaine) peut améliorer l'observance et fournir une meilleure protection que les médicaments qui sont pris chaque jour, en ce sens qu'il offre plus de souplesse par rapport aux doses tardives ou oubliées. La méfloquine peut également être utilisée chez les enfants et à tous les trimestres de la grossesse.

Avant 2002, les FAC privilégiaient la méfloquine pour la chimioprophylaxie du paludisme dans de nombreux scénarios où une résistance à la chloroquine s'était développée. Du début de son utilisation en 1992 jusqu'en 2002, elle a été utilisée dans plusieurs déploiements, notamment :

- Op DELIVERANCE (Somalie)
- Op MARQUIS/Centre cambodgien de déminage (Cambodge)
- Op CONSONANCE (Mozambique)
- Op PANDA (Papouasie-Nouvelle-Guinée)
- Op PRUDENCE (République centrafricaine)
- Op TANGO (Sahara occidental)
- Op LANCE/Op PASSAGE (Rwanda)
- Op PASTEL (Angola)
- Op PRESERVE (Éthiopie)
- Op ADDITION/Op ECLIPSE (Éthiopie/Érythrée)

- Op SCULPTURE/Op REPTILE (Sierra Leone)
- Op ASSURANCE/Op CROCODILE (République démocratique du Congo/Zaïre)
- Op TOUCAN (Timor oriental)
- Op APOLLO (Afghanistan)

En 2004, les recommandations du DPSF donnaient la préférence à la méfloquine ou à la doxycycline pour les expositions de plus de quatre semaines, et à l'AP ou à la doxycycline pour des expositions de moins de 28 jours[1] (chez le personnel déployé dans les zones de paludisme endémique). Depuis 2008, ces préférences ont été supprimées et, lorsque la chimioprophylaxie du paludisme est nécessaire, un choix éclairé parmi toutes les options possibles est autorisé (chez le personnel déployé dans les zones de paludisme endémique). Tout au long de toute l'expérience d'utilisation de la méfloquine dans les FAC, ce médicament a été prescrit à environ 18 000 personnes (depuis la Somalie jusqu'aux données les plus récentes de 2016). Il est à noter que la méfloquine n'a jamais été approuvée en vue d'une utilisation par le personnel navigant[2].

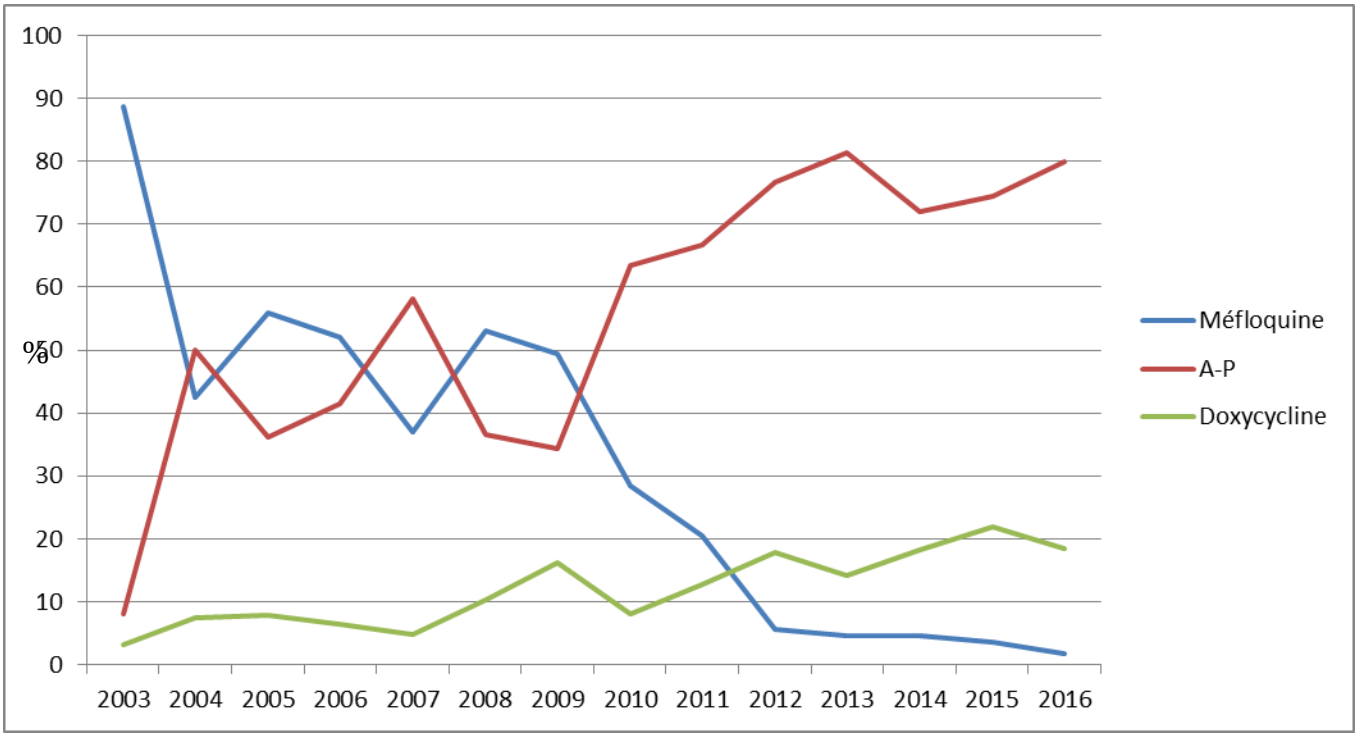
Il existe un certain nombre de facteurs à la fois propres à la mission et propres à l'individu qui doivent être pris en considération au moment de choisir une CPP. À cette fin, une analyse approfondie de la transmission du paludisme dans la région de déploiement est réalisée avant la formulation de recommandations définitives concernant la protection de la santé. Cette capacité s'est accrue depuis la création de la Direction – Protection de la santé de la Force au sein du Groupe des Services de santé des Forces canadiennes, à la suite du projet Rx2000 (référence 2.8).

Le choix de la CPP peut maintenant être guidé par l'évaluation détaillée des risques que présentent les emplacements et les activités possibles du personnel des FAC, ce qui représente une amélioration de la stratégie de protection de la santé depuis 2003. Par exemple, à Kaboul en 2005 et à l'aérodrome de Kandahar en 2006, il a été recommandé de ne pas exiger de CPP. Toutefois, si le personnel voyageait et demeurait à l'extérieur de Kaboul ou de l'aérodrome de Kandahar pour la nuit, l'AP ou la doxycycline étaient recommandés pour ces excursions de courte durée.

En ce qui concerne l'expérience globale d'utilisation de la CPP dans les FAC, les recommandations et les choix offerts au personnel ont influencé les tendances dans l'utilisation des médicaments destinés à la chimioprophylaxie du paludisme (au cours des quatorze dernières années) (tableau 2.2). En 2003, près de 90 % du personnel des FAC qui avait besoin d'une CPP recevait de la méfloquine et de l'AP ou de la doxycycline en remplacement, quoiqu'assez rarement. De 2004 à 2009, la méfloquine représentait entre 37 % et 56 % des ordonnances, parfois à égalité avec l'AP; en 2010, la proportion est passée à 28,5 %, en 2011 à 20,4 %. En 2012, seulement 5,6 % des personnes qui avaient besoin de CPP ont reçu la méfloquine. Pour la période la plus récente, seulement 20 ordonnances (ou 1,7 % des ordonnances de chimioprophylaxie du paludisme) ont été rédigées en 2016.

[1] L'AP en doses quotidiennes était limitée aux périodes plus courtes et exigeait un rodage plus court. La méfloquine en doses hebdomadaires était utilisée avec succès à l'occasion de déploiements prolongés et exigeait un rodage plus long.
[2] L'ARC n'a pas mené de recherches primaires sur la méfloquine, ni analysé les données relatives à la méfloquine de façon systématique. La non-utilisation de la méfloquine repose plutôt sur l'acceptation des positions généralement exprimées par les autorités de médecine aéronautique autres que l'ARC.

Tableau 2.2 : Proportion (%) des ordonnances de 2003 à 2016



2.4 Réponses antérieures des FAC aux préoccupations concernant la méfloquine

À la suite des événements survenus en Somalie en 1993, les FAC (plus précisément le médecin général et les directions responsables de la protection de la santé de la force) ont répondu aux questions sur le profil des effets indésirables de la méfloquine. À partir de 1994, diverses questions ont été soumises à la Chambre des communes et au Sénat. Des réponses d'experts ont été fournies à la fois au sein des FAC et par les chefs de file canadiens en médecine tropicale. Les champs d'enquête se sont poursuivis et figurent au rapport de la Commission d'enquête sur la Somalie de 1997, dans le Rapport du vérificateur général du Canada d'avril 1999 et dans le témoignage au Comité permanent des comptes publics de novembre 1999.

Parallèlement, en 1997, le MDN a annoncé qu'une étude clinique serait menée afin d'étudier les effets secondaires possibles liés à l'utilisation de la méfloquine. L'étude propre au MDN chercherait à déterminer s'il y avait des effets « neuropsychologiques » objectivement mesurables associés à la méfloquine. La conception de l'étude, préalablement approuvée par le Conseil de recherche sur les services de santé en 1995, consistait en un essai à double insu, randomisé et contrôlé par placebo. Les sujets de l'étude devaient être des militaires bénévoles devant être déployés dans une région de paludisme endémique, qui auraient reçu la méfloquine dans le cadre de la préparation habituelle avant le déploiement. Il était prévu que l'étude dure quelques semaines avant le déploiement. La taille de l'échantillon proposée était de 280 personnes par groupe actif et groupe placebo. En 1998, l'étude n'avait toujours pas été menée, parce que le personnel des FAC n'était pas déployé en nombre suffisant dans une région où l'utilisation de la méfloquine était requise et, au début de 1999, la proposition a été abandonnée.

En 1998, dans le cadre d'une série de questions parlementaires concernant l'utilisation de la méfloquine dans les FAC, on a posé la question suivante, identifiée Q-138 :

Parmi les membres des Forces canadiennes qui ont pris de la méfloquine depuis 1992, combien se sont suicidés ou ont tenté de le faire; en quelle année les incidents se sont-ils produits; se sont-ils produits au Canada ou à l'étranger et, dans ce dernier cas, dans quels pays.

En préparation pour répondre à la question parlementaire Q-138, le GPA Police a effectué un examen informel (référence 2.9). La méthodologie consistait à dresser une liste brute des suicides et des tentatives de suicides déclarés à la police militaire. Les données ont ensuite été recoupées avec les lieux du suicide pour vérifier si ces endroits exigeaient une chimioprophylaxie du paludisme. Aucun des fichiers n'a été examiné individuellement, les associations potentielles ou la causalité n'ont donc pas été évaluées. Il a également été précisé que l'exposition préalable à la méfloquine n'avait pas été déterminée, encore une fois parce que les données étaient tirées d'une feuille de calcul centrale qui ne comportait pas ce niveau d'information.

Cela semble être la première fois que des données ont été utilisées pour déterminer si le déploiement au cours d'une opération des FAC et la prise de méfloquine pour la chimioprophylaxie du paludisme étaient associés à une augmentation du risque de suicide. Les limites inhérentes à ce processus sont facilement apparentes, et de nombreuses questions d'étude potentielles restent sans réponse à la suite de cet exercice. Cependant, il permet d'illustrer certaines des exigences, advenant qu'une étude plus solide soit entreprise.

2.4.1 Autres études

Comme mentionné ci-dessus, il existe peu d'études analysant les effets négatifs possibles à court ou à long terme de l'utilisation de CPP *dans les FAC.* Malheureusement, toute étude menée au sein des FAC en vue d'une telle analyse sera grandement limitée par sa puissance statistique. La puissance statistique est la probabilité qu'une étude détecte un effet lorsqu'il y a un effet à détecter. Étant donné que la méfloquine n'a été prescrite qu'à environ 18 000 membres des FAC, une étude des effets indésirables potentiels ne pourrait détecter qu'un effet très important. Comme on le verra au chapitre 5 de ce rapport, aucun effet important n'est observé et, par conséquent, des études nécessitant plusieurs centaines de milliers de participants seraient nécessaires afin de détecter des effets statistiquement significatifs.

2.5 Controverse entourant la méfloquine

Malgré les premiers rapports indiquant que la méfloquine était bien tolérée et causait peu d'effets indésirables (référence 2.10), après que son utilisation se soit répandue comme antipaludéen (en particulier aux doses plus élevées pour le traitement), des rapports d'effets indésirables courants et peu courants liés à l'utilisation de la méfloquine ont commencé à être publiés (référence 2.11). Les troubles neuropsychiatriques sont les effets indésirables qui présentent le plus grand intérêt, tant pour les chercheurs que pour le public. Ces troubles comprennent deux grandes catégories de symptômes : troubles du système nerveux central et périphérique (maux de tête, étourdissements, vertiges, convulsions) et troubles psychiatriques (troubles psychiatriques majeurs, troubles affectifs, anxiété et troubles du sommeil) (référence 2.12). Malheureusement, les experts ne s'entendaient pas (et ne s'entendent toujours pas) sur la tolérabilité de la prophylaxie par la méfloquine par rapport aux autres médicaments, principalement en ce qui concerne les troubles neuropsychiatriques.

En 1989, l'OMS a organisé une consultation informelle sur les réactions du système nerveux central liées à l'utilisation de la méfloquine (référence 2.13). Bien que les données aient été considérées comme trop préliminaires pour justifier un changement intégral des lignes directrices internationales, des directives provisoires concernant l'exclusion de certaines populations (pilotes de ligne, par exemple) ont été promulguées. Ces directives étaient considérées comme une mesure de précaution fondée sur la possibilité d'effets vestibulaires. En 1991, l'OMS a entrepris de rédiger un projet visant à évaluer les troubles du système nerveux central associés à la méfloquine, notamment le type d'événements indésirables observés, leur fréquence et leurs résultats. En utilisant une estimation brute du nombre d'utilisateurs de CPP et de traitement en Europe, on a estimé que 5 pour 100 000 (1 pour 20 000) utilisateurs du traitement prophylactique présentaient des effets indésirables graves. Avec un facteur de conversion – tenant compte d'une sous-déclaration d'au plus 50 % – la fréquence est devenue 1 pour 10 000. Ce chiffre continue d'être utilisé comme estimation approximative du risque d'effets indésirables neuropsychiatriques graves pendant ou après l'utilisation de la méfloquine comme chimioprophylactique. Des taux d'effets indésirables jusqu'à dix fois plus élevés ont été rapportés lorsque la méfloquine est utilisée comme traitement.

Pourtant, de nombreuses études du début des années 1990 n'avaient identifié aucun excès statistiquement significatif d'événements indésirables neuropsychiatriques chez les utilisateurs de méfloquine. Les volontaires des Corps de la Paix utilisant la méfloquine comme CPP pendant plus de 2 ans ont eu des rêves étranges (25 %), de l'insomnie (9 %) et des étourdissements (8,4 %), semblables à ceux causés par la chloroquine (incidence correspondante de 26 %, 6,5 % et 10 %), et aucune réaction neuropsychiatrique n'a été associée étiologiquement à l'utilisation de la méfloquine (référence 2.14). Cependant, au fur et à mesure que les résultats de recherche sur la tolérance à la méfloquine s'accumulaient, de plus en plus d'examinateurs ont commencé à suggérer que des effets indésirables se sont effectivement produits à des taux plus élevés que ceux signalés.

Une grande partie de la recherche sur l'utilisation de la méfloquine explore une ou plusieurs caractéristiques de la méfloquine, notamment l'efficacité (comme CPP ou traitement), la tolérabilité (en insistant sur l'observance) et le profil de réactions indésirables. De nombreuses raisons peuvent expliquer cette disparité dans les résultats d'observation, l'analyse et, finalement, les conclusions. Les documents à l'appui de l'association d'un médicament avec des effets indésirables neuropsychiatriques sont largement composés de rapports de cas, de surveillance post-commercialisation et d'études observationnelles rétrospectives, ce qui rend la causalité difficile à établir. Il existe peu d'essais prospectifs contrôlés de qualité comportant des évaluations de ce type de symptômes ou des critères diagnostiques objectifs. Plus loin dans ce rapport, nous examinons des études concernant spécifiquement le personnel militaire, car l'une des principales considérations et préoccupations liées à l'utilisation de la méfloquine est la possibilité de dégradation du rendement dans un environnement de combat ou militaire.

2.6 Étude des effets indésirables

Lorsqu'on décide de la chimioprophylaxie du paludisme la plus appropriée, il faut tenir compte des risques et des avantages du médicament. Par conséquent, l'apparition d'effets indésirables liés à la prise d'un médicament est un défi courant pour les prescripteurs. Que l'on parle d'effets secondaires, de réactions indésirables aux médicaments, d'effets indésirables des médicaments, d'événements indésirables liés aux médicaments ou d'expériences indésirables liées aux médicaments, tous ces termes décrivent les signes et symptômes non recherchés et (habituellement) indésirables qui se manifestent pendant ou après l'exposition à un médicament. Les réactions indésirables liées aux médicaments ont été classées selon un

certain nombre de schémas de classification différents, mais pour la brièveté, le plus simple est de les classer selon la gravité et la fréquence.

Les réactions indésirables légères ne nécessitent pas d'antidote ou de traitement, et si le patient est déjà hospitalisé, il n'est pas nécessaire de prolonger le séjour. Une réaction indésirable modérée peut exiger un changement de traitement (par exemple, modification de la dose ou ajout d'un autre médicament), mais pas nécessairement l'arrêt du médicament. Une réaction indésirable grave est potentiellement mortelle; elle nécessite l'arrêt du médicament et, s'il y a lieu, un traitement spécifique.

Le Conseil des organisations internationales des sciences médicales (référence 2.15) classe la fréquence des réactions indésirables aux médicaments comme suit :

Très courante	≥ 1/10
Courante (fréquente)	≥ 1/100 et < 1/10
Peu courante (non fréquente)	≥ 1/1 000 et < 1/100
Rare	≥ 1/10 000 et < 1/1 000
Très rare	< 1/10 000

Certains des effets indésirables les plus fréquemment signalés des 200 médicaments les plus prescrits sont les suivants : nausées (effet le plus fréquent), étourdissements (2e rang), maux de tête (3e), fatigue (12e), dépression (15e), tremblements (18e), somnolence (19e), paresthésie (23e), anxiété (24e), myalgie (25e) et nervosité (27e) (référence 2.16). Certains de ces effets indésirables sont également signalés pour la méfloquine (qui n'est pas l'un des 200 médicaments les plus couramment prescrits), mais les taux déclarés varient fortement (de 25 % à >90 %) (référence 2.17). Plusieurs raisons possibles peuvent expliquer le manque de consensus sur les taux d'effets indésirables.

Lorsqu'une réaction indésirable possible est signalée, il faut être conscient des facteurs de confusion potentiels, comme les symptômes préexistants. Certains chercheurs ont souligné que le taux de base de certains de ces symptômes n'est pas connu. En effet, une étude intéressante de 2012 a révélé que le taux d'étourdissements (un effet indésirable des médicaments souvent déclaré) dans la ville de Sao Paulo était de 42 % dans la population générale (l'étude ne comprenait que les personnes ne prenant aucun médicament) (référence 2.18). Dans une autre étude portant sur 3 500 patients atteints de paludisme qui ont été traités le long de la frontière entre la Birmanie et la Thaïlande, des étourdissements se sont produits chez 83 % des adultes et 59 % des enfants (moins de 15 ans) dans les trois premiers jours du traitement par la méfloquine (référence 2.19). Cependant, des étourdissements ont été observés chez 63 % des adultes juste avant le traitement.

Un corollaire de ce qui précède est simplement un biais dans les réponses. Étant donné que la plupart des effets indésirables possibles sont auto-déclarés, les symptômes légers ou modérés n'incitent pas forcément le patient à consulter un professionnel de la santé en vue de trouver une autre CPP ou un traitement pour les symptômes. L'événement n'est alors pas signalé, ou les symptômes peuvent ne pas être reconnus comme étant associés au médicament.

2.6.1 Effets indésirables neuropsychiatriques et causalité

Le terme « neuropsychiatrique » désigne traditionnellement les troubles mentaux ayant une composante biologique. Les illusions, les hallucinations, l'anxiété et l'irritabilité sont des exemples universels de symptômes neuropsychiatriques (SNP). Selon la littérature, la méfloquine peut entraîner, en plus des

effets précédents, d'autres effets indésirables neuropsychiatriques (ou résultats neuropsychiatriques), donc des signes et symptômes neurologiques (comme des vertiges et des paresthésies) et des problèmes de santé mentale courants (comme la dépression) (référence 2.20).

L'évaluation de la causalité et l'explication des mécanismes des troubles psychiatriques et neurologiques signalés avec l'utilisation de la méfloquine sont difficiles pour des raisons biologiques et épidémiologiques. Certains critères doivent être satisfaits pour établir une relation entre un médicament et un effet secondaire particulier (référence 2.21). Les critères habituels d'une réaction confirmée seraient que la réaction suit une séquence temporelle après l'administration du médicament ou que, lorsque la concentration de médicament dans les liquides organiques ou les tissus a été établie, la réaction suit un schéma connu de réponse au médicament, s'atténue ou disparaît après l'arrêt du médicament et réapparaît suite à l'administration répétée du médicament. Des liens moins probables sont envisagés si des conditions sous-jacentes peuvent contribuer à la réaction ou si la réaction ne suit pas un mode de réponse connu au médicament.

