MINISTÈRE
DU TRAVAIL, DE LA SANTÉ,
DES SOLIDARITÉS
ET DES FAMILLES

Liberté
Égalité
Fraternité

EDITION 2025

RECOMMANDATIONS SANITAIRES AUX VOYAGEURS

A l'attention des professionnels

Edition 2025

3. Paludisme

Paludisme et mesures de prévention : Messages clés

Paludisme à l'occasion d'un voyage

Tout voyage à destination d'une zone impaludée expose à un risque de paludisme au cours du séjour et dans les 3 mois qui suivent le retour (hors reviviscences). Le paludisme est potentiellement grave voire mortel, principalement pour l'espèce *Plasmodium falciparum*, et nécessite l'adoption de mesures de prévention adaptées au niveau du risque encouru.

Zones à risque (voir tableau 16)

La principale zone à risque de paludisme est l'Afrique subsaharienne, à l'exclusion de l'Afrique du Sud (sauf zone frontalière à l'Est et Nord Est dont le Parc Kruger), du Lesotho, du sud de la Namibie et du Botswana.

En Amérique du Sud, la plupart des destinations touristiques sont exemptes de risque de paludisme. Il persiste un risque faible de paludisme à *P. falciparum* dans les parties amazoniennes de la Bolivie, du Pérou, de l'Équateur et de la Colombie. Actuellement, le Venezuela, du fait de l'effondrement des mesures de lutte, connaît un risque de transmission croissant. Dans les Caraïbes, la situation est également incertaine à Haïti.

En Asie, dans la plupart des destinations touristiques, le risque de paludisme est faible. Il persiste un risque important dans les îles Salomon et en Papouasie-Nouvelle-Guinée (PNG), et dans certaines zones frontalières de l'Asie du Sud-Est ASE peu fréquentées (sud-ouest Pakistan, nord-est Afghanistan, nord et sud-ouest de la Birmanie).

Concernant les départements et régions d'Outre-mer et les collectivités françaises d'Outre-mer, le risque est négligeable y compris en Guyane, sauf pour les militaires et professionnels intervenant à proximité des sites isolés d'orpaillage illégal.

Des voyageurs inégalement exposés

En France, les personnes le plus fréquemment exposées au paludisme d'importation sont les personnes issues de l'immigration, résidant en France et voyageant pour rendre visite à leurs proches en zone d'endémie (« voyageurs retournant au pays » ; dénomination en anglais « *Visiting friends and relatives* (VFR) »), *a fortiori* lorsque leur destination est l'Afrique subsaharienne. Parmi les cas de paludisme d'importation, la proportion des voyageurs revenant d'un court séjour touristique ou professionnel est plus faible, en particulier s'ils ont passé leurs nuitées en zone urbaine (« voyageurs conventionnels ») et s'ils ont voyagé dans des zones à risque d'exposition faible (Asie et Amérique du Sud et centrale). Le risque peut être plus élevé pour les voyageurs amenés à résider en zone rurale, pour un séjour plus long, ou exposés à un risque particulier (« voyageurs non conventionnels »). Les femmes enceintes, les enfants en bas âge, les personnes âgées, les personnes immunodéprimées et les personnes avec comorbidités sont plus à risque de paludisme grave.

Mesures de prévention contre le paludisme Protection personnelle antivectorielle (PPAV)

Les mesures de PPAV (voir chapitre précédent) reposent sur le port de vêtements longs et couvrants, l'utilisation de répulsifs cutanés dès la tombée du jour et d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide la nuit. Elles sont recommandées pour tous les voyageurs à destination des zones d'exposition au paludisme, quel que soit le niveau de risque. Elles protègent également contre les autres risques liés aux arthropodes.

Chimioprophylaxie antipaludique (CPAP) (voir Tableau 10)
La prise quotidienne d'un traitement préventif adapté contre le paludisme poursuivi durant toute la durée du séjour et 7 jours (atovaquone-proguanil) ou 28 jours (doxycycline) après le retour est une mesure de prévention efficace et nécessaire pour tous les voyageurs conventionnels et non conventionnels à destination d'un pays d'Afrique subsaharienne.

