



Deux échecs de la prophylaxie antipaludique par doxycycline

Emilie Javelle¹ Cécile Ficko² Philippe Kraemer¹ Marilyn Madamet³ Guillaume Velut⁴ Stéphane Merat² Christophe Rapp²

Introduction et objectif

La doxycycline est une chimioprophylaxie antipaludique (CPA) des pays du groupe 3, efficace et bien tolérée, utilisée depuis 1994. Elle est connue pour sa demi-vie courte à l'origine de cas de paludisme chez les sujets non observant (1).

Nous décrivons deux échecs prophylactiques survenus chez des militaires.

Un cas anecdotique

Un militaire de 34 ans présentait un paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* (Pf) trois mois après son retour de Centrafrique (RCA), soit deux mois après la fin d'une CPA bien prise. La parasitémie était à 0,7%.

La concentration inhibitrice médiane à la doxycycline (CI 50) de la souche Pf était 8.72 nmol/L pour un seuil de résistance à 35 nmol/L.



Un cas mortel

Un militaire français de 26 ans sans antécédent ni traitement intercurrent, en mission à Bangui en RCA depuis 6 semaines, était évacué pour un paludisme grave à Pf (coma). Sous artésunate IV initié sur place 24 heures auparavant, la parasitémie était à 8% et la doxycyclinémie était à 195 µg/l (compatible avec une prise 36 à 48h auparavant). L'évolution était marquée par un décès à J2.

La CI 50 n'a pu être déterminée mais la souche Pf présentait deux copies de chacun des gènes PftetQ et Pfmdt associés à la résistance *in vitro* à la doxycycline.

Dans les deux cas l'entourage déclarait une bonne observance de la CPA par doxycycline.

Discussion

Ces observations posent la question des mécanismes d'échec prophylactique de la doxycycline. L'échec est défini par le développement d'un paludisme en dépit d'un taux prophylactique protecteur continu sur la période recommandée. L'accès palustre malgré une doxycyclinémie à un taux efficace ne permet pas d'affirmer une résistance *in vivo* en raison de la demi vie courte de la doxycycline (16 à 23h) et de la nécessité d'une action prolongée (4 jours pour empêcher les cycles érythrocytaires) (1).

Le premier cas est probablement un échec par libération hépatique tardive, l'absence d'action de la doxycycline sur les schizontes érythrocytaires pourrait contribuer à ce phénomène (1). Le second pourrait être un échec prophylactique par résistance avec support génétique (2,3), que l'on peut mettre en perspective avec l'augmentation récente des isolats Pf de sensibilité diminuée, rapportée par le CNR Paludisme en 2013 et définie par une CI 50 en culture supérieure à un seuil donné en fonction de la technique employée.

Conclusion

Le renforcement de la surveillance épidémiologique des échecs prophylactiques de la doxycycline et le développement des tests d'identification de ses mécanismes sont nécessaires.

L'émergence de souches Pf résistantes à la doxycycline devra conduire à la recherche de CPA alternatives.

Références

- (1) Tan et al. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 2011; 84 (2) Briolant et al. *JID* 2010;201 (3) Gaillard et al. *Malaria Journal* 2013, 12:414