Les connaissances ont grandement augmenté en ce qui a trait à la compréhension du rôle que pourrait jouer la méfloquine dans l'apparition d'effets indésirables neuropsychiatriques. Cependant, il reste difficile de quantifier et de qualifier l'efficacité du médicament dans un cadre de gestion des risques, en sous-pesant l'avantage associé à la prévention du paludisme par le médicament et le risque d'effets indésirables liés à son utilisation. Ces difficultés concernent la compréhension des modèles d'auto-déclaration des effets indésirables, l'analyse de la disparité dans les taux d'événements indésirables rapportés dans différentes études et la confirmation des opinions divergentes des experts.

Certains chercheurs ont entrepris d'expliquer les effets indésirables signalés autrement que par des études d'observation (études de cas, études rétrospectives et prospectives), en situant ces effets dans un contexte physiopathologique (le modèle biologique soutenant un syndrome de neurotoxicité). C'est aussi un défi de taille, car même le mode d'action thérapeutique de la méfloquine n'est pas encore complètement compris. Deux des grands problèmes liés à l'étude des effets indésirables associés à la méfloquine ont été l'observation initiale selon laquelle aucun niveau significatif de méfloquine n'a été mesuré dans le liquide céphalorachidien des patients, et la difficulté d'évaluer son accumulation dans le cerveau humain, en dehors des modèles animaux et des études d'autopsie.

Les premiers chercheurs, se référant aux rapports d'enzymes hépatiques anormales, ont émis l'hypothèse que les effets indésirables étaient le résultat d'une atteinte hépatique (« syndrome post-hépatique »), ainsi que d'une « perturbation de la fonction thyroïdienne » (référence 2.22). Bien que la théorie soit demeurée une théorie, une idée similaire a été proposée dans une étude de 2013. Dans ce cas, l'auteur affirmait que les données appuyaient « l'hypothèse selon laquelle la neurotoxicité de la méfloquine et d'autres effets indésirables reflètent une forme endogène d'hypervitaminose A due à un processus impliquant : l'inhibition de la déshydrogénase induite par la méfloquine; l'accumulation de rétinoïdes dans le foie; les dommages hépatocellulaires induits par les rétinoïdes; le passage dans la circulation des rétinoïdes emmagasinés; le transport de ces composés à l'intestin et au cerveau en concentrations toxiques » (référence 2.23).

Au cours de la dernière décennie, un certain nombre de modèles animaux ont été utilisés pour proposer des hypothèses qui visent à expliquer le profil neuropsychiatrique des effets indésirables signalés relativement à l'utilisation de la méfloquine. Dans certaines circonstances, les hypothèses ont été formulées d'après d'autres études qui n'étudiaient pas directement la méfloquine comme agent

thérapeutique, mais plutôt comme catalyseur chimique, en cherchant des composés chimiques qui contribueraient aux résultats de l'étude. Par exemple, les protéines des jonctions communicantes neuronales (appelées « connexines ») ont été impliquées dans les convulsions. L'élaboration d'un modèle d'étude des convulsions chez la souris nécessite soit la modification du cerveau de la souris, soit un simple « blocage » des connexines. La méfloquine est l'une des nombreuses substances qui ont été testées avec succès comme agent bloquant les connexines (référence 2.24). Cela a conduit à un certain nombre de théories du « blocage des connexines » expliquant les symptômes neuropsychiatriques attribués à l'utilisation de la méfloquine.

Plusieurs autres cibles neurologiques ont été ajoutées à la liste des hypothèses. Celles-ci comprennent la perturbation de l'homéostasie calcique des cellules nerveuses (et le stress oxydatif), l'inhibition d'enzymes comme l'acétylcholinestérase ou la butylcholinestérase, l'inhibition des systèmes de transport cellulaire (canaux potassiques sensibles à l'APT, glycoprotéine P) et le blocage des récepteurs (récepteur A2a de l'adénosine, P2X7, courants postsynaptiques inhibiteurs spontanés médiés par les récepteurs) (référence 2.25). Il faut souligner qu'étant donné que beaucoup d'études ne visaient pas spécifiquement la « toxicité » de la méfloquine, les concentrations étaient souvent relativement élevées, et les analyses étaient effectuées au moyen de coupes de cerveau de rongeurs ainsi que de cultures de tissus et de cellules. Par conséquent, ces connaissances peuvent difficilement être extrapolées pour définir la pharmacocinétique humaine.

2.8 Références

2.1 Autres observations et vérifications du Rapport du vérificateur général d'avril 1999 (Défense nationale et Santé Canada : Non-respect des conditions et surveillance inadéquate de l'utilisation avant homologation d'un médicament antipaludique)

2.2 Inquiry of Ministry Q-91 27 March 1998: Reply by the Minister of National Defence

2.3 E. Hempelmann and K. Krafts. 2013. Bad air, amulets and mosquitoes: 2,000 years of changing perspectives on malaria. Malaria Journal. 12:232

2.4 OMS, Rapport 2016 sur le paludisme dans le monde, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254913/1/WHO-HTM-GMP-2017.4-fre.pdf?ua=1

2.5 Achan J. et al. 2011. Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. Malaria Journal. 10: 144.

2.6 C.J. Canfield and R.S. Rozman. 1974. Clinical testing of new antimalarial compounds. Bull. Wld Hlth Org. 50, 203-212

2.7 Norme de la D PSF No PCMT/2001/27 Chimioprophylaxie du paludisme dans les Forces candiennes

2.8 Synopsis Sheet (Effective Project Approval) 00000297 Rx2000 - Force Health Protection Initiative, March 2001

2.9 Email 09/10/1998 DPM Police 3 to D Med Svcs

2.10 P. Magnussen and I.C. Bygbjerg. 1990. Treatment of Plasmodium falciparum malaria with mefloquine alone or in combination with IV quinine at the Department of Communicable and Tropical Diseases, Righospitalet, Copenhagen 1982-1988. Danish Medical Bulletin 37, 563-564.

2.11 J. Bernard, J Le Camus, J Sarrouy. 1987. Encephalopathie toxique à la mefloquine. Press Médicale 16, 1654-1655.

2.12 P. Schlagenhauf. “Mefloquine for Malaria Chemoprophylaxis 1992-1998: A review”. J Travel Med 1999. 6:122-133.

2.13 WHO 1989 Central Nervous System Reactions related to the antimalarial drug Mefloquine. 1054 (anglais seulement)

2.14 H.O. Lobel, M. Miani, T. Eng, K.W. Bernard, A.W. Hightower, C.C. Campbell. 1993. Longterm malaria prophylaxis with weekly mefloquine. Lancet 341:848-851.

2.15 Council for International Organisations of Medical Sciences. 1987. International reporting of adverse drug reactions. CIOMS working group report. Geneva: World Health Organisation, 1987.

2.16 M.J.Roswarski, K.R.Villa, M.Kiersma, A.Hess, B.M.Shepler, M.Murawski. “Prevalence of Adverse Drugs Effects and Adverse Drug Reactions in the 200 Most Commonly Prescribed Drugs Corrected for Prescription Volume”. Poster. Purdue University, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences

2.17 Patricia Schlagenhauf. Mefloquine for Malaria Chemoprophylaxis 1992-1998: A Review. J Travel Med 1999; 6: 122-133.

2.18 R.S. Bittar, J. Oiticica, M.A. Bottino, F.F. Ganança, R. Dimitrov. 2013. Population epidemiological study on the prevalence of dizziness in the city of São Paulo. Braz J Otorhinolaryngol. 79(6) : 688-698.

2.19 F. Nosten, F. ter Kuile, T. Chongsuphajaisiddhi, C. Luxemburger, H.K. Webster, M. Edstein, L. Phaipun, K.L. Thew, N.J. White. 1991. Mefloquine-resistant falciparum malaria on the Thai-Burmese border. Lancet. 337(8750) : 1140-1143.

2.20 AAPharma. Monographie de produit : Mefloquine. aout 2016 (anglais seulement)

2.21 F.E. Karch and L. Lasagna. “Adverse drug reactions: A critical review”. JAMA. 1975. 234, 1236–1241

2.22 A.M.Croft and A. Herxheimer. 2002. Adverse effects of the antimalaria drug, mefloquine: due to primary liver damage with secondary thyroid involvement? BMC Public Health. 25;2:6.

2.23 A.R. Mawson. 2013. Mefloquine use, psychosis, and violence: A retinoid toxicity hypothesis. Med Sci Monit. 19: 579–583.

2.24 S.J. Cruikshank, M. Hopperstad, M. Younger, B. W. Connors, D. C. Spray, M. Srinivas. 2004. Potent block of Cx36 and Cx50 gap junction channels by mefloquine. PNAS. 101(33) : 12364-12369

2.25 P. Schlagenhauf, M. Adamcova,L. Regep, M.T. Schaerer, H.G. Rhein. 2010. The position of mefloquine as a 21st century malaria chemoprophylaxis. Malar J. Dec 9;9:357

CHAPITRE 3 Vérification des dossiers afin d'examiner les pratiques de prescription de la méfloquine dans les FAC

Question principale

Les FAC suivent-elles les pratiques recommandées de prescription de la méfloquine?

Sommaire

- *Pour évaluer les pratiques de prescription de la méfloquine dans les FAC, une vérification des dossiers du personnel (n = 111) ayant reçu ce médicament du 1er décembre 2013 au 1er décembre 2016 inclusivement a été entreprise.*
- *Pour plus de 95 % (106) des 111 patients auxquels la méfloquine a été prescrite, des documents indiquaient qu'une rencontre en personne avec un clinicien avait eu lieu au cours du processus de prescription.*
- *Parmi les dossiers examinés, des données indiquaient qu'un examen visant à détecter les contre-indications et les précautions applicables avait été réalisé pour 42/111 (38 %) des patients, et une contre-indication potentielle ou une mesure de précaution figurait au dossier de 13 des 111 (12 %) patients qui ont reçu une ordonnance de méfloquine.*

Conclusion

La politique de lutte contre le paludisme des FAC est suivie de façon générale, c'est-à-dire que les ordonnances sont délivrées aux membres du personnel à la suite d'une consultation en personne auprès d'un clinicien. Cependant, trop peu de dossiers indiquent que les contre-indications ont été évaluées, et certains employés se sont fait prescrire de la méfloquine même si leur dossier médical révélait d'éventuelles contre-indications ou précautions à prendre. Ces derniers cas, c'est-à-dire les patients qui ont reçu une ordonnance de méfloquine malgré une contre-indication potentielle, représentent des incidents liés à la sécurité des patients et doivent faire l'objet d'une enquête.

3.1 Introduction

La CPP est une mesure clé pour prévenir le paludisme. Les autorités de santé publique nationales (référence 3.1) et internationales la recommandent universellement aux voyageurs qui se rendent dans des zones où le risque de paludisme est relativement élevé (voir le chapitre 4).

Comme les interventions thérapeutiques en général, la CPP entraîne des effets secondaires non désirés chez certains utilisateurs. Les effets indésirables (EI) sont habituellement légers; il arrive cependant, quoique plus rarement, que des effets graves se manifestent. En outre, certains patients doivent éviter de prendre des médicaments particuliers, qui sont contre-indiqués en raison de problèmes de santé ou d'autres facteurs. Par exemple, l'utilisation de l'AP comme CPP est contre-indiquée chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à l'un de ses constituants ou chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale grave (référence 3.2).

Lorsqu'ils formulent des recommandations pour la CPP, les groupes chargés de l'élaboration des lignes directrices tiennent compte à la fois des avantages du médicament (amélioration de la santé par la prévention du paludisme) et de ses effets néfastes (effets négatifs, p. ex., effets indésirables) (voir la référence 3.1). En outre, ils soulignent généralement l'importance de recueillir les antécédents médicaux des patients et de tenir compte de leurs préférences personnelles lors de la prescription de CPP. Par exemple, les RPC canadiennes pour la prévention du paludisme indiquent ceci :

> *« Les médicaments pour la prévention du paludisme devraient être prescrits par un fournisseur de soins de santé après une évaluation du risque individuel afin de s'assurer que seuls les voyageurs véritablement exposés au risque d'une infection palustre reçoivent la chimioprophylaxie. »*
>
> *« Présentez aux voyageurs toutes les options et faites-leur choisir la chimioprophylaxie qu'ils préfèrent (à moins qu'il n'y ait une contre-indication); tous les schémas chimioprophylactiques de première intention recommandés sont considérés comme tout aussi efficaces contre le paludisme. »*

L'approche des FAC en matière de prévention du paludisme (référence 3.3) est fondée sur les RPC canadiennes (référence 3.1) et exige un examen médical minutieux du patient :

> *« L'ordonnance prescrite à une personne pour une chimioprophylaxie du paludisme (CPP) précise doit reposer sur une évaluation de l'itinéraire de voyage de la personne, sur la résistance au médicament dans la région visitée, sur l'état de santé de la personne et sur les autres médicaments qu'elle prend, ainsi que sur le risque d'effets indésirables d'un médicament…Après avoir reçu l'information pertinente, la personne peut choisir le type de CPP qu'elle souhaite qu'on lui prescrive. Il s'agit d'un processus clinique. »*

Pour la méfloquine, qui est l'une des trois principales options de CPP recommandées dans les RPC canadiennes[3] (avec l'AP et la doxycycline), les résultats neuropsychiatriques sont mentionnés comme des effets indésirables potentiels (références 3.1 et 3.4), et le médicament est contre-indiqué chez les patients souffrant ou ayant déjà souffert d'une maladie psychiatrique :

> « *La MÉFLOQUINE ne doit pas être prescrite à des fins de prophylaxie aux patients atteints de dépression active ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques (dépression, trouble d'anxiété généralisée, psychose, schizophrénie ou autres troubles psychiatriques graves) ou des antécédents de convulsions, puisque la MÉFLOQUINE peut entraîner la progression de ces troubles » (extrait de la monographie de produit, référence 3.4 [traduction libre])*

Ainsi, si la méfloquine est envisagée comme CPP, il convient de déterminer si les patients présentent ou ont déjà présenté des troubles neurologiques ou mentaux.

Un examen du dossier médical des patients qui ont reçu de la méfloquine entre 2013 et 2016 a été fait pour déterminer si ce type d'évaluation est effectué dans les FAC. Trois aspects du processus de prescription ont été examinés de façon particulière :

[3] Dans les régions de chloroquinorésistance.

- Une consultation médicale auprès d'un clinicien en rapport avec l'ordonnance était-elle consignée?
- Y avait-il des notes dans le dossier médical qui révélaient une évaluation des contre-indications et des précautions applicables?
- Y avait-il des données dans le dossier médical qui indiquaient si des contre-indications potentielles étaient présentes au moment de la prescription, par exemple, un trouble mental actif ou des antécédents de trouble mental?

3.2 Méthodes

3.2.1 Généralités

Pour ce chapitre, il incombait au Groupe de travail d'identifier les dossiers médicaux pertinents, d'effectuer l'examen des dossiers, d'analyser les données extraites des dossiers et de rédiger le chapitre. Comme indiqué au chapitre 1, les membres du Groupe de travail sont des employés du MDN ou des membres des FAC. L'examen des dossiers a été autorisé par le médecin général.

3.2.2 Questions de recherche

- Pour la période à l'étude, y avait-il des documents dans le dossier médical qui indiquaient que le patient avait eu une consultation en personne auprès d'un clinicien à propos de la CPP?
- Pour la période à l'étude, y avait-il des documents dans le dossier médical qui indiquaient que le patient avait fait l'objet d'une évaluation pour les contre-indications et les autres précautions liées à l'utilisation de la méfloquine?
- Pour la période à l'étude, y avait-il des documents dans le dossier médical qui indiquaient des contre-indications potentielles à l'utilisation de la méfloquine chez le patient?
- Pour la période à l'étude, y avait-il des documents dans le dossier médical qui indiquaient que le patient avait cessé la méfloquine en raison d'effets indésirables potentiels?

3.2.3 Examen des dossiers

Une liste des membres des FAC qui ont reçu de la méfloquine du 1er décembre 2013 au 1er décembre 2016 a été générée dans la base de données pharmaceutiques des Services de santé des Forces canadiennes (SSFC). Cette liste a été conservée en tant qu'information de niveau Protégé B et a été utilisée pour produire une feuille de calcul (Microsoft Excel), à partir de laquelle il serait possible d'extraire les renseignements issus de l'examen des dossiers. La feuille de calcul ne contenait pas de données d'identification personnelle, afin de protéger la vie privée des personnes concernées. Toutes les informations recueillies et conservées dans le cadre de cette étude seront traitées conformément aux procédures établies du MDN.

Deux médecins du Groupe de travail, qui possédaient les autorisations requises pour l'accès au Système d'information sur la santé des Forces canadiennes (SISFC), ont effectué l'examen. Le dossier d'un patient donné était examiné par l'un de ces médecins. En cas d'incertitude, p. ex. un diagnostic qui n'était pas clair, les deux médecins se consultaient pour atteindre un consensus. Les éléments de donnée suivants ont été extraits : données démographiques anonymisées; raison et emplacement du voyage; mention de contre-indications potentielles dans le dossier médical (voir le tableau 3.1); information au dossier

indiquant qu'il y avait eu une consultation médicale avec un clinicien (liée à la prescription); indication d'autres consultations médicales potentiellement liées à la prescription; information au dossier indiquant que les personnes ayant reçu de la méfloquine ont fait l'objet d'une évaluation des contre-indications (y compris l'utilisation d'un questionnaire); cessation de la méfloquine en raison d'effets indésirables potentiels.

Tableau 3.1 – Liste des contre-indications (extraite de la monographie du produit, référence 3.4)

Contre-indications à la prise de méfloquine

• **Hypersensibilité connue ou antécédent de réaction grave à la méfloquine**
• **Dépression active**
• **Historique de troubles psychiatriques**
  o **dépression**
  o **trouble d'anxiété généralisée**
  o **psychose**
  o **schizophrénie**
  o **autres troubles psychiatriques majeurs**
• **Antécédents de troubles convulsifs**
• **Retards de conduction cardiaque**

3.3 Résultats

L'examen a permis de recenser 111 patients qui ont reçu de la méfloquine pendant la période à l'étude. L'âge moyen des patients était de 37,8 ans (intervalle : 23-59 ans). La plupart étaient de sexe masculin (88 %), 55 % étaient des officiers, et la majorité (61 %) se rendait dans une zone où le paludisme est endémique dans le cadre d'un déploiement. La destination la plus courante était l'Afrique (56 %). Parmi le personnel déployé, les opérations les plus courantes étaient l'Op Crocodile en République démocratique du Congo (15 ordonnances), l'Op Sirona en Sierra Leone (7 ordonnances) et l'Op Soprano au Soudan du Sud (19 ordonnances).

Une consultation en personne avec un clinicien pour la prescription de méfloquine figurait dans le dossier médical de plus de 95 % (106) des patients. Des éléments attestant la réalisation d'une évaluation des contre-indications et des précautions ont été trouvés dans 38 % (42/111) des dossiers. Parmi les 69 patients restants, 14 patients (20 %) avaient des notes au dossier indiquant qu'ils avaient déjà pris de la méfloquine et l'avaient tolérée.

Treize (12 %) dossiers médicaux comprenaient des diagnostics ou d'autres renseignements qui portaient à croire qu'il y avait une contre-indication à la prise de méfloquine. La contre-indication la plus fréquente était un trouble neuropsychiatrique actif ou passé (dépression, anxiété ou état de stress post-traumatique, n = 13). L'une de ces 13 personnes souffrait également d'arythmie cardiaque (fibrillation auriculaire).

Les dossiers médicaux indiquaient que quatre patients avaient cessé la méfloquine en raison d'effets indésirables : un militaire avait de la difficulté à dormir, un militaire avait la diarrhée, un militaire a eu des changements d'humeur et de la fatigue, et un militaire a cessé le médicament avant son déploiement en raison d'un syndrome d'allure grippale.

3.4 Discussion et conclusions

Le but principal de l'examen des dossiers était d'évaluer l'adhésion aux pratiques recommandées de prescription de CPP. À cet égard, et compte tenu des questions de recherche (voir ci-dessus) qui ont été identifiées, nous avons constaté que :

- Il y a eu une rencontre en personne entre le patient et le clinicien pour la grande majorité (> 95 %) des prescriptions de méfloquine, conformément aux pratiques exemplaires. À ce chapitre, les FAC se distinguent d'autres organisations militaires, dans lesquelles les consultations et la formulation de conseils au niveau individuel s'avèrent parfois difficiles[4] (références 3.5 et 3.6).
- Une minorité (38 %) des dossiers examinés comprenait des annotations claires pour indiquer que la présence de contre-indications avait été recherchée. En outre, 13 % des dossiers indiquaient que le patient avait déjà reçu de la méfloquine et l'avait tolérée. Les dossiers restants (approximativement 50 %) ne comprenaient aucune indication de la recherche des contre-indications (bien que cette démarche ait pu être faite sans être consignée).
- La méfloquine a été fournie à 13 personnes (12 %) chez lesquelles il y avait des contre-indications potentielles. Des résultats similaires ont été obtenus par des études antérieures dans des populations militaires (références 3.7 et 3.8).
- Une note indiquant que la méfloquine avait été interrompue en raison d'effets indésirables potentiels figurait au dossier de quatre patients (4 %). Ce taux est similaire aux estimations dans d'autres populations militaires (références 3.9 et 3.10, voir le chapitre 5).

3.5 Forces et limites

L'examen des dossiers avait plusieurs forces. Tout d'abord, il englobait l'ensemble des militaires des FAC qui ont reçu de la méfloquine sur une période de trois ans. En outre, il reposait sur une recherche approfondie des sources d'information pertinente (par exemple, notes de soins primaires, examens médicaux périodiques, formulaires liés au déploiement, notes auxiliaires de vaccination et de médecine préventive et documents numérisés). En conséquence, nous avons pu construire un profil détaillé du patient pour chacune des ordonnances de méfloquine délivrées sur une période de trois ans.

L'examen des dossiers avait également des limites. En particulier, les médecins prescripteurs ou les autres fournisseurs de soins pourraient avoir procédé au dépistage des contre-indications sans l'indiquer dans le dossier médical. Le cas échéant, cela entraînerait une sous-estimation du taux de détermination des contre-indications.

3.6 Référence

3.1 Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages, Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (malaria) chez les voyageurs internationaux, 2014.

[4] D'après la référence 3.5 (au sujet des recommandations des forces armées américaines au sujet de la CPP), « pour les grands déploiements militaires, l'adaptation des conseils et des recommandations à l'échelon individuel est rarement possible ou réalisable logistiquement ».

3.2 Monographie de produit - MALARONE® 2015. https://ca.gsk.com/media/673641/malarone.pdf (accessed 21/01/2017).

3.3 Norme de la DPSF no PCMT/2011/27: Chimioprophylaxie du paludisme dans les Forces Canadiennes

3.4 Product Monograph – mefloquine. (Anglais seulement) https://www.aapharma.ca/downloads/en/PIL/2016/Mefloquine-PM.pdf (accédé le 21/01/2017).

3.5 US CDC Yellow Book. 2016. Chapter 8. Special Considerations for US Military Deployments. https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/table-of-contents (accédé le 26/01/2017)

3.6 UK Parliament. 2016. An acceptable risk? The use of Lariam for military personnel: Government Response to the Committee's Fourth Report of Session 2015-16 (accédé 26/01/2017) http://www.publications.parliament.uk/pa/cm201617/cmselect/cmdfence/648/648.pdf

3.7 Nevin RL. 2010. Mefloquine prescriptions in the presence of contraindications: prevalence among US military personnel deployed to Afghanistan, 2007. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 19:206-10.

3.8 Eick-Cost et al. 2016. Neuropsychiatric Outcomes after Mefloquine Exposure among U.S. Military Service Members. ASTMH. doi:10.4269/ajtmh.16-0390

3.9 Saunders et al. 2015. Safety, Tolerability, and Compliance with Long-Term Antimalarial Chemoprophylaxis in American Soldiers in Afghanistan. Am J Trop Med Hyg. 93: 584-90.

3.10 Sonmez el al. 2005. The efficacy and tolerability of doxycycline and mefloquine in malaria prophylaxis of the ISAF troops in Afghanistan. J Infect. 51: 253-8.

CHAPITRE 4 Comparaison des recommandations civiles et militaires pour la prévention du paludisme

Question principale

Les lignes directrices canadiennes pour la prévention du paludisme (et par extension l'approche des FAC) sont-elles conformes aux approches utilisées par d'autres autorités nationales et internationales?

Sommaire

- *Les lignes directrices civiles publiées par deux organisations internationales (Organisation mondiale de la Santé [OMS] et International Association for Medical Assistance to Travellers [IAMAT]) et huit pays (Canada, États-Unis, Royaume-Uni, Australie, France, Allemagne, Suisse et Pays-Bas) ont été examinées (annexe 3). En ce qui a trait aux lignes directrices militaires, six sources (Canada, États-Unis, Royaume-Uni, Australie, France, Allemagne) ont été passées en revue (annexe 3[5]).*

- *Les lignes directrices civiles internationales et nationales citent l'atovaquone-proguanil (AP), la méfloquine et la doxycycline (à l'exclusion des Pays-Bas) en tant qu'options de chimioprophylaxie pour la prévention du paludisme dans les zones de risque plus élevé. Toutefois, les recommandations divergent en ce qui concerne les zones où le risque est relativement plus faible, et certaines lignes directrices (dont celles de la Suisse et de l'Allemagne) indiquent que la CPP n'est pas nécessaire dans ces zones.*

- *Les lignes directrices soulignent l'importance d'une évaluation médicale appropriée pour recommander aux voyageurs des agents prophylactiques qui leur conviennent.*

- *Les lignes directrices militaires sont plus hétérogènes que les lignes directrices internationales et nationales. Toutes lignes directrices qui ont été examinées incluent la méfloquine comme option, mais dans la plupart des cas (États-Unis, France, Australie, Allemagne[5]), comme médicament de deuxième intention (après la doxycycline ou l'AP). Les lignes directrices américaines et françaises ne donnent pas la raison précise pour laquelle la méfloquine n'est pas une option de premier recours. L'armée australienne privilégie la doxycycline, car cet agent pourrait conférer une protection contre d'autres maladies. L'armée australienne reconnaît avoir adapté ses politiques d'utilisation de la CPP en fonction de la perception du public, ce qui n'est pas le cas des recommandations de pratique clinique civiles nationales.*

- *Dans les deux lignes directrices militaires (Canada et Royaume-Uni) qui incluent la méfloquine comme option, un lien explicite est établi en l'approche proposée et les recommandations nationales de pratique clinique.*

[5]L'approche des forces armées allemandes a été identifiée après la compilation des données probantes pour le rapport. Par conséquent, il n'a pas de résumé de l'approche allemande dans l'annexe 3.

Conclusion

*Les lignes directrices canadiennes pour la prévention du paludisme (et par extension l'approche des FAC) sont conformes aux lignes directrices d'autres autorités civiles nationales et internationales. En particulier, la méfloquine, l'AP et la doxycycline sont généralement considérées comme des options appropriées pour la protection dans les zones où sévit le type de malaria le plus dangereux (*Plasmodium falciparum*). Cependant, certaines organisations militaires considèrent la méfloquine comme une option prophylactique de deuxième intention. Les divergences entre les approches civiles et militaires à l'intérieur d'un pays étaient justifiées par des considérations opérationnelles (p. ex. aux É.-U.) ou sociétales (p. ex. en Australie).*

4.1 Introduction

Comme il a été mentionné aux chapitres 2 et 3, le paludisme est une maladie grave et potentiellement mortelle causée par des parasites transmis par les moustiques. Cette maladie peut avoir des répercussions négatives sur le personnel militaire et les missions. La prévention du paludisme est donc une priorité de santé militaire.

L'approche des FAC (référence 4.1) en matière de prévention du paludisme est basée sur les RPC canadiennes (référence 4.2). En guise de CPP, les RPC canadiennes recommandent d'utiliser la méfloquine, la doxycycline ou l'AP dans la plupart des zones de résistance à la chloroquine. Lors de la prescription d'un agent de CPP, les RPC préconisent ceci :

> *« Présentez aux voyageurs toutes les options et faites-leur choisir la chimioprophylaxie qu'ils préfèrent (à moins qu'il n'y ait une contre-indication); tous les schémas chimioprophylactiques de première intention recommandés sont considérés comme tout aussi efficaces contre le paludisme. »*

De même, l'approche des FAC pour l'utilisation de la CPP (référence 4.1) est résumée comme suit :

> *« L'ordonnance prescrite à une personne pour une chimioprophylaxie du paludisme (CPP) précise doit reposer sur une évaluation de l'itinéraire de voyage de la personne, sur la résistance au médicament dans la région visitée, sur l'état de santé de la personne et sur les autres médicaments qu'elle prend, ainsi que sur le risque d'effets indésirables d'un médicament. Les lignes directrices du CCMTMV présentent des conseils sur les sujets suivants : évaluation du risque (chapitre 2); choix d'une CPP pour les personnes en général (chapitre 4); prévention du paludisme chez les femmes enceintes ou chez les femmes qui allaitent (chapitre 5); prévention du paludisme chez les personnes souffrant d'autres maladies (chapitre 5); ainsi que les indications, l'efficacité, les effets indésirables, les contre-indications et les précautions relatifs à des médicaments précis (chapitre 8). Après avoir reçu l'information pertinente, la personne peut choisir le type de CPP qu'elle souhaite qu'on lui prescrive. »*

Le but de ce chapitre est de comparer les RPC canadiennes pour la prévention du paludisme à d'autres lignes directrices internationales et nationales et de comparer la politique des FAC sur la CPP à ces RPC ainsi qu'aux autres lignes directrices militaires.

4.2 Méthodes

4.2.1 Généralités

Pour ce chapitre, le Groupe de travail était chargé d'identifier les lignes directrices internationales, nationales et militaires pertinentes, de faire la synthèse et l'analyse des données et de rédiger le chapitre. Comme indiqué au chapitre 1, les membres du Groupe de travail sont des employés du MDN ou des membres des FAC.

Aucun examen systématique des données probantes n'a été effectué. Les responsables ont plutôt examiné un échantillon de commodité des RPC d'autorités internationales, nationales et militaires.

4.2.2 Questions de recherche

- Y a-t-il des différences entre les recommandations des groupes d'experts civils internationaux et nationaux au sujet de la CPP? Si oui, pourquoi?
- Les recommandations relatives à la CPP diffèrent-elles entre les organisations militaires? Si oui, pourquoi?
- Y a-t-il des différences entre les recommandations relatives à la CPP des autorités militaires et civiles? Si oui, pourquoi?
- Quelles sont les données probantes qui ont été utilisées pour élaborer les lignes directrices incluses, et comment ont-elles été évaluées?

4.3 Résultats

4.3.1 Lignes directrices incluses dans la comparaison

Notre examen comprenait deux lignes directrices civiles internationales, huit lignes directrices civiles nationales et six[5] lignes directrices militaires (références 4.1-4.14 et 4.19).

Les sources civiles internationales (OMS et IAMAT) et nationales (Canada, États-Unis, Royaume-Uni, Australie, France, Allemagne, Suisse, Pays-Bas) (voir l'annexe 3) indiquaient toutes que la méfloquine, l'AP et la doxycycline[6] étaient des agents de CPP appropriés. Ces lignes directrices mentionnaient spécifiquement que la survenue d'effets indésirables neuropsychiatrique faisait partie des risques associés à l'utilisation de la méfloquine, et que plusieurs effets indésirables étaient potentiellement associés à l'utilisation de l'AP et de la doxycycline. Enfin, les lignes directrices civiles mettaient l'accent sur la nécessité d'un examen médical des patients afin de maximiser la probabilité que le voyageur reçoive l'agent de CPP le plus approprié.

Contrairement aux RPC civiles, l'utilisation de la CPP dans les organisations militaires diverge de façon importante (voir l'annexe 3). Les FAC suivent les RPC civiles nationales, tout comme le ministère de la Défense du Royaume-Uni[7]. L'approche des forces armées de l'Australie (ADF) diffère des lignes directrices nationales australiennes, en ce sens qu'elle recommande la doxycycline en tant que CPP de première ligne,

[6] Les Pays-Bas font exception : l'AP et la méfloquine sont mentionnées comme médicaments de première intention, et la doxycycline (qui n'est pas homologuée pour cette utilisation aux Pays-Bas) est incluse en tant que médicament de deuxième intention.

[7] Le ministère de la Défense du Royaume-Uni examine actuellement sa politique de prévention du paludisme.

suivie de l'AP. La méfloquine est considérée comme un agent de troisième intention. En expliquant son approche, l'ADF indique explicitement :

> *« […] les propriétés antibiotiques [de la doxycycline] préviennent également le typhus, la leptospirose et certaines infections gastro-intestinales, urinaires et cutanées »*
>
> *« En raison de la perception publique généralisée des événements indésirables graves liés à la méfloquine, il est préférable de l'utiliser seulement chez les personnes qui ont déjà toléré ce médicament. »*

En 2009 (référence 4.15), le DoD des États-Unis a indiqué que la doxycycline était son agent de CPP de première intention, avant l'AP, tandis que la méfloquine était utilisée en dernier recours. Cette politique a été mise à jour en 2013 (référence 4.11) : l'AP et la doxycycline ont été désignés comme agents de première intention, et la méfloquine comme option si ceux-ci ne conviennent pas. Dans ses directives (références 4.11 et 4.15), le DoD des États-Unis ne précise pas pourquoi son approche diffère des lignes directrices nationales des États-Unis, bien que les recommandations antérieures mentionnaient les résultats neuropsychiatriques potentiellement associés à l'utilisation de la méfloquine (voir également la référence 4.17). Les Forces armées françaises utilisent depuis un certain temps la doxycycline comme agent de première intention, mais il semblerait que la méfloquine soit utilisée comme agent de remplacement si la doxycycline n'est pas appropriée. Nous n'avons pas été en mesure de trouver de l'information qui explique pourquoi l'approche de l'armée française diffère des RPC nationales françaises. Les forces armées allemandes viennent tout juste de changer leur politique, et la méfloquine n'est plus utilisée dans la CPP.

4.3.2 Élaboration des lignes directrices – utilisation des données probantes

Les RPC canadiennes (référence 4.2) et, par extension, la politique des FAC pour la prévention du paludisme[8] (qui repose sur les RPC canadiennes), sont les seules lignes directrices qui indiquent que les recommandations ont été élaborées selon les principes de la médecine fondée sur les preuves (MFP)[9]. D'autres lignes directrices civiles, y compris celles des États-Unis, de la Suisse et du Royaume-Uni, indiquent que les recommandations sont fondées sur le risque de paludisme auquel les voyageurs sont exposés, mais ne comprennent pas une description du processus utilisé pour élaborer les directives. Les RPC suisses sont les seules lignes directrices civiles qui lient explicitement les recommandations aux estimations du risque de paludisme, alors que les lignes directrices du DoD des É.-U. sont la seule politique militaire qui établit un tel lien. À cet égard, les approches sont quelque peu différentes : l'armée américaine indique que la CPP ne doit pas être utilisée si le risque pour le voyageur militaire est estimé à moins de 1/1000 par mois d'exposition (en l'absence de contre-mesures), tandis que les lignes directrices suisses indiquent un seuil de 1/100 000 pour la non-utilisation de la CPP (et de 1/10 000 pour l'utilisation du traitement de réserve d'urgence).

---

[8] En 2013, suite à l'ajout de l'encadré de mise en garde à la monographie de produit de la méfloquine aux É.-U., les FAC ont demandé au Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) d'examiner les nouveaux renseignements sur l'innocuité des É.-U. Le Comité, qui est responsable des RPC canadiennes, l'a fait et a conclu que ses conseils sur l'utilisation de la CPP restaient appropriés.

[9] Le CCMTMV a depuis mis à jour ses modalités d'utilisation de la MFP (référence 4.16). Il examine actuellement les Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme en appliquant la méthodologie révisée.

4.4. Discussion et conclusions

Malgré les différentes approches utilisées pour élaborer des recommandations (p. ex. l'utilisation de la MFP par rapport aux avis d'experts) et les normes sociétales vraisemblablement différentes, les lignes directrices internationales et nationales pour la prévention du paludisme qui ont été examinées sont cohérentes, c'est-à-dire que la méfloquine, la doxycycline (à l'exception des Pays-Bas, voir le document de référence 1) et l'AP sont considérés comme des agents de CPP appropriés. Ces lignes directrices sont également similaires dans la mesure où elles soulignent l'importance de l'évaluation médicale dans la sélection de la CPP. Nous croyons qu'une telle cohérence, en dépit des différents contextes des recommandations, soutient la pertinence de l'approche dans son ensemble. En ce qui concerne le contexte canadien, les lignes directrices internationales et nationales examinées sont semblables à celles auxquelles adhère le Canada, que ce soit au niveau général (référence 4.2) ou au niveau du personnel des FAC (référence 4.1).

Les lignes directrices militaires ne sont pas toujours compatibles avec les lignes directrices nationales. Lorsqu'il y a des différences, elles ne sont pas toujours bien expliquées, ou sont basées sur des considérations opérationnelles (par exemple, aux É.-U.) ou sociétales (par exemple, en Australie). Aucune des lignes directrices militaires examinées n'explique de façon explicite si les données probantes scientifiques ou médicales ont été prises en considération dans la définition des politiques et dans quelle mesure, le cas échéant.

4.5 Limites

Les analyses entreprises dans ce chapitre comportent plusieurs limites. Plus important encore, les analyses et les conclusions sont fondées sur un échantillon de commodité de lignes directrices internationales, nationales et militaires. Nous ne savons pas si celles-ci sont représentatives des RPC sur le paludisme de façon générale. Cependant, nous avons choisi intentionnellement les trois pays occidentaux qui signalent chaque année le plus de cas de paludisme liés à des voyages (la France, le Royaume-Uni et les États-Unis, ce qui représente au total environ 6 000 cas annuellement et environ 60 % de tous les cas signalés, référence 4.18).

Deuxièmement, les lignes directrices actuelles sont généralement fondées sur des avis d'experts, sans que les méthodes modernes de MFP soient utilisées. Cela réduit le niveau de confiance dans la qualité des preuves qui sous-tendent les recommandations. Néanmoins, la cohérence entre les lignes directrices internationales et nationales est remarquable et appuie la conclusion que les recommandations de CPP (y compris pour l'utilisation de la méfloquine) sont appropriées.

Enfin, plusieurs lignes directrices sont en cours d'examen (par exemple, au Canada et au Royaume-Uni), et les recommandations concernant la CPP pourraient changer dans les futures RPC.

4.6 Références

4.1 Norme de la DPSF no PCMT/2011/27: Chimioprophylaxie du paludisme dans les Forces canadiennes D FHP Standard #CDCP/2011/27: Malaria Chemoprophylaxis in the Canadian Forces.

4.2 Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages, Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (malaria) chez les voyageurs internationaux, 2014. Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel. 2014. Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria.

4.3 Organisation mondiale pour la santé, Voyages internationaux et santé, 2012 : http://www.who.int/ith/fr/ (accédé 12/01/2017).

4.4 International Association for Medical Assistance to Travellers (IAMAT). 2016. World Malaria Risk Chart. https://www.iamat.org/elibrary/view/id/1376 (accédé 12/01/2017).

4.5 United States Centers for Disease Control and Prevention. 2016. Yellow Book. http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/malaria (accédé 12/01/2017).

4.6 Public Health England. 2016. Malaria Prevention Guidelines for Travellers from the UK. https://www.gov.uk/government/publications/malaria-prevention-guidelines-for-travellers-from-the-uk (accédé 12/01/2017).

4.7 Northern Territory Government. 2012. Guidelines for Malaria. http://digitallibrary.health.nt.gov.au/prodjspui/bitstream/10137/555/1/Guidelines%20for%20Malaria%202012.pdf (accédé 12/01/2017).

4.8 Sante Public France. 2016. Recommandations sanitaires pour les voyageurs. http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2016/BEH-hors-serie-Recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2016 (accédé 12/01/2017).

4.9 DeutscheGesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG). 2016. Empfehlungen zur Malariavorbeugung https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/inst_hygiene/tropenhygiene/Tropenambulanz/PDF/DTG_Malaria_2016.pdf (accédé 12/01/2017).

4.10 Office federal de la sante publique OFSP. 2016. Prophylaxie antipaludique pour les sejours a l'etranger de courte duree (sejours jusqu'a 3 mois). https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/mt/i-und-b/richtlinien-empfehlungen/empfehlungen-risikogruppen-risikosituationen/malariaschutz-kurzzeitaufenthalter-bis-3-monate.pdf.download.pdf/malaria-2016-prophylaxie.pdf (accédé 12/01/2017).

4.11 United States DoD. 2013. Guidance on Medications for Prophylaxis of Malaria. Office of the Assistant Secretary of Defense – Health Affairs (April 2013). http://www.health.mil/~/media/MHS/Policy%20Files/Import/13-002.ashx (accédé 12/01/2017).

4.12 Australian Defence Force. 2017. ADF Health Portal – Mefloquine. http://www.defence.gov.au/Health/HealthPortal/Malaria/Anti-malarial_medications/Mefloquine/default.asp (accédé 12/01/2017).

4.13 United Kingdom Ministry of Defence. 2017. Ad Hoc Statistical Bulletin Mefloquine Hydrochloride prescribing in the UK Armed Forces, 1 April 2007 – 31 March 2015 https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/491134/20160112_Adhoc_Statistical_Bulletin_Mefloquine_prescribing_in_the_UK_Armed_Forces_-O.pdf (accédé 12/01/2017).

4.14 Migliani et al. 2008. Paludisme chez les militaires français en Côte-d'Ivoire de 1998 à 2006. BEH thématique 23-24 (accédé 12/01/2017).

4.15 United States DoD. Policy Memorandum on the Use of Mefloquine (Lariam®) Malaria Prophylaxis. Office of the Assistant Secretary of Defense – Health Affairs (Sept. 2009). http://www.lariaminfo.org/pdfs/policy-memo-secy-defense%20malaria-prophylaxis.pdf (accédé 12/01/2017)

4.16 Neumann et al. 2014. CATMAT Statement on International Travellers and Typhoid – A welcome development. CCDR. Volume 40-4. http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/14vol40/dr-rm40-04/dr-rm40-04-edit-eng.php (accédé 12/01/2017).

4.17 Eick-Cost et al. 2016. Neuropsychiatric Outcomes after Mefloquine Exposure among U.S. Military Service Members. ASTMH. doi:10.4269/ajtmh.16-0390.

4.18 Tatem et al. 2017. The geography of imported malaria to non-endemic countries: a meta-analysis of nationally reported statistics. Lancet ID. 17: 98-107.

4.19 Het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadvisering. 2015. Malariaprofylaxe Bulletin 2015. http://www.mmmig.nl/static/filebank/aa7250d5010c1cf84eaaaa68fa39f17a/2015-feb-lcr-malaria-profylaxe-bulletin.pdf (accédé 15/01/2017).

CHAPITRE 5 Tolérabilité de la méfloquine par rapport aux autres antipaludéens chez le personnel militaire

Questions principales

Par rapport aux autres options pharmacologiques, la méfloquine présente-t-elle un risque plus élevé d'effets indésirables potentiels pour le personnel militaire?

Par rapport aux autres options pharmacologiques, la méfloquine réduit-elle la capacité à exécuter des tâches professionnelles?

A-t-on observé des effets indésirables à long terme potentiellement associés à la méfloquine chez les militaires canadiens?

Sommaire

- *Pour mieux évaluer la tolérabilité de la méfloquine chez le personnel militaire, nous avons cherché et évalué des données probantes propres à cette population. L'accent a été mis sur les études qui comprenaient la doxycycline ou l'AP en tant que comparateurs.*

- *Une recherche a été effectuée dans Ovid Medline afin de trouver les documents pertinents de la littérature. Après avoir examiné le titre et les résumés de 113 études, nous en avons retenu 7. Deux autres études identifiées après la recherche documentaire initiale ont également été incluses.*

- *La méfloquine, utilisée en tant que CPP dans les populations militaires (principalement en déploiement), était le plus souvent comparée à la doxycycline (8 études, environ 400 000 participants). La méfloquine était généralement associée à des taux d'effets indésirables similaires ou inférieurs à ceux de la doxycycline.*

- *Les taux auto-déclarés d'observance de la CPP par la méfloquine étaient généralement similaires ou supérieurs à ceux de la doxycycline.*

- *Les taux auto-déclarés de répercussions sur les activités quotidiennes de la méfloquine [et/ou l'arrêt de la CPP en raison d'effets indésirables potentiels] étaient généralement similaires ou inférieurs à ceux de la doxycycline.*

- *La méfloquine n'était pas associée à un risque plus élevé de syndrome de stress post-traumatique (SSPT), de dépression ou de suicide que la doxycycline.*

- *Bien que peu d'études comprenaient un groupe de traitement par l'AP, les données semblent indiquer que les taux d'effets indésirables potentiellement associés à ce médicament sont généralement similaires ou inférieurs à ceux de la méfloquine.*

- *Dans l'ensemble, les données portent à croire que la méfloquine est aussi bien ou mieux tolérée que la doxycycline chez les militaires, bien qu'elle puisse être associée à une augmentation modeste des effets indésirables potentiels par rapport à l'AP.*

- *Les données probantes comprenaient des données sur l'innocuité recueillies pendant un an après l'utilisation de la CPP.*

- *Dans les études retenues, la qualité des données probantes était très faible ou faible. Parmi les préoccupations particulières, mentionnons le risque de biais attribuable au caractère indirect des données (données provenant de militaires étrangers) et l'imprécision.*

Conclusions

Par rapport aux autres médicaments actuellement recommandés (doxycycline et AP), la méfloquine n'est pas systématiquement associée à une augmentation globale du risque d'effets indésirables (niveau de preuve faible à très faible), y compris en ce qui concerne les manifestations neuropsychiatriques.

Par rapport aux autres médicaments actuellement recommandés (doxycycline et AP), la méfloquine n'est pas associée à une augmentation du risque de ne pas être en mesure d'exercer des fonctions professionnelles (niveau de preuve faible à très faible).

On ne dispose pas de données probantes sur les effets indésirables potentiels à long terme de la méfloquine ou d'autres agents de CPP sur le plan de la santé.

5.1 Introduction

Les militaires, qu'ils voyagent pour des raisons professionnelles ou par agrément, s'exposent au risque de contracter le paludisme. Comme pour les autres voyageurs (références 5.1 et 5.2), ce risque dépend de la destination, de ce qu'ils y font, s'ils sont naïfs sur le plan immunitaire et de divers facteurs liés à la santé et aux déplacements. En outre, le paludisme peut entraver la mission, particulièrement dans les régions où la transmission du paludisme est intense et où le personnel n'utilise pas de mesures préventives (comme les répulsifs et la chimioprophylaxie du paludisme). À titre d'exemple, le paludisme a eu des répercussions sur plusieurs missions au cours de conflits historiques (théâtre du Pacifique pendant la Seconde Guerre mondiale) et de déploiements plus récents, dont une éclosion chez les Marines américains déployés au Libéria en 2003 (taux d'infection atteignant 40 %, référence 5.3).

Les militaires occidentaux ont fait des efforts considérables pour prévenir cette maladie en raison de l'impact potentiel du paludisme sur les individus et les missions. Les mesures couramment employées comprennent des produits qui préviennent les piqûres de moustiques (répulsifs topiques) et des médicaments (agents de CPP) qui empêchent le développement de la maladie clinique à la suite d'une infection. Bien qu'utilisées par l'armée, ces mesures ne sont pas propres aux militaires; elles sont en fait recommandées pour la prévention du paludisme par les autorités de santé publique nationales (par exemple, l'Agence de la santé publique du Canada [référence 5.1], les Centers for Disease Control and Prevention des É.-U. [référence 5.4]) et internationales (dont l'Organisation mondiale de la Santé [référence 5.5]).

Comme indiqué au chapitre 3, les FAC suivent les Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (référence 5.1), y compris les recommandations relatives à la CPP. À cet égard, les RPC canadiennes (ainsi que d'autres autorités nationales et internationales) recommandent

l'utilisation de la méfloquine, de la doxycycline ou de l'AP (si elle est appropriée sur le plan médical) dans la plupart des régions de chloroquinorésistance. Les RPC canadiennes ne font pas de distinction entre le personnel militaire[10] et les autres voyageurs en ce qui concerne l'utilisation de la CPP. Elles préconisent plutôt la prise d'une décision fondée sur la situation de la personne, par exemple, la durée du déplacement, les contre-indications à la prise de certains agents de CPP, etc. Cette approche convient au contexte militaire dans la mesure où il est relativement inclusif. Cependant, il est vrai que le personnel militaire peut opérer dans des contextes auxquels la plupart des voyageurs d'agrément ne sont pas exposés, par exemple, un déploiement à long terme dans un environnement stressant. Par conséquent, certaines personnes ont remis en question l'application stricte des RPC canadiennes (et autres) à l'environnement militaire. Par exemple, il a été suggéré que la méfloquine ne doit pas être utilisée par le personnel militaire (voir le chapitre 1 et la référence 5.6). Plusieurs raisons ont été invoquées pour étayer ce point de vue : la méfloquine pourrait être relativement mal tolérée par le personnel militaire; elle pourrait être potentiellement associée à des séquelles neurologiques à long terme ou à d'autres séquelles; les effets indésirables potentiellement associés à la méfloquine pourraient compliquer le diagnostic des troubles de santé mentale comme l'SSPT; le personnel qui reçoit une ordonnance de CPP en vue d'un déploiement pourrait ne pas être évalué adéquatement pour tenir compte des contre-indications ou des précautions susceptibles d'influencer la décision de prescrire la méfloquine.

Les SSFC considèrent que les RPC canadiennes pour la prévention du paludisme sont appropriées pour guider son approche de la protection du personnel des FAC contre le paludisme. Cependant, il est également important que nous tenions compte des nouveaux renseignements et que nous modifiions l'usage que nous faisons de la CPP si nécessaire. À cette fin, ce chapitre porte sur l'évaluation des données scientifiques sur la tolérabilité de la méfloquine en tant que CPP chez les militaires. Il s'agissait également d'évaluer les données probantes relatives aux répercussions négatives potentielles à long terme de l'utilisation de la méfloquine chez le personnel militaire.

5.2 Méthodes

5.2.1 Généralités

Pour ce chapitre, le Groupe de travail devait identifier les principales questions de recherche, faire une recherche documentaire, faire l'analyse et la synthèse des données et rédiger le chapitre. Comme indiqué au chapitre 1, les membres du Groupe de travail sont des employés du MDN ou des membres des FAC.

L'évaluation des données probantes a été effectuée au moyen d'une approche descriptive. Nous n'avons pas, par exemple, entrepris une méta-analyse des documents identifiés, et nous n'avons pas non plus appliqué les principes de la médecine fondée sur les preuves (MFP) pour formuler des recommandations. Plutôt, nous avons appliqué une approche qualitative basée sur une méthodologie de MFP (GRADE, voir la référence 5.7) pour caractériser le niveau de la preuve (voir ci-dessous).

5.2.2 Questions de recherche

[10] Le traitement présomptif pour prévenir les rechutes constitue une exception, le personnel militaire (ainsi que les voyageurs à long terme et les expatriés) étant identifié comme une population chez laquelle l'intervention pourrait être appropriée.

- L'utilisation de la méfloquine en tant que chimioprophylaxie antipaludique par le personnel militaire est-elle associée à une probabilité accrue d'effets nocifs (tolérabilité, taux d'effets indésirables) par rapport aux médicaments de remplacement (doxycycline ou AP)?

- L'utilisation de la méfloquine en tant que chimioprophylaxie antipaludique par le personnel militaire est-elle associée à des troubles mentaux ou à d'autres dommages neurologiques à long terme par rapport aux médicaments de remplacement (doxycycline ou AP)?

- L'utilisation de la méfloquine comme chimioprophylaxie antipaludique par le personnel militaire est-elle associée à une probabilité accrue de ne pas être en mesure d'effectuer des tâches professionnelles par rapport aux médicaments de remplacement (doxycycline ou AP)? Pour cette question, nous avons utilisé les données sur l'arrêt de la CPP en raison d'effets indésirables potentiels pour mesurer indirectement l'impact sur la capacité d'effectuer des tâches professionnelles. Nous reconnaissons qu'il s'agit d'un piètre substitut, mais il n'existe pas d'autres données disponibles.

Nous n'avons pas cherché ou évalué de données liées à l'efficacité clinique de la CPP actuellement recommandée (méfloquine, doxycycline ou AP)[11]. Cette décision a été prise parce que l'intérêt actuel est axé sur les effets néfastes potentiellement associés à la CPP. En outre, les groupes consultatifs nationaux et internationaux s'entendent pour dire que ces agents, s'ils sont utilisés de manière appropriée, fournissent des niveaux élevés de protection contre le paludisme (en particulier *Plasmodium falciparum*).

5.2.3 Recherche documentaire et critères d'inclusion

Nous avons procédé à une recherche documentaire dans Ovid Medline. Les termes de recherche étaient « méfloquine » et « militaire », les études devaient inclure ces deux termes pour figurer dans les résultats. Nous n'avons pas limité notre recherche par date, mais seules les études répertoriées dans Medline au moment de la recherche (19 novembre 2016) pouvaient être incluses. Nous avons également identifié les données potentiellement pertinentes en examinant les listes de références des études extraites.

Les titres, les résumés et (si nécessaire) le texte intégral des études identifiées ont été examinés par un seul évaluateur pour déterminer s'ils satisfaisaient aux critères d'inclusion suivants :

- Publications en anglais;
- Population qui comprenait, en tant qu'entité évaluable, le personnel militaire;
- Méfloquine (intervention) par rapport à la doxycycline et/ou à l'AP;
- Résultats pertinents, par exemple, les effets indésirables, l'impact sur les tâches professionnelles.

En outre, les rapports de cas ou de séries de cas ont été exclus de l'analyse, pour au moins trois raisons. Tout d'abord, en l'absence d'un comparateur pertinent, le rôle (le cas échéant) de l'intervention dans le ou les résultats déclarés ne peut généralement pas être attribué avec confiance. Le deuxième point, qui découle naturellement du précédent, est que ces études fournissent généralement le niveau de preuve le plus bas. Troisièmement, et plus particulièrement dans le contexte du présent rapport, nous avons identifié plusieurs études d'observation avec des comparateurs propres au personnel militaire. De telles études sont, a priori, considérées comme offrant un meilleur niveau de preuve que les rapports de cas ou

[11] Nous avons tenu compte des données probantes liées à l'observance de la CPP.

les séries de cas. Dans cette situation, il est préférable de restreindre les analyses aux preuves de niveau élevé.

5.2.4 Résumé et évaluation de la qualité des données probantes

Nous n'avons pas entrepris d'évaluations quantitatives de l'ensemble des données probantes en effectuant, par exemple, une méta-analyse. Cette décision tient, entre autres, à la disparité des modèles d'étude, des résultats et des comparaisons effectuées dans les études incluses. Plutôt, des évaluations qualitatives ont été effectuées. Par exemple, pour chaque étude, nous avons comparé les résultats pour déterminer si la méfloquine était associée à un nombre d'événements moins élevé, similaire ou plus élevé que le comparateur. Ces données ont ensuite été comparées entre les études (voir l'annexe 2, tableaux 1 et 2) pour déterminer les tendances.

Nous avons considéré la qualité de la preuve de chaque étude individuellement. Nous avons utilisé les mêmes critères que le système GRADE pour évaluer la qualité de la preuve des études : risque de biais, caractère indirect, imprécision et incohérence[12] (voir la référence 5.7 pour plus de détails). Le système GRADE n'est pas spécialement conçu pour effectuer l'évaluation qualitative d'études individuelles. Néanmoins, ses domaines d'évaluation sont pertinents pour effectuer une caractérisation générale de la qualité. À l'instar des examens officiels fondés sur le système GRADE, pour les résultats associés à l'intervention (par exemple, les effets indésirables associés à la CPP), nous avons supposé que les études randomisées sont à la base des études de qualité élevée et les études observationnelles, des études de faible qualité. En ce qui concerne la signification, un niveau de qualité élevé indique que nous avons une grande confiance dans le fait que le résultat correspond à la réalité, alors qu'un niveau de qualité faible ou très faible indique que nous avons moins confiance dans le fait que le résultat reflète la réalité.

5.3 Résultats

5.3.1 Recherche documentaire

Notre recherche documentaire a fourni 113 études (annexe 1). D'après la pertinence des titres et des résumés, 34 études ont été retenues pour un examen du texte intégral. De ce nombre, sept ont été considérées comme satisfaisant aux critères d'inclusion (références 5.8-5.14). Deux études additionnelles (références 5.15 et 5.16), obtenues par d'autres méthodes de recherche, ont également été incluses. Les neuf études incluses sont décrites à l'annexe 2, aux tableaux 1 et 2.

Les neuf études comprenaient des données probantes sur les paramètres d'innocuité ou de tolérabilité ou les effets sur la capacité d'effectuer des tâches professionnelles. Elles ne comprenaient pas de données étayant des associations potentielles entre l'utilisation de la CPP et les troubles de santé mentale ou d'autres dommages neurologiques à long terme (une étude [référence 5.15] comprenait des données jusqu'à un an après l'utilisation de la CPP).

5.3.2 Comparaison entre l'innocuité et la tolérabilité de la méfloquine et de la doxycycline ou de l'AP

[12] En ce qui concerne l'incohérence, nous avons examiné l'ensemble des éléments de preuve. En cas d'incohérence marquée entre les études (par exemple en raison de résultats largement divergents pour un même résultat), nous aurions abaissé le niveau de preuve de l'ensemble des éléments. Nous avons jugé qu'une telle incohérence n'était pas apparente dans les études incluses.

Les études incluses ont porté sur près de 400 000 militaires au total. Environ 40 000 militaires ont reçu de la méfloquine, 320 000 militaires, de la doxycycline et 12 000 militaires, de l'AP.

Dans toutes les études sauf une (référence 5.15), l'innocuité et la tolérabilité de la CPP étaient basées sur l'auto-déclaration des symptômes évalués au moyen de questionnaires ou d'entrevues. Dans ces études, des effets indésirables potentiellement associés à l'utilisation de la CPP ont été rapportés fréquemment, le taux se situant entre environ 20 % et 60 % selon l'étude. Ces effets étaient généralement spontanément résolutifs (voir l'annexe 2, tableau 1).

La plus vaste étude incluse (référence 5.15) portait sur plus de 350 000 militaires américains. Plutôt que les méthodes d'auto-déclaration, elle utilisait des analyses rétrospectives des dossiers médicaux du personnel ayant reçu une CPP (méfloquine, doxycycline et AP) pour identifier les résultats neuropsychiatriques (RNP). La période d'évaluation comprenait la période de prescription et les 12 mois suivants. Exprimés comme l'incidence pour 1 000 personnes-années, les taux globaux de RNP identifiés[13] (environ 1 événement par 10 personnes-années) étaient similaires dans les trois cohortes de CPP (méfloquine, doxycycline et AP). Pour chacun des RNP pris individuellement (p. ex. trouble d'adaptation, trouble anxieux, troubles dépressifs, SSPT, idées suicidaires, psychoses), les taux de la cohorte méfloquine étaient généralement similaires ou inférieurs[14] à ceux de la cohorte doxycycline. Le trouble anxieux (personnel déployé) faisait exception, la cohorte méfloquine affichant un taux relativement élevé (rapport des taux d'incidence [RTI] = 1,12, IC à 95 % : 1,01-1,24). Par rapport à la cohorte AP, les taux de la plupart des RNP dans la cohorte méfloquine étaient similaires, mais les taux d'acouphènes (RTI = 1,81 et 1,51 pour les cohortes déployées et non déployées, respectivement) et d'SSPT dans la cohorte non déployée (RTI = 1,83, IC à 95 % : 1,07-3,14) étaient relativement élevés. Bien que la cohorte doxycycline n'ait pas été comparée directement à la cohorte AP, il est probable que les taux de certains RNP étaient relativement élevés dans ce groupe (parce qu'ils étaient relativement élevés par rapport à la méfloquine).

Des tendances similaires à celles qui sont décrites ci-dessus se dégageaient également des autres études incluses (résumées à l'annexe 2, tableau 2). Plus précisément, la méfloquine était aussi bien ou mieux tolérée (d'après les taux d'effets indésirables potentiels) que la doxycycline (6/7 études), l'exception étant un essai clinique aléatoire (référence 5.16) dans lequel les taux d'effets indésirables du groupe méfloquine étaient relativement élevés par rapport à ceux du groupe doxycycline, mais, paradoxalement, étaient inférieurs à ceux d'un groupe placebo. De plus, conformément à la référence 5.15, la méfloquine était associée à des taux auto-déclarés d'effets indésirables potentiels (par exemple, perturbation du sommeil, cauchemars) similaires (référence 5.8) ou relativement élevés (référence 5.11) par rapport à l'AP.

5.3.3 Antécédents de RNP

Une seule des études incluses (référence 5.15) considérait les antécédents de RNP comme un facteur prédictif de RNP futur. Décrite ci-dessus (et dans l'annexe 2, au tableau 1), les auteurs ont utilisé les dossiers médicaux de militaires américains pour extraire les renseignements sur les RNP. Pour cette évaluation, seul le personnel militaire ayant eu un RNP dans l'année précédant la prescription de CPP a été considéré (n = 2 164 pour la méfloquine et n = 29 405 pour la doxycycline). La probabilité de RNP

[13] La découverte d'un RNP ne signifie pas qu'il soit lié à l'utilisation de la CPP; cependant, un excès évident de RNP dans certaines cohortes pourrait indiquer une association.

[14] Pour la cohorte non déployée, cela comprenait le trouble d'adaptation, l'insomnie, le trouble anxieux, les troubles dépressifs, les vertiges et l'SSPT (le RTI variait de 0,52 à 0,70).

antérieur était plus élevée dans la cohorte doxycycline (9,2 %) que la cohorte méfloquine (5,9 %). Pour les deux cohortes, un diagnostic de RNP dans l'année précédant la prescription était associé à un risque élevé de diagnostic ultérieur (le RTI variait de 4,32 à 134,80). Pour les RNP considérés individuellement, il n'y avait aucune différence dans les estimations du risque futur en fonction de la CPP prescrite, à savoir la méfloquine par rapport à la doxycycline.

5.3.4 Effets à long terme de la CPP

Nous n'avons pas trouvé de données probantes (satisfaisant à nos critères d'inclusion) qui permettent la comparaison des effets potentiellement associés à la méfloquine sur le plan neurologique ou sur la santé mentale à long terme, par rapport à la doxycycline ou à l'AP.

5.3.5 Impacts sur les tâches professionnelles : la méfloquine par rapport à la doxycycline ou à l'AP

Nous n'avons pas identifié de données indiquant que le personnel militaire qui a reçu de la méfloquine était à risque accru (par rapport aux comparateurs) de ne pas pouvoir exercer ses fonctions professionnelles. En fait, les données semblent indiquer le contraire, c'est-à-dire que la méfloquine avait un effet similaire ou protecteur par rapport aux comparateurs. Par exemple, par rapport au personnel militaire qui a reçu de la doxycycline en tant que chimioprophylaxie, le personnel recevant de la méfloquine était environ 50 % moins susceptible de déclarer un impact sur les tâches (22,2 % contre 12,6 %, référence 5.9) ou d'interrompre la CPP en raison d'effets indésirables (références 5.10 et 5.12, taux estimés de 10 % contre 4 % et de 27,6 % contre 11,4 %, respectivement). Dans la seule étude où l'AP a été étudié, les répercussions qui lui étaient potentiellement associées sur les activités de travail étaient plus élevées (6 %) que pour la méfloquine (2 %) (référence 5.11).

5.3.6 Qualité de la preuve

L'annexe 2 (tableau 1) comprend une évaluation de la qualité de la preuve par étude. Exception faite de la référence 5.15 (faible qualité), la qualité a été jugée très faible pour toutes les études. La raison est que toutes les études, sauf une (référence 5.16), étaient des études observationnelles (ce qui augmente le risque de biais) et étaient donc considérées au départ comme ayant un niveau de preuve faible. De plus, chaque étude (à l'exception de la référence 5.15) présentait au moins une limite méthodologique additionnelle qui, selon nous, réduisait la qualité, par exemple l'imprécision due à une petite taille d'échantillon. L'essai randomisé inclus a également été évalué comme ayant un niveau de preuve très faible, puisque nous avons jugé qu'il présentait un risque de biais élevé (confusion résiduelle, auto-déclaration, voir l'annexe 2, tableau 1) et manquait de précision (petite taille d'échantillon). L'observance de la CPP constituait une limite importante de certaines des études : cette information était parfois inconnue (par exemple, dans la référence 5.15); dans d'autres études, les données auto-déclarées indiquaient que la méfloquine était plus susceptible d'être prise que le comparateur (références 5.8, 5.10, 5.14). Cela pourrait conduire, dans le premier cas, à une sous-estimation des effets (si l'effet indésirable est vraiment associé à la CPP) ou, si les taux d'observance au traitement par la méfloquine sont supérieurs, à une surestimation des risques relatifs associés à ce médicament.

5.4 Discussion et conclusions

Le but de ce chapitre était d'évaluer les données propres aux militaires sur la tolérabilité de la méfloquine et son impact sur les tâches professionnelles lorsqu'elle est utilisée comme CPP (par rapport aux

comparateurs). Nous avons cherché sans succès des données probantes (satisfaisant nos critères d'inclusion) concernant les répercussions de la méfloquine ou d'autres agents de CPP (doxycycline et AP) sur la santé mentale ou neurologique à long terme chez le personnel militaire.

Après avoir effectué une recherche documentaire et appliqué des critères d'inclusion, nous avons déterminé neuf références pertinentes (5.8-5.16). D'après l'analyse qualitative de ces données, nous sommes parvenus aux conclusions suivantes :

- Par rapport à la doxycycline, la méfloquine est généralement aussi bien ou mieux tolérée et est associée à un impact relatif similaire ou inférieur sur la capacité d'exercer des tâches professionnelles.

- Par rapport à l'AP, la méfloquine est généralement aussi bien ou moins bien (p. ex. acouphènes) tolérée.

- Les taux d'observance sont généralement similaires ou supérieurs avec la méfloquine que la doxycycline.

- Dans la plus vaste étude incluse (environ 320 000 sujets), les patients recevant une ordonnance de méfloquine n'étaient pas exposés à un risque accru de RNP par rapport aux autres agents. La méfloquine n'a pas été associée à un risque accru de RNP futur par rapport à la doxycycline chez les patients qui avaient des antécédents connus de RNP.

- Les données probantes étaient globalement cohérentes, c'est-à-dire qu'il n'y avait pas de valeurs manifestement aberrantes dans les résultats déclarés.

- Au niveau des études (et donc aussi dans l'ensemble), le niveau de la preuve était faible (1 étude) ou très faible (8 études) (voir l'annexe 2, tableau 1). L'implication importante d'une preuve de niveau faible ou très faible est que nous avons moins confiance dans l'estimation de l'effet. Autrement dit, il est plus probable (par rapport à des données de meilleure qualité) que de nouveaux éléments de preuve entraînent des changements significatifs dans les mesures globales des résultats.

Nous avons intentionnellement limité notre analyse au personnel militaire et à des modèles expérimentaux utilisant un comparateur approprié (doxycycline ou AP). Les rapports de cas, les études portant seulement sur la méfloquine, les études avec des comparateurs autres que les précédents, et les données provenant de populations civiles n'ont pas été inclus. Cette censure était intentionnelle et appropriée, puisque l'objectif de ce chapitre était d'évaluer la tolérabilité comparative de la CPP chez le personnel militaire. Nos résultats, cependant, devraient être pris en considération dans le contexte plus large des données probantes sur les risques et les avantages que présente la CPP. Ceux-ci sont bien définis dans les RPC canadiennes pour la prévention du paludisme (référence 5.1). La référence 5.15 fournit également un aperçu bref, mais utile des données probantes actuelles sur la méfloquine comme CPP. En résumé, selon cette étude et conformément à nos résultats, les données propres au personnel militaire indiquent que la méfloquine n'est souvent pas associée à un risque excédentaire de RNP, quoiqu'il puisse y avoir une exception dans le cas du personnel ayant un diagnostic antérieur. En revanche, les données probantes sur les voyageurs civils indiquent que la méfloquine a parfois été associée à un excès relatif de

RNP (référence 5.1). Cette différence, si elle existe réellement, doit être soulignée, car elle signifierait que la méfloquine pourrait être mieux tolérée par le personnel militaire.

5.4.1 Limites

Les analyses entreprises dans ce chapitre comportent plusieurs limites. Tout d'abord, nous avons appliqué des critères d'exclusion stricts. Cela a permis une évaluation ciblée, mais a entraîné l'exclusion de nombreuses études. Deuxièmement, nous n'avons pas identifié de données probantes (qui répondent à nos critères d'inclusion) propres au personnel militaire canadien. On pourrait soutenir que le caractère indirect des données (voir la référence 5.7 pour la définition) réduit la confiance dans nos conclusions. Cependant, nous ne partageons pas cet avis pour au moins deux raisons. Nous avons inclus de grandes études récentes sur des militaires américains. Bien que ce ne soit pas un substitut parfait, il n'y a pas de raison, a priori, de croire que les résultats concernant les militaires américains ne sont pas généralisables aux militaires canadiens. En outre, les données étaient généralement cohérentes, malgré l'hétérogénéité des populations militaires (États-Unis, Royaume-Uni, Italie, Indonésie, Australie, Suède et Turquie), et il semble peu probable que le personnel canadien fasse exception.

La troisième et peut-être la plus importante limite de nos analyses (implications discutées ci-dessus) est le niveau de preuve faible ou très faible des études incluses. Toutes les études avaient des biais potentiels (p. ex. confusion résiduelle, études non menées en aveugle, incertitude quant à l'observance ou variabilité des taux d'observance à la CPP, sous-dénombrement, auto-déclaration, faible taux de réponse), et la plupart des études étaient limitées par un échantillon de petite taille (voir l'annexe 2, tableau 1).

5.5 Références

5.1 Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages, Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (malaria) chez les voyageurs internationaux, 2014.

5.2. Checkley et al. 2012. Risk factors for mortality from imported falciparum malaria in the United Kingdom over 20 years: an observational study. British Medical Journal. 344: e2116

5.3 Whitman et al. 2010. An outbreak of Plasmodium falciparum malaria in US Marines deployed to Liberia. Am J Trop Med Hyg. 83:258-65

5.4 US CDC Yellow Book. 2016. https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/table-of-contents (accessed December 22, 2016)

5.5 Organisation mondiale pour la santé, Voyages internationaux et santé, 2012 : http://www.who.int/ith/fr/ (accédé December 22, 2016)

5.6 Standing Committee on Veterans Affairs. Mental Health and Suicide Prevention Among Veterans. 42nd Parliament, 1st Session. http://www.parl.gc.ca/Committees/en/ACVA/StudyActivity?studyActivityId=9153634 (accédé December 22, 2016)

5.7 GRADE working group. http://www.gradeworkinggroup.org/ (accédé January 4, 2017)

5.8 Tuck et al. 2016. Malaria protection in Sierra Leone during the Ebola outbreak 2014/15; The UK military experience with malaria chemoprophylaxis. Travel Med Infect Dis. 14: 471-474

5.9 Terrell et al. 2015. Malaria Chemoprophylaxis and Self-Reported Impact on Ability to Work: Mefloquine Versus Doxycycline. J Travel Med. 22: 383-8

5.10 Saunders et al. 2015. Safety, Tolerability, and Compliance with Long-Term Antimalarial Chemoprophylaxis in American Soldiers in Afghanistan. Am J Trop Med Hyg. 93: 584-90.

5.11 Andersson et al. 2008. Well-tolerated chemoprophylaxis uniformly prevented Swedish soldiers from Plasmodium falciparum malaria in Liberia, 2004-2006. Mil Med. 173: 1194-8.

5.12 Sonmez el al. 2005. The efficacy and tolerability of doxycycline and mefloquine in malaria prophylaxis of the ISAF troops in Afghanistan. J Infect. 51: 253-8.

5.13 Kitchener el al. 2005. Mefloquine and doxycycline malaria prophylaxis in Australian soldiers in East Timor. Med J Aust. 182: 168-71.

5.14 Sánchez el al. 1993. Mefloquine or doxycycline prophylaxis in US troops in Somalia. Lancet. 341: 1021-2.

5.15 Eick-Cost et al. 2016. Neuropsychiatric Outcomes after Mefloquine Exposure among U.S. Military Service Members. ASTMH. doi:10.4269/ajtmh.16-0390

5.16 Ohrt et al. 1997.Mefloquine compared with doxycycline for the prophylaxis of malaria in Indonesian soldiers. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 126:963-72.

CHAPITRE 6 Sommaire et recommandations

6.1 Généralités

Ce rapport du Groupe de travail du médecin général sur la méfloquine fournit un aperçu détaillé de l'histoire et de l'expérience des Forces armées canadiennes avec l'utilisation de la méfloquine comme CPP, une analyse des pratiques de prescription de la méfloquine dans les FAC, une analyse détaillée des directives internationales/nationales/militaires pour la prévention du paludisme à travers les recommandations de CPP, et un examen de la tolérabilité et de l'innocuité de la méfloquine chez le personnel militaire par rapport aux autres options pharmacologiques (doxycycline ou AP).

6.2 Résumés des chapitres

6.2.1 Résumé du chapitre 2

Les FAC suivent actuellement les RPC canadiennes pour la prévention du paludisme, comme par le passé (référence 6.1). Pour les zones où sévit la forme la plus dangereuse de paludisme (*Plasmodium falciparum*), les RPC et les FAC (référence 6.2) considèrent généralement que la méfloquine, la doxycycline ou l'AP sont des options tout aussi appropriées pour la CPP. En outre, et toujours en accord avec les RPC canadiennes, le choix du médicament à utiliser dépend de la personne. Un tel choix, cependant, ne doit être effectué qu'après une discussion approfondie avec un fournisseur de soins de santé et doit tenir compte des contre-indications déterminées.

Conclusion n° 1. La politique des FAC sur la prévention du paludisme, y compris son approche de l'utilisation de la CPP, est conforme aux RPC canadiennes pour la prévention du paludisme.

Conclusion n° 2. Comme décrit dans les RPC canadiennes, la méfloquine demeure un agent de CPP utile. Dans certains cas, c'est l'option privilégiée de CPP, notamment chez certaines populations particulières (par exemple, au cours du premier trimestre de grossesse), si les autres agents sont contre-indiqués ou si le patient préfère ce médicament.

Les FAC enregistrent et analysent les ordonnances de CPP. Au cours des 15 dernières années, les pratiques de prescription de la CPP ont considérablement changé en ce qui concerne la CPP. Au début des années 2000, la méfloquine était le médicament le plus prescrit. Cependant, à partir de 2004 (ce qui coïncide avec la disponibilité de l'AP), les pratiques ont changé, et le taux d'utilisation de la méfloquine a diminué, à mesure que la prescription d'AP gagnait en importance. À l'heure actuelle, la méfloquine est prescrite à un nombre relativement faible de militaires des FAC (17 militaires ou 1,5 % de toutes les ordonnances en 2016). Nous n'avons pas de données claires pour expliquer ce changement, bien qu'il reflète probablement des facteurs tels que l'ajout de l'AP aux options disponibles; la connaissance croissante des options de CPP au sein des FAC; la publicité négative qu'a reçue la méfloquine; les avantages perçus de l'AP par rapport aux comparateurs (doxycycline et méfloquine), comme la période de traitement plus courte avant le départ et au retour, et l'impact de ces facteurs sur le choix personnel.

Conclusion n° 3. Les pratiques de prescription de la CPP dans les FAC ont subi un changement spectaculaire. La méfloquine représente maintenant une petite minorité des prescriptions.

6.2.2 Résumé du chapitre 3

Notre évaluation des pratiques de prescription a montré que, pour plus de 95 % des patients qui ont reçu une ordonnance de méfloquine du 1er décembre 2013 au 1er décembre 2016, le dossier médical indiquait que le processus de prescription comprenait une consultation en personne auprès d'un clinicien. Cependant, seulement 38 % des dossiers indiquaient expressément que les patients avaient fait l'objet d'une évaluation pour détecter les contre-indications et les précautions applicables. De plus, une contre-indication ou une précaution potentielle figuraient au dossier de 12 % des patients qui avaient reçu de la méfloquine.

Conclusion n° 4. La politique de lutte contre le paludisme des FAC est suivie de façon générale, c'est-à-dire que les ordonnances sont délivrées aux membres du personnel à la suite d'une consultation en personne auprès d'un clinicien. Cependant, trop peu de dossiers indiquent que les contre-indications ont été évaluées, et certains employés se sont fait prescrire de la méfloquine même si leur dossier médical révélait d'éventuelles contre-indications ou précautions à prendre. Ces derniers cas, représentent des incidents liés à la sécurité des patients et doivent faire l'objet d'une enquête.

Recommandation n° 1. Les FAC élaboreront des politiques et des procédures pour améliorer la vérification des contre-indications et des précautions liées à la l'utilisation de la méfloquine et des autres agents de CPP. Entre autres, ces procédures devront être mieux consignées dans les dossiers médicaux.

Recommandation n° 2. Une trousse de formation sur le paludisme devrait être élaborée et fournie à tous les prescripteurs autorisés de chimioprophylaxie du paludisme, afin d'améliorer les connaissances sur le paludisme en général, les façons de le prévenir et les mesures à observer pour prescrire la CPP de façon sécuritaire.

Recommandation n° 3. Un processus de vérification officiel devrait être élaboré et mis en œuvre pour permettre le suivi des exigences liées à l'évaluation des patients et des pratiques de prescription pour tous les agents de CPP (p. ex. la méfloquine, la doxycycline et l'AP).

6.2.3 Résumé du chapitre 4

Nous n'avons pas identifié d'écarts importants entre les RPC nationales et internationales et les RPC canadiennes pour la prévention du paludisme au cours de notre examen. Nous avons relevé des différences dans l'approche de la prévention du paludisme entre les organisations militaires. En particulier, certaines organisations militaires ne respectent pas leurs RPC nationales, c'est-à-dire que la méfloquine n'est pas incluse comme option avec la doxycycline et l'AP. Les raisons des divergences entre l'approche pour les militaires et les recommandations nationales n'étaient pas précisées ou n'étaient pas fondées sur des comparaisons directes et factuelles des risques et des avantages, mais plutôt sur des considérations opérationnelles ou sociétales.

Conclusion n° 5. Les RPC canadiennes pour la prévention du paludisme sont conformes à d'autres lignes directrices nationales et internationales, car la méfloquine y est considérée comme une option CPP appropriée dans la plupart des zones endémiques où la doxycycline et l'AP sont également considérées comme des choix appropriés. Cependant, les forces armées de certains pays considèrent la méfloquine comme une option de CPP de deuxième intention.

6.2.4 Résumé du chapitre 5

Nous avons procédé à une recherche documentaire et à une évaluation des données probantes pour évaluer la tolérabilité et l'innocuité de la méfloquine chez le personnel militaire par rapport aux autres médicaments actuellement recommandés (doxycycline et AP). Nous avons également cherché des données probantes sur l'impact de la CPP sur les tâches, ainsi que des données probantes relatives aux répercussions potentielles à long terme sur la santé des agents de CPP actuellement recommandés. Nos analyses finales ont été fondées sur neuf études représentant environ 400 000 militaires. L'ensemble des éléments de preuve examinés n'indique pas que la méfloquine est, chez le personnel militaire, moins bien tolérée ou associée à des taux accrus d'effets indésirables, y compris les résultats neuropsychiatriques, par rapport aux autres options pharmacologiques. La méfloquine était généralement associée à des taux d'effets indésirables similaires ou inférieurs à ceux de la doxycycline (et à des taux similaires ou relativement plus élevés que ceux de l'AP). Les taux auto-déclarés d'observance de la CPP par la méfloquine étaient généralement similaires ou supérieurs à ceux de la CPP par la doxycycline, alors que les taux d'impact auto-déclarés sur les activités quotidiennes (ou l'arrêt de la CPP en raison d'événements indésirables potentiellement associés) étaient généralement similaires ou plus faibles pour la méfloquine que la doxycycline. La méfloquine n'était pas associée à un risque plus élevé d'état de stress post-traumatique (SSPT), de dépression ou de suicide que la doxycycline. Par rapport à l'AP, des données probantes montraient que la méfloquine était associée à un risque accru d'acouphènes et d'SSPT chez les personnes non déployées. Nous avons cherché sans succès des études concernant les répercussions de la méfloquine ou d'autres agents de CPP (doxycycline et AP) sur la santé mentale ou neurologique à long terme du personnel militaire; le temps de suivi maximal dans les études examinées était de deux ans après la prescription de la méfloquine. Le niveau de preuve des études incluses était faible ou très faible, ce qui signifie que nous avons relativement peu confiance dans les estimations d'effet de l'étude.

Conclusion n° 6. Par rapport aux autres médicaments actuellement recommandés (doxycycline et AP), l'ensemble des données probantes semble indiquer que la méfloquine n'est pas associée de manière systématique à un risque excédentaire global d'effets indésirables, ni à un risque excédentaire d'incapacité d'exercer des fonctions professionnelles (niveau de preuve faible ou très faible). Cependant, si l'on examine individuellement les différents effets indésirables et les études (voir le chapitre 5), la méfloquine était parfois associée à un nombre plus élevé ou moins élevé d'effets indésirables que l'AP et la doxycycline.

Conclusion n° 7. Nous n'avons pas trouvé de données probantes (répondant à nos critères d'inclusion) qui portent sur les effets indésirables potentiels à long terme de la méfloquine ou d'autres agents de CPP sur la santé.

Conclusion n° 8. Nous n'avons pas trouvé de données probantes (répondant à nos critères d'inclusion) propres au personnel militaire canadien. Cependant, nous croyons que les données probantes disponibles (qui comprennent environ 400 000 militaires)[15] sont suffisantes pour étayer nos conclusions.

[15] Les rapports de séries de cas n'étaient pas inclus, car ils représentent le niveau de preuve le plus bas pour les essais d'observation.

Conclusion n° 9. Les données actuellement disponibles qui font un lien entre la CPP et des effets indésirables potentiels couvrent une période d'environ deux ans après la mise en route de la CPP. Bien que ces données appuient notre conclusion selon laquelle la méfloquine est aussi bien tolérée que les médicaments de remplacement à court terme par le personnel militaire, il serait utile d'avoir des données sur les répercussions potentiellement associées à long terme. De nouvelles recherches, dans lesquelles des comparateurs appropriés sont utilisés, pourraient combler cette lacune.

6.3 Discussion et recommandations générales

L'approche actuelle des FAC en matière de CPP est conforme aux recommandations de pratique clinique internationales et nationales pour la prévention du paludisme. Les données scientifiques incluses (pour les populations militaires) ne corroborent pas l'idée selon laquelle la méfloquine est moins sûre ou moins bien tolérée que les autres médicaments, ou a un impact plus important sur la capacité d'exercer des tâches professionnelles. Ces résultats, cependant, doivent être interprétés dans le contexte du niveau de la preuve, qui a été évalué comme faible ou très faible (selon l'étude). À cet égard, au moins deux points devraient être pris en considération. Tout d'abord, un niveau de preuve plus faible signifie que nous avons moins confiance dans nos résultats. Deuxièmement, il existe une possibilité plus forte que des biais, en particulier la confusion résiduelle, aient obscurci les effets de l'intervention.

En soi, les données scientifiques examinées (pour les populations militaires) ne fournissent pas de preuves convaincantes pour ou contre un changement de la politique sur l'utilisation de la méfloquine. Cependant, il existe d'autres considérations importantes à cet égard.

- L'examen des dossiers indiquait que 12 % des ordonnances de méfloquine étaient destinées à des militaires des FAC ayant des contre-indications potentielles. Ces cas représentent des incidents liés à la sécurité des patients. Si cette situation ne peut pas être rectifiée, le maintien des pratiques actuelles de CPP pourrait entraîner une augmentation des effets néfastes associés à l'utilisation de la méfloquine par rapport aux comparateurs;
- La grande majorité des membres des FAC à qui une CPP a été prescrite choisissent un autre agent que la méfloquine. Cela porte à croire que les valeurs et les préférences des militaires des FAC les amènent à privilégier d'autres agents de CPP que la méfloquine;
- En plus des limites liées au niveau de la preuve mentionnées ci-dessus, il y a un manque de recherches évaluant les effets à long terme de la méfloquine (ou des autres agents de CPP) sur la santé. Nous ne pouvions donc pas répondre à cette préoccupation particulière par une évaluation « scientifique »;
- L'approche actuelle des FAC diffère de celle de beaucoup d'autres armées occidentales.
- La méfloquine suscite des préoccupations sociétales et médiatiques importantes. Si nous maintenons le statu quo, cette attention, fondée ou non sur la science, pourrait éroder la confiance que le personnel des FAC place dans ses services médicaux;
- Il existe actuellement deux autres médicaments qui peuvent être employés dans les zones où la méfloquine est recommandée, soit l'AP et la doxycycline. Étant donné que la majorité du personnel choisit de recevoir ces agents, le maintien de la méfloquine en tant qu'option équivalente n'est pas considéré comme une nécessité opérationnelle. En d'autres termes, <u>en présumant le respect des autres schémas de CPP</u>, nous ne croyons pas qu'un recours accru aux autres schémas de CPP entraînera une augmentation significative du risque de paludisme pour le personnel des FAC.

Recommandation n° 4. Sur la base des considérations susmentionnées, le Groupe de travail du médecin général sur la méfloquine recommande une modification de la politique de prévention du paludisme des FAC. Plus précisément, nous recommandons que l'AP et la doxycycline (et, selon les profils de résistance, la chloroquine) soient utilisées comme agents de CPP de première intention. En outre, nous recommandons que la méfloquine soit considérée comme un agent de deuxième intention, qui peut être envisagé quand :

- **Les médicaments de remplacement sont considérés comme inappropriés, par exemple, en raison de contre-indications ou d'intolérance;**
- **Les personnes ont déjà toléré la méfloquine, indiquent préférer cet agent et n'ont pas de contre-indications à l'utilisation de la méfloquine en tant que CPP.**

Recommandation n° 5. Si la Recommandation n° 4 est acceptée par le médecin général, les SSFC devraient immédiatement mettre à jour leur politique sur la prévention du paludisme afin de refléter la nouvelle approche de l'utilisation de la méfloquine.

Annexe 1. Études identifiées à travers une recherche documentaire utilisant Ovid Medline. Les termes recherchés étaient « mefloquine » ET « military ».

1: Tuck J, Williams J. Malaria protection in Sierra Leone during the Ebola outbreak 2014/15; The UK military experience with malaria chemoprophylaxis Sep 14-Feb 15. Travel Med Infect Dis. 2016 Sep - Oct;14(5) : 471-474. doi: 10.1016/j.tmaid.2016.07.005. PubMed PMID: 27 474 994.

2: Livezey J, Oliver T, Cantilena L. Prolonged Neuropsychiatric Symptoms in a Military Service Member Exposed to Mefloquine. Drug Saf Case Rep. 2016 Dec;3(1) : 7. PubMed PMID: 27 747 687; PubMed Central PMCID: PMC5005770.

3: Fernando SD, Dharmawardana P, Semege S, Epasinghe G, Senanayake N, Rodrigo C, Premaratne R. The risk of imported malaria in security forces personnel returning from overseas missions in the context of prevention of re-introduction of malaria to Sri Lanka. Malar J. 2016 Mar 8;15:144. doi: 10.1186/s12936-016-1204-y. PubMed PMID: 26 955 813; PubMed Central PMCID: PMC4784464.

4: Cullen KA, Mace KE, Arguin PM; Centers for Disease Control and Prevention (CDC).. Malaria Surveillance - United States, 2013. MMWR Surveill Summ. 2016 Mar 4;65(2) : 1-22. doi: 10.15585/mmwr.ss6502a1. PubMed PMID: 26 938 139.

5: Quinn JC. Better approach needed to detect and treat military personnel with adverse effects from mefloquine. BMJ. 2016 Feb 10;352:i838. doi: 10.1136/bmj.i838. PubMed PMID: 26 865 279.

6: Nevin RL. Bias in military studies of mefloquine. J Travel Med. 2016 Feb 1;23(2) : tav028. doi: 10.1093/jtm/tav028. PubMed PMID: 26 849 885.

7: Ferner RE, Gogtay NJ. Authors' reply to Green and colleagues. BMJ. 2015 Dec 9;351:h6588. doi: 10.1136/bmj.h6588. PubMed PMID: 26 655 828.

8: Green AD, Hodgetts TJ, Ross DA, Connor P. Value of mefloquine chemoprophylaxis in military personnel. BMJ. 2015 Dec 9;351:h6584. doi: 10.1136/bmj.h6584. PubMed PMID: 26 655 347.

9: Nevin RL. Rational Risk-Benefit Decision-Making in the Setting of Military Mefloquine Policy. J Parasitol Res. 2015;2015:260106. doi: 10.1155/2015/260 106. Review. PubMed PMID: 26 579 231; PubMed Central PMCID: PMC4633683.

10: Gogtay NJ, Ferner RE. Mefloquine for malarial prophylaxis in military personnel. BMJ. 2015 Nov 3;351:h5797. doi: 10.1136/bmj.h5797. PubMed PMID: 26534919.

11: Terrell AG, Forde ME, Firth R, Ross DA. Malaria Chemoprophylaxis and Self-Reported Impact on Ability to Work: Mefloquine Versus Doxycycline. J Travel Med. 2015 Nov-Dec;22(6) : 383-8. doi: 10.1111/jtm.12232. PubMed PMID: 26 424 621.

12: O'Dowd A. MPs may hold inquiry into safety of using antimalarial mefloquine in military. BMJ. 2015 Sep 11;351:h4868. doi: 10.1136/bmj.h4868. PubMed PMID: 26361783.

13: Saunders DL, Garges E, Manning JE, Bennett K, Schaffer S, Kosmowski AJ, Magill AJ. Safety, Tolerability, and Compliance with Long-Term Antimalarial Chemoprophylaxis in American Soldiers in Afghanistan. Am J Trop Med Hyg. 2015 Sep;93(3) : 584-90. doi: 10.4269/ajtmh.15-0245. PubMed PMID: 26 123 954; PubMed Central PMCID: PMC4559701.

14: Cullen KA, Arguin PM; Centers for Disease Control and Prevention (CDC).. Malaria surveillance--United States, 2012. MMWR Surveill Summ. 2014 Dec 5;63(12) : 1-22. PubMed PMID: 25 474 160.

15: Kanani K, Amr ZS, Shadfan B, Al-Rashadan M, Bani Hani R. A retrospective study on imported malaria in Jordan. 1. Malaria among Jordanian UN peacekeeping forces. Bull Soc Pathol Exot. 2014 May;107(2) : 110-4. doi: 10.1007/s13149-014-0356-7. PubMed PMID: 24 639 137.

16: Dow GS, McCarthy WF, Reid M, Smith B, Tang D, Shanks GD. A retrospective analysis of the protective efficacy of tafenoquine and mefloquine as prophylactic anti-malarials in non-immune individuals during deployment to a malaria-endemic area. Malar J. 2014 Feb 6;13:49. doi: 10.1186/1475-2875-13-49. PubMed PMID: 24 502 679; PubMed Central PMCID: PMC3942710.

17: Peragallo MS, Sarnicola G, Boccolini D, Romi R, Mammana G. Risk assessment and prevention of malaria among Italian troops in Afghanistan, 2002 to 2011. J Travel Med. 2014 Jan-Feb;21(1) : 24-32. doi: 10.1111/jtm.12046. PubMed PMID: 24383651.

18: Adshead S. The adverse effects of mefloquine in deployed military personnel. J R Nav Med Serv. 2014;100(3) : 232-7. PubMed PMID: 25 895 400.

19: McGuire JM, Wilson JT. Reply: possible confounding by mefloquine in the association of emergence delirium with PTSD and TBI among combat veterans. J Perianesth Nurs. 2013 Dec;28(6) : 335-6. doi: 10.1016/j.jopan.2013.09.007. PubMed PMID: 24 267 620.

20: Kersgard CM, Hickey PW. Adult malaria chemoprophylaxis prescribing patterns in the military health system from 2007-2011. Am J Trop Med Hyg. 2013 Aug;89(2) : 317-25. doi: 10.4269/ajtmh.13-0013. PubMed PMID: 23 817 331; PubMed Central PMCID: PMC3741255.

21: Nevin RL. Mass administration of the antimalarial drug mefloquine to Guantánamo detainees: a critical analysis. Trop Med Int Health. 2012 Oct;17(10) : 1281-8. doi: 10.1111/j.1365-3156.2012.03063.x. PubMed PMID: 22 882 560.

22: Keene DD, Tong JL, Roughton S, Fadden SJ. Anti-malarial chemoprophylaxis following evacuation from Afghanistan. J R Army Med Corps. 2012 Mar;158(1) : 38-40; discussion 40. PubMed PMID: 22 545 372.

23: Fall B, Diawara S, Sow K, Baret E, Diatta B, Fall KB, Mbaye PS, Fall F, Diémé Y, Rogier C, Wade B, Bercion R, Pradines B. Ex vivo susceptibility of Plasmodium falciparum isolates from Dakar, Senegal, to seven standard anti-malarial drugs. Malar J. 2011 Oct 20;10:310. doi: 10.1186/1475-2875-10-310. PubMed PMID: 22 014 157; PubMed Central PMCID: PMC3210113.

24: El-Bahnasawy MM, Dabbous HKh, Morsy TA. Imported malaria as a threat to Egypt. J Egypt Soc Parasitol. 2010 Dec;40(3) : 773-88. PubMed PMID: 21 268 544.

25: Peterson AL, Seegmiller RA, Schindler LS. Severe neuropsychiatric reaction in a deployed military member after prophylactic mefloquine. Case Rep Psychiatry. 2011;2011:350417. doi: 10.1155/2011/350 417. PubMed PMID: 22 937 403; PubMed Central PMCID: PMC3420400.

26: El Jaoudi R, Benziane H, Khabbal Y, Elomri N, Lamsaouri J, Cherrah Y. [Long-term malaria prophylaxis with mefloquine: a study of adverse drug reactions]. Therapie. 2010 Sep-Oct;65(5) : 439-45. doi: 10.2515/therapie/2010049. French. PubMed PMID: 21 144 479.

27: Whitman TJ, Coyne PE, Magill AJ, Blazes DL, Green MD, Milhous WK, Burgess TH, Freilich D, Tasker SA, Azar RG, Endy TP, Clagett CD, Deye GA, Shanks GD, Martin GJ. An outbreak of Plasmodium falciparum malaria in U.S. Marines deployed to Liberia. Am J Trop Med Hyg. 2010 Aug;83(2) : 258-65. doi: 10.4269/ajtmh.2010.09-0774. PubMed PMID: 20 682 864; PubMed Central PMCID: PMC2911167.

28: Nevin RL. Mefloquine prescriptions in the presence of contraindications: prevalence among US military personnel deployed to Afghanistan, 2007. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010 Feb;19(2) : 206-10. doi: 10.1002/pds.1879. PubMed PMID: 19 998 269.

29: Nasveld PE, Edstein MD, Reid M, Brennan L, Harris IE, Kitchener SJ, Leggat PA, Pickford P, Kerr C, Ohrt C, Prescott W; Tafenoquine Study Team.. Randomized, double-blind study of the safety, tolerability, and efficacy of tafenoquine versus mefloquine for malaria prophylaxis in nonimmune subjects. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Feb;54(2) : 792-8. doi: 10.1128/AAC.00354-09. PubMed PMID: 19 995 933; PubMed Central PMCID: PMC2812156.

30: Andersson H, Askling HH, Falck B, Rombo L. Well-tolerated chemoprophylaxis uniformly prevented Swedish soldiers from Plasmodium falciparum malaria in Liberia, 2004-2006. Mil Med. 2008 Dec;173(12) : 1194-8. PubMed PMID: 19 149 338.

31: Touze JE, Debonne JM, Boutin JP. [Current situation and future perspectives for malaria prophylaxis among travellers and military personnel]. Bull Acad Natl Med. 2007 Oct;191(7) : 1293-302; discussion 1302-3. Review. French. PubMed PMID: 18447051.

32: Zaher T, Ahmadi M, Ibrahim A, El-Bahnasawy M, Gouda H, Shahat SA. Malaria in Egypt, Saudi Arabia and Yemen: a clinical pilot study. J Egypt Soc Parasitol. 2007 Dec;37(3) : 969-76. PubMed PMID: 18 383 796.

33: Nevin RL, Pietrusiak PP, Caci JB. Prevalence of contraindications to mefloquine use among USA military personnel deployed to Afghanistan. Malar J. 2008 Feb 11;7:30. doi: 10.1186/1475-2875-7-30. PubMed PMID: 18 267 019; PubMed Central PMCID: PMC2259366.

34: Maguire JD, Llewellyn DM. Relapsing vivax malaria after 6 months of daily atovaquone/proguanil in Afghanistan: the case for expanded use of primaquine as a causal prophylactic. J Travel Med. 2007 Nov-Dec;14(6) : 411-4. PubMed PMID: 17995538.

35: Fujii T, Kaku K, Jelinek T, Kimura M. Malaria and mefloquine prophylaxis use among Japan Ground Self-Defense Force personnel deployed in East Timor. J Travel Med. 2007 Jul-Aug;14(4) : 226-32. PubMed PMID: 17 617 844.

36: Moudden MK, Boukhira A, Zyani M, Boughalem M, Hda A. [Severe imported malaria: the experience of the Avicenna military hospital of Marrakech]. Sante. 2006 Oct-Dec;16(4) : 259-62. French. PubMed PMID: 17 446 159.

37: Croft AM. A lesson learnt: the rise and fall of Lariam and Halfan. J R Soc Med. 2007 Apr;100(4) : 170-4. Review. PubMed PMID: 17 404 338; PubMed Central PMCID: PMC1847738.

38: Charles BG, Blomgren A, Nasveld PE, Kitchener SJ, Jensen A, Gregory RM, Robertson B, Harris IE, Reid MP, Edstein MD. Population pharmacokinetics of mefloquine in military personnel for prophylaxis against malaria infection during field deployment. Eur J Clin Pharmacol. 2007 Mar;63(3) : 271-8. PubMed PMID: 17216435.

39: Moudden MK, Boukhira A, Zyani M, Boughalem M, Hda A. [Severe imported malaria. The experience of the military hospital of Marrakech]. Ann Biol Clin (Paris). 2006 Sep-Oct;64(5) : 501-5. French. PubMed PMID: 17 040 884.

40: Rafiev KhK, Chalyĭ VF, Abdullaeva ZIa. [Improvement of epidemiological surveillance of malaria among frontier guards in Tadjukistan]. Med Parazitol (Mosk). 2006 Apr-Jun;(2) : 42-5. Russian. PubMed PMID: 16 813 251.

41: Kitchen LW, Vaughn DW, Skillman DR. Role of US military research programs in the development of US Food and Drug Administration--approved antimalarial drugs.

Clin Infect Dis. 2006 Jul 1;43(1) : 67-71. Review. PubMed PMID: 16 758 420.

42: Wells TS, Smith TC, Smith B, Wang LZ, Hansen CJ, Reed RJ, Goldfinger WE, Corbeil TE, Spooner CN, Ryan MA. Mefloquine use and hospitalizations among US service members, 2002-2004. Am J Trop Med Hyg. 2006 May;74(5) : 744-9. PubMed PMID: 16687673.

43: Milhous W. Development of new drugs for chemoprophylaxis of malaria. Bull Soc Pathol Exot. 2001 Jul;94(2 Pt 2) : 149-51. PubMed PMID: 16 579 068.

44: Sonmez A, Harlak A, Kilic S, Polat Z, Hayat L, Keskin O, Dogru T, Yilmaz MI, Acikel CH, Kocar IH. The efficacy and tolerability of doxycycline and mefloquine in malaria prophylaxis of the ISAF troops in Afghanistan. J Infect. 2005 Oct;51(3) : 253-8. PubMed PMID: 16 230 223.

45: Dao NV, Quoc NP, Ngoa ND, Thuy le T, The ND, Dai B, Binh VQ, Rieckmann KH, Edstein MD. Fatty food does not alter blood mefloquine concentrations in the treatment of falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2005 Dec;99(12) : 927-31. PubMed PMID: 16 143 357.

46: Kitchener SJ, Nasveld PE, Gregory RM, Edstein MD. Mefloquine and doxycycline malaria prophylaxis in Australian soldiers in East Timor. Med J Aust. 2005 Feb 21;182(4) : 168-71. PubMed PMID: 15 720 172.

47: Tuck JJ, Green AD, Roberts KI. A malaria outbreak following a British military deployment to Sierra Leone. J Infect. 2005 Feb;50(2) : 171-2. PubMed PMID: 15667923.

48: Picot S, Brega S, Gérôme P, Velut G, de Monbrison F, Cheminel V, Peyron F. Absence of nucleotide polymorphism in a Plasmodium vivax multidrug resistance gene after failure of mefloquine prophylaxis in French Guyana. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2005 Mar;99(3) : 234-7. PubMed PMID: 15 653 127.

49: Burton B. Australian army faces legal action over mefloquine. BMJ. 2004 Nov 6;329(7474) : 1062. PubMed PMID: 15 528 599; PubMed Central PMCID: PMC526142.

50: Ollivier L, Tifratene K, Josse R, Keundjian A, Boutin JP. The relationship between body weight and tolerance to mefloquine prophylaxis in non-immune adults: results of a questionnaire-based study. Ann Trop Med Parasitol. 2004 Sep;98(6) : 639-41. PubMed PMID: 15 324 471.

51: Cayley WE Jr. Mefloquine for preventing malaria in nonimmune adult travelers. Am Fam Physician. 2004 Feb 1;69(3) : 521-2. Review. PubMed PMID: 14 971 832.

52: Lessells R, Jones ME, Welsby PD. A malaria outbreak following a British military deployment to Sierra Leone. J Infect. 2004 Feb;48(2) : 209-10. PubMed PMID: 14 720 499.

53: Chambers JA. Military aviators, special operations forces, and causal malaria prophylaxis. Mil Med. 2003 Dec;168(12) : 1001-6. Review. PubMed PMID: 14 719 625.

54: Hussain SM, Rahman MM, Ahmed Z, Siddique MM. The recent malaria situation in Chittagong, Bangladesh. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2003;34 Suppl 2:1-5. PubMed PMID: 19 238 662.

55: Kitchener S. Epidemiology of malaria from East Timor among Australian Defence Force personnel. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2002 Jul-Aug;96(4) : 376-7. PubMed PMID: 12497972.

56: Peragallo MS, Croft AM, Kitchener SJ. Malaria during a multinational military deployment: the comparative experience of the Italian, British and Australian Armed Forces in East Timor. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2002 Sep-Oct;96(5) : 481-2. PubMed PMID: 12 474 471.

57: Ohrt C, Purnomo, Sutamihardja MA, Tang D, Kain KC. Impact of microscopy error on estimates of protective efficacy in malaria-prevention trials. J Infect Dis. 2002 Aug 15;186(4) : 540-6. PubMed PMID: 12 195 382.

58: Coker WJ. Malaria remains a military medical problem--MJ World. Published in Vol 147, Number 3, October 2001. J R Army Med Corps. 2002 Mar;148(1) : 101-2; author reply 102. PubMed PMID: 12 024 882.

59: Silveira FT, Ishikawa EA, De Souza AA, Lainson R. An outbreak of cutaneous leishmaniasis among soldiers in Belém, Pará State, Brazil, caused by Leishmania (Viannia) lindenbergi n. sp. A new leishmanial parasite of man in the Amazon region. Parasite. 2002 Mar;9(1) : 43-50. PubMed PMID: 11 938 695.

60: World MJ. Malaria remains a military medical problem. J R Army Med Corps. 2001 Oct;147(3) : 274-80. PubMed PMID: 11 766 209.

61: Fall IS, Ba-Fall KM, Gning SB, N'doye S, Diop I, Wade B. [Malaria prevention in the army: experience in senegal]. Med Trop (Mars). 2001;61(1) : 83-6. Review. French. PubMed PMID: 11 584 663.

62: Touze JE, Paule P, Baudon D, Boutin JP. Malaria prophylaxis in the French armed forces: evolution of concepts. Med Trop (Mars). 2001;61(1) : 79-82. Review. PubMed PMID: 11 584 662.

63: Buma AH, van Thiel P. Experiences with malaria chemoprophylaxis in Dutch troops. Med Trop (Mars). 2001;61(1) : 77-8. Review. PubMed PMID: 11 584 661.

64: Croft AM, Geary KG. The malaria threat. Med Trop (Mars). 2001;61(1) : 63-6. Review. PubMed PMID: 11 584 659.

65: Peragallo MS. The Italian army standpoint on malaria chemoprophylaxis. Med Trop (Mars). 2001;61(1) : 59-62. Review. PubMed PMID: 11 584 658.

66: Edstein MD, Walsh DS, Eamsila C, Sasiprapha T, Nasveld PE, Kitchener S, Rieckmann KH. Malaria prophylaxis/radical cure: recent experiences of the Australian Defence Force. Med Trop (Mars). 2001;61(1) : 56-8. Review. PubMed PMID: 11584657.

67: Baudon D, Michel R, Meynard JB, Keundjian A, Boutin JP. [Antimalarial chemoprophylaxis in the French army: development from 1986 to 2001]. Med Trop (Mars). 2001;61(1) : 51-5. Review. French. PubMed PMID: 11 584 656.

68: Milhous WK. Development of new drugs for chemoprophylaxis of malaria. Med Trop (Mars). 2001;61(1) : 48-50. Review. PubMed PMID: 11 584 654.

69: Schwartz E, Paul F, Pener H, Almog S, Rotenberg M, Golenser J. Malaria antibodies and mefloquine levels among United Nations troops in Angola. J Travel Med. 2001 May-Jun;8(3) : 113-6. PubMed PMID: 11 468 111.

70: Sanchez JL, Bendet I, Grogl M, Lima JB, Pang LW, Guimaraes MF, Guedes CM, Milhous WK, Green MD, Todd GD. Malaria in Brazilian military personnel deployed to Angola. J Travel Med. 2000 Sep-Oct;7(5) : 275-82. PubMed PMID: 11 231 212.

71: Croft AM, Garner P. Mefloquine for preventing malaria in non-immune adult travellers. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(3) : CD000138. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4) : CD000138. PubMed PMID: 10 908 460.

72: de Vries M, Soetekouw PM, Van Der Meer JW, Bleijenberg G. Fatigue in Cambodia veterans. QJM. 2000 May;93(5) : 283-9. PubMed PMID: 10 825 404.

73: Trouiller P, Rey JL, Bouscharain P. [Pharmaceutical development concerning diseases predominating in tropical regions: the concept of indigent drugs]. Ann Pharm Fr. 2000 Jan;58(1) : 43-6. Review. French. PubMed PMID: 10 669 812.

74: Peragallo MS, Sabatinelli G, Sarnicola G. Compliance and tolerability of mefloquine and chloroquine plus proguanil for long-term malaria chemoprophylaxis in groups at particular risk (the military). Trans R Soc Trop Med Hyg. 1999 Jan-Feb;93(1) : 73-7. PubMed PMID: 10 492 796.

75: Miller SA, Bergman BP, Croft AM. Epidemiology of malaria in the British Army from 1982-1996. J R Army Med Corps. 1999 Feb;145(1) : 20-2. PubMed PMID: 10 216 843.

76: Weina PJ. From atabrine in World War II to mefloquine in Somalia: the role of education in preventive medicine. Mil Med. 1998 Sep;163(9) : 635-9. PubMed PMID: 9753993.

77: Bwire R, Slootman EJ, Verhave JP, Bruins J, Docters van Leeuwen WM. Malaria

anticircumsporozoite antibodies in Dutch soldiers returning from sub-Saharan Africa. Trop Med Int Health. 1998 Jan;3(1) : 66-9. PubMed PMID: 9 484 972.

78: Todd GD, Hopperus Buma AP, Green MD, Jaspers CA, Lobel HO. Comparison of whole blood and serum levels of mefloquine and its carboxylic acid metabolite. Am J Trop Med Hyg. 1997 Oct;57(4) : 399-402. PubMed PMID: 9 347 952.

79: Smoak BL, Writer JV, Keep LW, Cowan J, Chantelois JL. The effects of inadvertent exposure of mefloquine chemoprophylaxis on pregnancy outcomes and infants of US Army servicewomen. J Infect Dis. 1997 Sep;176(3) : 831-3. PubMed PMID: 9 291 347.

80: Conrad KA, Kiser WR. Response to doxycycline vs. mefloquine. Mil Med. 1997 Jun;162(6) : iii. PubMed PMID: 9 183 154.

81: Peragallo MS, Sabatinelli G, Majori G, Calì G, Sarnicola G. Prevention and morbidity of malaria in non-immune subjects; a case-control study among Italian troops in Somalia and Mozambique, 1992-1994. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1997 May-Jun;91(3) : 343-6. PubMed PMID: 9 231 213.

82: Bohnker BK. Doxycycline vs mefloquine. Mil Med. 1997 Apr;162(4) : i, iv. PubMed PMID: 9 110 542.

83: Croft AM, Clayton TC, World MJ. Side effects of mefloquine prophylaxis for malaria: an independent randomized controlled trial. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1997 Mar-Apr;91(2) : 199-203. PubMed PMID: 9 196 769.

84: Smoak BL, DeFraites RF, Magill AJ, Kain KC, Wellde BT. Plasmodium vivax infections in U.S. Army troops: failure of primaquine to prevent relapse in studies from Somalia. Am J Trop Med Hyg. 1997 Feb;56(2) : 231-4. PubMed PMID: 9080885.

85: Longuet C, Ramiliarisoa O, Thor R, Bouchaud O, Basco LK, Doury JC, Le Bras J. [Drug sensitivity of falciparum malaria imported into France in 1995]. Bull Soc Pathol Exot. 1997;90(4) : 253-6. French. PubMed PMID: 9 479 463.

86: Conrad KA, Kiser WR. Doxycycline vs. mefloquine. Mil Med. 1997 Jan;162(1) : viii. PubMed PMID: 9 002 694.

87: Shamiss A, Atar E, Zohar L, Cain Y. Mefloquine versus doxycycline for malaria prophylaxis in intermittent exposure of Israeli Air Force aircrew in Rwanda. Aviat Space Environ Med. 1996 Sep;67(9) : 872-3. PubMed PMID: 9 025 805.

88: Trouiller P. [Research and pharmaceutical development on the subject of communicable diseases in the intertropical region]. Sante. 1996 Sep-Oct;6(5) : 299-307. French. PubMed PMID: 8 998 593.

89: Jaspers CA, Hopperus Buma AP, van Thiel PP, van Hulst RA, Kager PA. Tolerance of mefloquine chemoprophylaxis in Dutch military personnel. Am J Trop Med Hyg. 1996 Aug;55(2) : 230-4. PubMed PMID: 8 780 466.

90: Hopperus Buma AP, van Thiel PP, Lobel HO, Ohrt C, van Ameijden EJ, Veltink RL, Tendeloo DC, van Gool T, Green MD, Todd GD, Kyle DE, Kager PA. Long-term malaria chemoprophylaxis with mefloquine in Dutch marines in Cambodia. J Infect Dis. 1996 Jun;173(6) : 1506-9. PubMed PMID: 8 648 231.

91: Croft AM, World MJ. Neuropsychiatric reactions with mefloquine chemoprophylaxis. Lancet. 1996 Feb 3;347(8997) : 326. PubMed PMID: 8 569 381.

92: Calì G. The Italian Army Medical Corps in the United Nations "peace-keeping" operations: Somalia and Mozambique, December 1992-December 1994. Med Trop (Mars). 1996;56(4) : 400-3. PubMed PMID: 9 112 621.

93: Wallace MR, Sharp TW, Smoak B, Iriye C, Rozmajzl P, Thornton SA, Batchelor R, Magill AJ, Lobel HO, Longer CF, Burans JP. Malaria among United States troops in Somalia. Am J Med. 1996 Jan;100(1) : 49-55. PubMed PMID: 8 579 087.

94: Shanks GD, Roessler P, Edstein MD, Rieckmann KH. Doxycycline for malaria prophylaxis in Australian soldiers deployed to United Nations missions in Somalia and Cambodia. Mil Med. 1995 Sep;160(9) : 443-5. PubMed PMID: 7 478 027.

95: Peragallo MS, Sabatinelli G, Majori G, Calí G, Sarnicola G. Prevention of malaria among Italian troops in Somalia and Mozambique (1993-1994). Trans R Soc Trop Med Hyg. 1995 May-Jun;89(3) : 302. PubMed PMID: 7 660 442.

96: Shanks GD, Barnett A, Edstein MD, Rieckmann KH. Effectiveness of doxycycline combined with primaquine for malaria prophylaxis. Med J Aust. 1995 Mar 20;162(6) : 306-7, 309-10. PubMed PMID: 7 715 493.

97: Miller JH, Byers M, Whiteoak R, Warrell DA. Imported falciparum malaria in British troops returning from Kenya. J R Army Med Corps. 1994 Oct;140(3) : 119-23. PubMed PMID: 8 822 063.

98: Jones R, Kunsman G, Levine B, Smith M, Stahl C. Mefloquine distribution in postmortem cases. Forensic Sci Int. 1994 Sep 6;68(1) : 29-32. PubMed PMID: 7 959 478.

99: Newton JA Jr, Schnepf GA, Wallace MR, Lobel HO, Kennedy CA, Oldfield EC 3rd. Malaria in US Marines returning from Somalia. JAMA. 1994 Aug 3;272(5) : 397-9. PubMed PMID: 8 028 173.

100: Shanks GD. 1993 Sir Henry Wellcome Medal and Prize recipient. The rise and fall of mefloquine as an antimalarial drug in South East Asia. Mil Med. 1994 Apr;159(4) : 275-81. PubMed PMID: 20 058 419.

101: Eamsila C, Singharaj P, Yooyen P, Chatnugrob P, Nopavong Na Ayuthya A, Webster HK, Lasserre R, Mittelholzer ML, Stürchler D. Prevention of Plasmodium falciparum malaria by Fansimef and Lariam in the northeastern part of Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1993 Dec;24(4) : 672-6. PubMed PMID: 7939938.

102: Magill AJ, Smoak BL. Failure of mefloquine chemoprophylaxis for malaria in Somalia. N Engl J Med. 1993 Oct 14;329(16) : 1206. PubMed PMID: 8 377 800.

103: Boudreau E, Schuster B, Sanchez J, Novakowski W, Johnson R, Redmond D, Hanson R, Dausel L. Tolerability of prophylactic Lariam regimens. Trop Med Parasitol. 1993 Sep;44(3) : 257-65. PubMed PMID: 8 256 107.

104: Sánchez JL, DeFraites RF, Sharp TW, Hanson RK. Mefloquine or doxycycline prophylaxis in US troops in Somalia. Lancet. 1993 Apr 17;341(8851) : 1021-2. PubMed PMID: 8 096 898.

105: Rieckmann KH, Yeo AE, Davis DR, Hutton DC, Wheatley PF, Simpson R. Recent military experience with malaria chemoprophylaxis. Med J Aust. 1993 Apr 5;158(7) : 446-9. PubMed PMID: 8 469 191.

106: Gullahorn GM, Bohman HR, Wallace MR. Anaesthesia emergence delirium after mefloquine prophylaxis. Lancet. 1993 Mar 6;341(8845) : 632. PubMed PMID: 8 094 856.

107: Suriyamongkol V, Timsaad S, Shanks GD. Mefloquine chemoprophylaxis of soldiers on the Thai-Cambodian border. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1991 Dec;22(4) : 515-8. PubMed PMID: 1 820 636.

108: Shanks GD, Watt G, Edstein MD, Webster HK, Suriyamongkol V, Watanasook C, Panpunnung S, Kowinwiphat W. Halofantrine for the treatment of mefloquine chemoprophylaxis failures in Plasmodium falciparum infections. Am J Trop Med Hyg. 1991 Oct;45(4) : 488-91. PubMed PMID: 1 951 857.

109: 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 Dec;43(6) : 608-13. PubMed PMID: 2 267 964.

110: Arthur JD, Shanks GD, Echeverria P. Mefloquine prophylaxis. Lancet. 1990 Apr 21;335(8695) : 972. PubMed PMID: 1 970 042.

111: Shanks GD, Karwacki JJ, Singharaj P. Malaria prophylaxis during military operations in Thailand. Mil Med. 1989 Oct;154(10) : 500-2. Review. PubMed PMID: 2515474.

112: Reams GG. Review of malaria prophylactic drugs for performance effects in naval aviators. Aviat Space Environ Med. 1989 Jul;60(7 Pt 2) : A77-9. Review.

PubMed PMID: 2 673 202.

113: Myint Lwin, Kyaw Win, Ye Htut, Ye Thwe, Tin Thein Lwin, Khin Win. The use of immunofluorescence to evaluate the efficacy of malarial chemoprophylaxis. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1987;81(6) : 896-8. PubMed PMID: 3 332 506.

Annexe 2. Chapitre 5, tableaux

Tableau 1 Description et évaluation de la qualité des études incluses dans l'évaluation de l'utilisation de la méfloquine en tant que chimioprophylaxie du paludisme par rapport à la doxycycline ou à l'AP

Description	Taille de l'échantillon	Résumé	Conclusions	Forces, limites et évaluation de la qualité
Eick-Cost et coll. 2016. Étude de cohorte rétrospective (personnel militaire américain 2008-2013). Données extraites des bases de données militaires américaines. Les résultats étaient les résultats neuropsychiatriques (RNP). Les analyses utilisent le modèle de régression de Poisson avec ajustement : le dénominateur était le nombre de personnes-années accumulées au cours de chaque période de risque. Les données sont exprimées selon le ratio des taux d'incidence (RTI). Un RTI de 1 suggère des taux équivalents pour les résultats d'intérêt,	Méfloquine - 36 538 doxycycline - 318 421 AP - 12 881	Pour la plupart des RNP (y compris le suicide et l'idéation suicidaire), les estimations des taux ajustés chez les sujets recevant la méfloquine n'étaient pas significativement différentes des estimations des comparateurs (doxycycline ou AP). Lorsqu'il y avait des différences, au moins pour la comparaison de la méfloquine et de la doxycycline, les taux ajustés étaient le plus souvent relativement inférieurs dans la cohorte méfloquine. Par exemple, alors que le RTI pour l'anxiété était significativement élevé pour la méfloquine en comparaison avec la doxycycline (1,12; IC à 95 % = 1,01-1,24) chez les personnes déployées, il était plus faible chez le personnel non déployé pour les troubles d'adaptation, l'insomnie, les troubles anxieux, les troubles dépressifs, les vertiges et l'SSPT. Par rapport à l'AP, les personnes recevant de la méfloquine avaient un RTI relativement élevé pour les acouphènes et, parmi la cohorte non déployée, pour l'SSPT (RTI = 1,83; IC à 95 % = 1,07-3,14). Chez les personnes ayant des antécédents de RNP, l'étude n'a pas identifié de risque statistiquement significatif de diagnostic ultérieur de la même affection chez les	Le risque global de RNP dans l'année suivant l'utilisation de la méfloquine est similaire à celui des comparateurs (doxycycline et AP). En ce qui concerne les différences au niveau de RNP particuliers, la méfloquine était généralement associée à des taux plus faibles que la doxycycline et à des taux plus élevés que l'AP.	Forces : Une très grande cohorte de personnel militaire augmente la probabilité statistique de détecter les différences. Étude basée sur des diagnostics cliniquement pertinents. Limites : Possibilité de sous-dénombrement (des RNP). Incertitude quant à savoir si le personnel a utilisé la CPP. Possibilité d'erreur de codage des données. Possibilité de confusion résiduelle. Étude non randomisée et non à l'aveugle. Les cliniciens avaient accès aux dossiers, il pourrait donc y avoir eu, par exemple, un biais d'attribution de RNP chez les

alors qu'un RTI significativement inférieur ou supérieur à 1 suggère des risques relatifs inférieurs et supérieurs, respectivement. Inclus des groupes déployés et non déployés. Suivi d'un an (après cessation de la chimioprophylaxie du paludisme [CPP]).		sujets du groupe méfloquine par rapport aux sujets du groupe doxycycline.		personnes recevant certains agents. Différents taux de base de RNP selon les cohortes (biais possible quant au risque initial de RNP). **Niveau global de la preuve** : niveau de preuve très faible (risque de biais)
Tuck et coll. 2016. Étude de cohorte rétrospective (personnel militaire du Royaume-Uni déployé en Sierra Leone en 2014-2015). Enquête d'auto-évaluation basée sur un questionnaire sur la tolérabilité de la CPP. 337 personnes étaient admissibles, et 151 (46,3 %) ont répondu au questionnaire.	Méfloquine - 13 doxycycline - 20 AP - 118	Aucune différente dans les taux auto-déclarés d'effets indésirables entre les schémas de CPP (plage : 23,1 %-28 %). Les taux d'observance auto-déclarés étaient plus élevés pour la méfloquine (100 %); les taux étaient de 79 % pour l'AP et de 75 % pour la doxycycline. Aucun RNP significatif n'a été signalé.	Dans cette petite étude de cohorte, la méfloquine a été aussi bien tolérée que les comparateurs, avec de meilleurs taux d'observance auto-déclarés.	Forces : Expérience récente chez une population militaire déployée. Taux élevés d'observance auto-déclarée. Limites : Taux de réponse faible. Petite taille d'échantillon; faible capacité à détecter les différences. Généralisabilité. Étude non randomisée et non à l'aveugle. Déclaration volontaire.

				Évaluation globale : niveau de preuve très faible (risque de biais important, risque de manque de précision important)
Terrell et coll. 2015. Étude de cohorte (personnel militaire du Royaume-Uni déployé au Kenya en 2012 et 2014). Enquête d'auto-évaluation basée sur un questionnaire sur la tolérabilité de la CPP (méfloquine contre doxycycline). L'enquête a été effectuée alors que le personnel revenait d'un exercice d'entraînement. Faible taux de réponse. L'accent était mis sur l'impact de la CPP sur les fonctions de travail.	Méfloquine - 938 doxycycline - 752 AP - 122	Les effets indésirables auto-déclarés étaient fréquents, bien qu'ils n'aient généralement pas eu d'incidence sur les fonctions professionnelles. Près de deux fois plus de répondants ont indiqué qu'ils pensaient que la doxycycline entravait leurs fonctions professionnelles par rapport à ceux qui recevaient de la méfloquine (22,2 % contre 12,6 %). Il y avait un degré élevé d'observance de la CPP dans les deux groupes (> 90 %).	Par rapport à la doxycycline, le personnel du groupe méfloquine était moins porté à s'interroger sur sa capacité d'exercer ses fonctions.	Forces : Expérience récente chez une population militaire déployée. Taux élevés d'observance auto-déclarée. Limites : Taux de réponse faible. Généralisabilité. Étude non randomisée et non à l'aveugle. Déclaration volontaire. **Évaluation globale :** niveau de preuve très faible (risque de biais important, risque de manque de précision)
Saunders et coll. 2015. Étude de cohorte rétrospective (personnel militaire américain revenant d'Afghanistan à Fort Drum de 2006 à 2007).	Méfloquine - 596 doxycycline - 2011 AP - 78	Les effets indésirables auto-déclarés étaient courants (environ 33 %) chez le personnel qui avait reçu de la méfloquine ou de la doxycycline. Pour la méfloquine, les effets indésirables le plus fréquemment déclarés étaient des RNP, par exemple des rêves d'apparence réelle, alors que pour la doxycycline, il s'agissait d'effets GI, par exemple, des nausées et de la diarrhée.	Alors que les taux d'effets indésirables étaient similaires pour la méfloquine et la doxycycline, l'impact des effets indésirables (indiqué par la cessation du traitement) était plus élevé pour la doxycycline.	Forces : Population militaire déployée. Taux de réponse élevé. Limites : Étude non randomisée et non à l'aveugle.

Enquête d'auto-évaluation basée sur un questionnaire sur la tolérabilité de la CPP (principalement méfloquine contre doxycycline). Les questionnaires ont été remis pendant l'examen médical de redéploiement. Le taux de réponse était d'environ 90 % (2 351/2 601) et la grande majorité des répondants (> 90 %) n'avait jamais reçu de chimioprophylaxie auparavant.		Le taux de cessation auto-déclaré dû à un effet indésirable potentiellement associé était plus élevé pour la doxycycline (10 %) que pour la méfloquine (4 %). Le taux d'observance auto-déclaré était plus faible pour la doxycycline (60 %) que pour la méfloquine (80 %).		La méfloquine était généralement utilisée comme traitement de deuxième intention, c'est-à-dire par ceux qui avaient reçu de la doxycycline auparavant (biais). Généralisabilité. Déclaration volontaire. **Évaluation globale :** niveau de preuve très faible (risque de biais important, risque de manque de précision)
Andersson et coll. 2008. Étude de cohorte rétrospective (personnel militaire suédois revenant du Libéria en Suède de 2004 à 2006). Enquête d'auto-évaluation basée sur un questionnaire sur la tolérabilité de la CPP (méfloquine contre AP). Les questionnaires ont été remis pendant l'examen médical de redéploiement.	Méfloquine - 488 AP - 121	Les effets indésirables auto-déclarés étaient relativement plus fréquents pour la méfloquine que l'AP. Par exemple, 57 % des sujets du groupe méfloquine ont déclaré au moins un événement indésirable (il s'agissait le plus souvent de cauchemars et de troubles du sommeil) comparativement à 34 % pour le groupe AP (le plus souvent des perturbations du sommeil, puis des douleurs à l'estomac). 2 % des personnes du groupe méfloquine et 6 % des personnes du groupe AP ont signalé des répercussions potentiellement associées sur les activités de travail. Parmi ceux qui prenaient de la méfloquine, 79 % ont déclaré qu'ils en reprendraient, 7 % qu'ils n'en reprendraient pas, 13 %	Les taux d'effets indésirables autodéclarés étaient plus fréquents pour la méfloquine que l'AP. Cependant, l'impact sur les tâches de travail était plus fréquent pour l'AP lorsqu'il y avait une différence.	Forces : Population militaire déployée. Taux de réponse élevé. Taux élevés d'observance auto-déclarée. Limites : Étude non randomisée et non à l'aveugle. Déclaration volontaire. Les estimations ne sont pas ajustées en fonction du manque de contemporanéité, par exemple,

Taux de réponse > 80 %. Taux d'observance élevés aux schémas de CPP (> 90 %). Aucun soldat n'a déclaré avoir arrêté la CPP.		qu'ils en reprendraient peut-être et 1 % qu'ils ne savaient pas. Dans le groupe atovaquone/proguanil, les chiffres correspondants étaient respectivement de 93 %, 1 %, 4 % et 1 %. Aucun événement indésirable associé grave, défini comme nécessitant une hospitalisation ou un traitement médical, n'a été enregistré. Aucune association n'a été trouvée entre l'utilisation de la méfloquine et l'évacuation médicale en raison d'un RNP.		l'AP n'a été utilisé que dans les dernières rotations. Petite taille de l'échantillon. Généralisabilité. **Évaluation globale :** niveau de preuve très faible (risque de biais important, risque de manque de précision)
Sonmez et coll. 2005. Étude de cohorte (personnel militaire turc déployé en Afghanistan en 2002). Enquête d'auto-évaluation basée sur un questionnaire sur la tolérabilité de la CPP (méfloquine contre doxycycline) Traitement administré pendant le déploiement. Taux de réponse de 52 % (734/1400).	Méfloquine - 226 doxycycline - 506	Les effets indésirables auto-déclarés étaient signalés plus fréquemment chez le personnel prenant de la doxycycline (59 %) que de la méfloquine (41,2 %). Les effets indésirables GI potentiellement associés ont été plus fréquemment rapportés dans la cohorte doxycycline, tout comme les RNP (à la semaine 2, mais pas à la semaine 6). Parmi les soldats qui n'ont pas pris la CPP, 27,6 % dans le groupe doxycycline comparativement à 11,4 % dans le groupe méfloquine l'ont fait en raison d'effets indésirables (auto-déclarés) potentiels. Taux d'observance auto-déclaré élevé pour les deux médicaments (environ 80 % pour les deux). Aucun effet indésirable grave potentiellement associé n'a été déclaré.	La méfloquine était associée à un taux d'effets indésirables potentiels auto-déclarés plus faible que la doxycycline. La doxycycline était associée à un plus haut taux de cessation de la CPP.	Forces : Population militaire déployée. Taux élevés d'observance auto-déclarés. Limites : Étude non randomisée et non à l'aveugle. La doxycycline et la méfloquine n'ont pas été utilisées pendant la même période. Taux de réponse relativement faible (environ 50 %). Déclaration volontaire. Généralisabilité. Petite taille de l'échantillon.

				Évaluation globale : niveau de preuve très faible (risque de biais important, risque de manque de précision, risque de caractère indirect important)
Kitchener et coll. 2005. Étude de cohorte rétrospective (personnel militaire australien déployé au Timor oriental en 2001 et 2002). Après 6 mois de déploiement, le personnel recevait un questionnaire et passait une entrevue structurée (méfloquine contre doxycycline).	Méfloquine - 1157 doxycycline - 388	La proportion de personnel ayant déclaré au moins un effet indésirable était la même dans les deux groupes (environ 56 %). Les effets indésirables les plus fréquemment déclarés pour les deux médicaments étaient les troubles du sommeil, les maux de tête, la fatigue et les nausées. 94 % des répondants ayant utilisé la méfloquine ont répondu qu'ils le feraient à nouveau, contre 89 % des répondants ayant reçu la doxycycline.	La méfloquine était associée au même taux d'effets indésirables potentiels auto-déclarés que la doxycycline et, compte tenu du consentement à l'utiliser à nouveau, elle pourrait être considérée comme plus acceptable.	Forces : Population militaire déployée. Limites : Étude non randomisée et non à l'aveugle. Observance inconnue. Déclaration volontaire. Généralisabilité. Problème de conception de l'étude, les données associées à la doxycycline n'ayant été déclarées qu'au cours de la deuxième partie de l'étude. Petite taille de l'échantillon. **Évaluation globale** : niveau de preuve très faible (risque de biais important, risque de manque de précision)
Ohrt et coll. 1997. Étude sur le terrain randomisée, en double insu et contrôlée par placebo sur la chimioprophylaxie du	Méfloquine - 68 doxycycline - 67 placebo - 69	La méfloquine et la doxycycline ont été significativement mieux tolérées que le placebo (selon les effets indésirables potentiels). La doxycycline était associée à un nombre relativement plus important d'effets indésirables potentiels que la méfloquine.	La doxycycline était associée à un taux d'effets indésirables (global) auto-déclarés plus faible que la méfloquine.	Forces : Population militaire déployée. Randomisé et à l'aveugle.

paludisme (militaires indonésiens, 1994). Tolérabilité évaluée par l'auto-déclaration des effets indésirables, un questionnaire d'auto-déclaration et une enquête approfondie sur les personnes qui ont abandonné le médicament (méfloquine contre doxycycline).		Le taux d'attaque global dans le groupe placebo était élevé, soit 77 % à la fin de l'étude. Les deux agents de CPP étaient très efficaces.		Thérapie sous observation directe. Limites : Déclaration volontaire. Généralisabilité. Petite taille de l'échantillon. La confusion résiduelle, l'explication de la tolérabilité réduite du placebo (les auteurs supposent un effet protecteur de la doxycycline contre d'autres pathogènes, la possibilité que le taux élevé d'attaque dans le groupe placebo entraîne une confusion entre les effets associés au paludisme et les effets indésirables associés au placebo, le suivi plus court du groupe placebo, l'absence d'ajustement des estimations pour tenir compte de la confusion potentielle). **Évaluation globale** : niveau de preuve très faible (risque de biais important, risque de manque de précision)
Sanchez et coll. 1993. Étude de cohorte rétrospective (personnel militaire américain en Somalie, 1992-1993).	Méfloquine - 344 Doxycycline - 52	La doxycycline était associée à une incidence plus élevée de la photosensibilité (21,2 % contre 5,2 %) et des EI gastro-intestinaux (34,6 % contre 12,8 %) auto-déclarés que la méfloquine.	La méfloquine était associée à un taux d'effets indésirables auto-déclarés (global) plus faible que la doxycycline.	Forces : Population militaire déployée. Taux d'observance auto-déclaré élevé.

Enquête d'auto-évaluation basée sur un questionnaire sur la tolérabilité de la CPP (méfloquine contre doxycycline). Les questionnaires ont été distribués avant le déploiement.		Les étourdissements étaient plus fréquemment associés à la doxycycline (19,2 % contre 10,5 %), mais il n'y avait pas de différence dans la prévalence auto-déclarée des cauchemars ou des mauvais rêves (7,8 % dans les deux groupes). L'observance auto-déclarée était supérieure pour la méfloquine que la doxycycline (98 % par rapport à 81 %). Aucun effet indésirable nécessitant une hospitalisation n'a été signalé.		Même période que le déploiement canadien en Somalie. Limites : Étude non randomisée et non à l'aveugle (biais). Petite taille de l'échantillon. Déclaration volontaire. Généralisabilité. **Évaluation globale** : niveau de preuve très faible (risque de biais important, risque de manque de précision)

Tableau 2 Résumé des résultats, méfloquine (MQ) contre doxycycline (Doxy) et/ou atovaquone-proguanil (AP). Évaluation basée sur un examen qualitatif des résultats globaux de l'étude. Dans certains cas, un ou plusieurs résultats spécifiques pourraient avoir dévié de la tendance générale observée dans une étude. Par exemple, dans Eick-Cost et coll., les estimations de taux pour la plupart des résultats neuropsychiatriques associés à la MQ étaient similaires ou plus faibles que celles de la Doxy, mais un seul résultat, l'anxiété, était relativement élevé pour la MQ. Ce type de résultat est indiqué par l'ajout d'un « * » au résultat global de l'étude. Les autres symboles signifient ce qui suit : >, MQ associée à relativement moins d'effets indésirables que le comparateur; <, MQ associée à relativement plus d'effets indésirables que le comparateur; =, MQ et comparateur associés à des taux d'effets indésirables similaires; les symboles peuvent être combinés lorsque plusieurs résultats sont pris en considération. **, il y avait relativement plus d'effets indésirables neuropsychiatriques potentiellement associés à la méfloquine et relativement plus d'effets indésirables GI potentiellement associés à la doxycycline. S.O., sans objet, car le comparateur n'est pas inclus ou la comparaison n'est pas faite. ***, MQ et doxy associés à relativement moins d'effets indésirables auto-déclarés que le placebo.

Étude	**Population**	**Innocuité : MQ contre Doxy**	**Innocuité : MQ contre AP**	**Tâches professionnelles : MQ contre Doxy**	**Tâches professionnelles : MQ contre AP**
Eick-Cost et coll. 2016.	Militaires américains	MQ ≥ Doxy*	MQ ≤ AP	S.O.	S.O.
Tuck et coll. 2016.	Militaires du Royaume-Uni	MQ = Doxy	MQ = AP	MQ > Doxy	S.O.
Terrell et coll. 2015.	Militaires du Royaume-Uni	MQ = Doxy**	S.O.	MQ > Doxy	S.O.
Saunders et coll. 2015.	Militaires américains	MQ = Doxy**	S.O.	MQ > Doxy	S.O.
Andersson et coll. 2008.	Militaires suédois	S.O.	MQ < AP	S.O.	MQ > AP
Sonmez et coll. 2005.	Militaires turques	MQ > Doxy	S.O.	MQ > Doxy	S.O.
Kitchener et coll. 2005.	Militaires australiens	MQ = Doxy	S.O.	S.O.	S.O.

Ohrt et coll. 1997.	Militaires indonésiens	MQ ≤ Doxy***	S.O.	S.O.	S.O.
Sanchez et coll. 1993.	Militaires américains	MQ > Doxy	S.O.	S.O.	S.O.

Annexe 3. Recommandations relatives à l'utilisation de la chimioprophylaxie – lignes directrices nationales, internationales et militaires choisies

Organisation ou pays	Autorité (et référence)	Recommandations
À l'échelon international		
Organisation mondiale de la Santé.	Organisation mondiale de la Santé. http://www.who.int/ith/chapters/ithcountrylistFR.pdf?ua=1 (référence 4.3) (consultation le 2017-01-11)	Régions où sévit *P. falciparum* chloroquinorésistant : méfloquine, doxycycline ou atovaquone-proguanil (AP).[16] Le processus d'élaboration des recommandations n'est pas décrit.
International Association for Medical Assistance to Travelers (IAMAT)	IAMAT https://www.iamat.org/elibrary/view/id/1376 (référence 4.4) (consultation le 2017-01-11)	Régions où sévit *P. falciparum* chloroquinorésistant : méfloquine, doxycycline ou AP. Le processus d'élaboration des recommandations n'est pas décrit.

[16]Pour les recommandations internationales et nationales, le document souligne l'importance de l'évaluation médicale (p. ex. les contre-indications et les précautions) afin de déterminer le caractère adéquat des agents de CPP potentiels.

Échelle nationale		
Canada	Agence de la santé publique du Canada, Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages http://www.publications.gc.ca/site/fra/9.643107/publication.html (référence 4.2) (consultation le 2017-01-11)	Régions où sévit *P. falciparum* chloroquinorésistant : méfloquine, doxycycline ou AP. Les recommandations de CPP ont été élaborées grâce à un processus descriptif combiné à une approche de médecine fondée sur les preuves et à des avis d'experts.
États-Unis	Département de la Santé et des Services sociaux des États-Unis (US Centers for Disease Control and Prevention (US CDC) – Division of Global Migration and Quarantine). http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/malaria (référence4.5) (consultation le 2017-01-11)	Régions où sévit *P. falciparum* chloroquinorésistant : méfloquine, doxycycline ou AP. Les CDC des États-Unis indiquent que les recommandations sont fondées sur des données probantes et reflètent les pratiques exemplaires, mais ne fournissent pas de documentation pour décrire le processus par lequel les recommandations de CPP sont formulées.
Royaume-Uni	Public Health England (Comité consultatif sur la prévention du paludisme). https://www.gov.uk/government/publications/malaria-prevention-guidelines-for-travellers-from-the-uk (référence 4.6) (consultation le 2017-01-11)	Régions où sévit *P. falciparum* chloroquinorésistant : méfloquine, doxycycline ou AP. Les recommandations de CPP ont été guidées par le risque de base pour les voyageurs, mais ont finalement été décidées en fonction des avis d'experts.

Australie	Gouvernement du Territoire du Nord http://digitallibrary.health.nt.gov.au/prodjspui/bitstream/10137/555/1/Guidelines%20for%20Malaria%202012.pdf (référence 4.7) (consultation le 2017-01-11)	Les recommandations territoriales sont utilisées comme substitut. Régions où sévit *P. falciparum* chloroquinorésistant : méfloquine, doxycycline ou AP (suit les lignes directrices des É.-U. et de l'OMS). Méthodologie semblable à celles des CDC des É.-U. et de l'OMS.
France	Avis du Haut Conseil de la santé publique. http://invs.santepubliquefrance.fr//fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2016/BEH-hors-serie-Recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2016 (référence 4.8) (consultation le 2017-01-11)	Régions où sévit *P. falciparum* chloroquinorésistant : méfloquine (si elle est médicalement appropriée), doxycycline ou AP. Les recommandations de CPP ont été guidées par le risque de base pour les voyageurs, mais ont finalement été décidées en fonction des avis d'experts.
Allemagne	Société allemande de médecine tropicale et de santé internationale http://www.dtg.org/3.html; https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/inst_hygiene/tropenhygiene/Tropenambulanz/PDF/DTG_Malaria_2016.pdf (référence 4.9)	Régions où sévit *P. falciparum* chloroquinorésistant : méfloquine (si elle est médicalement appropriée), doxycycline ou AP. Le processus d'élaboration des recommandations n'est pas décrit.

	(consultation le 2017-01-11)	
Suisse	https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/mt/i-und-b/richtlinien-empfehlungen/empfehlungen-risikogruppen-risikosituationen/malariaschutz-kurzzeitaufenthalter-bis-3-monate.pdf.download.pdf/malaria-2016-prophylaxie.pdf (référence 4.10) (consultation le 2017-01-11)	Régions où sévit *P. falciparum* chloroquinorésistant : méfloquine (si elle est médicalement appropriée), doxycycline ou AP. Les recommandations de CPP ont été guidées par le risque de base pour les voyageurs et des seuils explicites ont été établis par le groupe responsable des recommandations. Il n'y a aucune indication claire sur la façon dont les seuils ont été établis (à partir de la discussion des lignes directrices, on peut déduire que le processus est fondé sur la probabilité d'effet indésirable grave [estimé à 1/10 000] associé à la CPP).
Pays-Bas	http://www.mmmig.nl/static/filebank/aa7250d5010c1cf84eaaaa68fa39f17a/2015-feb-lcr-malaria-profylaxe-bulletin.pdf http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Malaria (référence 4.19) (consultation le 2017-01-15)	Régions où sévit *P. falciparum* chloroquinorésistant : méfloquine (si elle est médicalement appropriée) ou AP; doxycycline comme médicament de deuxième intention.
Forces armées		
Forces armées canadiennes	Norme de la DPSF no PCMT/2011/27 : Chimioprophylaxie du paludisme dans les Forces canadiennes (référence 4.1)	Régions où sévit *P. falciparum* chloroquinorésistant : méfloquine, doxycycline ou AP. L'approche consiste à suivre les lignes directrices nationales de pratique clinique pour la prévention du paludisme.

	(consultation le 2017-01-11)	*« L'ordonnance prescrite à une personne pour une chimioprophylaxie du paludisme (CPP) précise doit reposer sur une évaluation de l'itinéraire de voyage de la personne, sur la résistance au médicament dans la région visitée, sur l'état de santé de la personne et sur les autres médicaments qu'elle prend, ainsi que sur le risque d'effets indésirables d'un médicament. Les lignes directrices du CCMTMV présentent des conseils sur les sujets suivants : évaluation du risque (chapitre 2); choix d'une CPP pour les personnes en général (chapitre 4); prévention du paludisme chez les femmes enceintes ou chez les femmes qui allaitent (chapitre 5); prévention du paludisme chez les personnes souffrant d'autres maladies (chapitre 5); ainsi que les indications, l'efficacité, les effets indésirables, les contre-indications et les précautions relatifs à des médicaments précis (chapitre 8). Après avoir reçu l'information pertinente, la personne peut choisir le type de CPP qu'elle souhaite qu'on lui prescrive. »* À l'heure actuelle, la méfloquine représente < 5 % des ordonnances de CPP qui sont rédigées annuellement (au cours des dernières années, généralement < 50 prescriptions/année).
États-Unis, DoD	Secrétaire adjoint à la Défense - Affaires sanitaires http://www.health.mil/libraries/HA_Policies_and_Guidelines/13-002.pdf (référence 4.11) (consultation le 2017-01-11)	Régions où sévit *P. falciparum* chloroquinorésistant : doxycycline ou AP. Pour les personnes qui ne les tolèrent pas ou ont des contre-indications aux deux agents, la méfloquine est le médicament de remplacement. *« L'atovaquone-proguanil et la doxycycline sont considérés comme des médicaments de chimioprophylaxie de première intention dans les zones à risque de paludisme résistant à la chloroquine ».* *« La méfloquine devrait être réservée aux personnes souffrant d'intolérance ou chez qui des contre-indications aux médicaments de première intention ont été identifiées. Avant d'utiliser la méfloquine pour la prophylaxie, il faut prendre soin d'identifier les contre-indications sur une base individuelle et s'assurer que les documents d'information destinés aux patients qui sont requis par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis sont disponibles pour distribution. »* Aucune raison n'est donnée pour expliquer la différence d'approche par rapport aux recommandations de pratique clinique nationales.

		À l'heure actuelle, la méfloquine représente < 1 % des ordonnances de CPP rédigées annuellement (en 2015, 164 prescriptions au total).
Australian Defence Force (ADF)	http://www.defence.gov.au/Health/HealthPortal/Malaria/Antimalarial_medications/Mefloquine/default.asp (référence 4.12) (consultation le 2017-01-11) Auparavant, la politique de l'ADF était décrite dans la directive sur la santé nº 215 du Médecin-chef de l'ADF http://www.navy.gov.au/reserves/e-docs/DATA/ADFPUBS/HPD/HD215.pdf (lien périmé) (dernière consultation le 2013-09-30)	Régions où sévit *P. falciparum* résistant à la chloroquine : doxycycline ou AP, puis méfloquine si la doxycycline ou l'AP ne conviennent pas. Avant l'homologation de l'AP (2006) : doxycycline comme premier choix, puis méfloquine. À l'heure actuelle, la méfloquine représente < 1 % des ordonnances de CPP rédigées annuellement (15 ordonnances en 2015 et 4 ordonnances en 2016). Les raisons de l'approche de l'utilisation de la CPP dans l'ADF ont été décrites (dernier accès au 30/09/2013) comme suit à l'appendice 2 de l'annexe A de la directive 125 : <u>En cas de déploiement de 6 mois ou plus</u> - la doxycycline est un médicament de première intention, l'avantage déclaré étant que « ... les propriétés antibiotiques empêchent également le typhus, la leptospirose et certaines infections gastro-intestinales, urinaires et cutanées ». - Malarone est le médicament de deuxième intention pour les personnes qui sont intolérantes à la doxycycline. - « *La méfloquine (Lariam®) a également été utilisée par les militaires qui ne peuvent pas prendre de doxycycline. En raison de la perception publique généralisée des événements indésirables graves liés à la méfloquine, il est préférable de l'utiliser seulement chez les personnes qui ont déjà toléré ce médicament. Tout militaire qui reçoit de la méfloquine pour la première fois doit être prévenu de la possibilité d'effets indésirables graves sur le système nerveux central, ce qui signifie que la méfloquine est contre-indiquée dans de nombreuses professions militaires ».*
MoD du Royaume-Uni	https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/491134/20160112_Adhoc_Statistical_Bulletin_Mefloquine_prescribing_in_t	Régions où sévit *P. falciparum* chloroquinorésistant : chloroquine-proguanil, méfloquine, doxycycline ou AP. L'approche consiste à suivre les lignes directrices nationales de pratique clinique pour la prévention du paludisme.

	he_UK_Armed_Forces_-O.pdf (référence 4.13) Consultation le 2017-01-12.	Le MoD du Royaume-Uni a indiqué que ses recommandations pour la prévention du paludisme sont en cours d'examen (http://www.publications.parliament.uk/pa/cm201617/cmselect/cmdfence/648/648.pdf, consulté le 12/10/2017). *« Le MoD utilise une gamme de médicaments de prévention conformément aux conseils fournis par le Public Health England's Advisory Committee on Malaria Prevention (ACMP) pour s'assurer que le traitement fourni sera le plus efficace.* *Le ministère de la Défense doit pouvoir utiliser le médicament le plus approprié pour les zones où notre personnel se déploie afin d'assurer sa protection contre cette maladie. Le choix du traitement dépendra d'un certain nombre de facteurs, y compris :* - *La région dans laquelle le personnel est déployé* - *Les antécédents médicaux de la personne, par exemple, des antécédents d'effets secondaires ou des contre-indications à l'emploi du médicament.* *Les options pharmacologiques comprennent la chloroquine, la chloroquine associée au proguanil; la méfloquine (Lariam®); la doxycycline; l'atovaquone associée au proguanil (Malarone®) ».* Entre avril 2007 et 2015, 16 % des ordonnances annuelles de CPP concernaient la méfloquine (17 368 ordonnances au total).
Armée française	Source : http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=1497	Doxycycline comme CPP; méfloquine comme médicament de remplacement. *« Une prophylaxie médicamenteuse complète ces mesures. Avant 2001, la prophylaxie préconisée était l'association chloroquine-proguanil. De 2001 à octobre 2002 deux schémas étaient utilisés : l'association chloroquine-proguanil pour les militaires en séjour de longue durée (deux ans) et la méfloquine pour les militaires en mission de courte durée (quatre mois). A partir de fin octobre 2002, la prophylaxie a été standardisée avec utilisation pour tous les militaires du monohydrate de doxycycline. Quelle que soit la prophylaxie, elle devait être poursuivie quatre semaines au retour. »*

	Source : https://jeanyvesnau.com/2015/08/19/lariam-les-militaires-francais-sont-proteges-contre-ses-effets-psychiatriques-quen-est-il-des-civils/	*Nous annoncions alors que nous chercherions à savoir ce qu'il en est des militaires et autres agents secrets français. La réponse n'a pas tardé, grâce à l'efficacité du « bureau communication » du Service de Santé des Armées (SSA) :* « *Pour tous militaires français partant en opération, le SSA prescrit la doxycycline, nous a-t-on répondu. Et ce depuis une quinzaine d'années. Pour autant le Lariam® n'a pas été abandonné : il peut toujours être utilisé – en deuxième recours, en cas d'intolérance à la doxycycline* »