Pour les séjours prolongés en Afrique subsaharienne, la prescription pour tout le séjour reste recommandée si les conditions de transmission le justifient, notamment en zone rurale. En zone sahélienne, la CPAP peut n'être prise que pendant la saison des pluies en la maintenant 6 semaines après sa fin.

La vigilance des voyageurs en général et des VFR en particulier doit être renforcée pour recourir aux soins sans délai en cas de fièvre pendant et dans les 3 mois qui suivent le séjour.

La CPAP n'est en revanche pas recommandée pour les voyages touristiques et professionnels « conventionnels » (séjours courts < 1 mois, avec nuitées principalement en ville et conditions d'hébergement favorables) à destination de l'Asie et de l'Amérique tropicale, en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable, à condition que les mesures de PPAV soient appliquées et que les personnes soient informées et sensibilisées au recours rapide aux soins en cas de fièvre pendant le séjour et dans les 3 mois après le retour. Pour les séjours non conventionnels (VFR, randonneurs au long cours, séjours longs, professionnels exposés en zones rurales - humanitaires, chercheurs, agronomes, militaires, etc.) dans des zones à risque persistant, l'indication relève de l'avis d'un expert qui pourra proposer l'abstention, la CPAP ou le traitement de réserve selon les cas (voir tableau 16).

Vaccination antipaludique
Il n'existe actuellement aucune recommandation vaccinale contre le paludisme pour les voyageurs. L'OMS recommande l'utilisation des vaccins antipaludiques pour la prévention du paludisme à *P. falciparum* chez les enfants vivant dans des zones d'endémie palustre, en donnant la priorité aux zones de transmission modérée ou élevée [117]

3.1 Données épidémiologiques

3.1.1. Évolution du paludisme au niveau mondial

Le rapport 2024 de l'OMS sur le paludisme se fonde sur les informations reçues des programmes nationaux de lutte contre le paludisme et d'autres partenaires dans 83 pays d'endémie palustre, les données présentées sont celles de 2023. Depuis 2015, le paludisme ne recule plus en zone d'endémie, particulièrement en Afrique sub-saharienne. Selon l'OMS [118] la mortalité liée au paludisme, qui avait fortement diminué ces dernières années en passant de presque 864 000 décès en 2000 à 576 000 en 2019, a été impactée par la crise du Covid-19 avec une augmentation des décès estimés en 2020, 2021, 2022 et 2023 (631 000, 610 000, 608 000 et 597 000 décès reportés). Les trois quarts des décès concernent des enfants âgés de moins de 5 ans. Le nombre de cas de paludisme, qui avait diminué entre 2015 et 2020 avant de se stabiliser, est quant à lui passé à 244 millions en 2020 et 2021, à 249 millions en 2022, puis 263 millions en 2023 contre 232 millions en 2019. La région Afrique de l'OMS est encore la plus durement touchée par la maladie (94 % des cas et 95 % des décès au niveau mondial). Les pays les plus touchés sont le Nigeria (26%), la République démocratique du Congo (13%), l'Ouganda (5%), l'Ethiopie (4%) et le Mozambique (4%). L'objectif de l'OMS de 40 % de diminution de l'incidence globale et du taux de mortalité en 2020 par rapport à 2015, n'a pas été atteint (0% de diminution). En 2023, l'Azerbaïdjan, le Belize, le Cap Vert et le Tadjikistan ont été certifiés indemnes de paludisme (*malaria free*). En octobre 2024, l'Egypte a aussi obtenu ce statut. De plus, la Géorgie et la Turquie ont soumis leur demande de reconnaissance comme pays indemnes.

L'émergence de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux dérivés de l'artémisinine, initialement identifiée en Asie du Sud-Est où elle s'est étendue, est également décrite en Afrique depuis 2020. En septembre 2022, un cas importé en Angleterre a été diagnostiqué chez un résident ayant voyagé en Ouganda.

Enfin, plusieurs évolutions récentes de la situation mondiale nécessitent une vigilance et un suivi rapprochés :

- La résistance des parasites aux antipaludiques mais aussi des vecteurs aux insecticides et en particulier à ceux utilisés pour imprégner les moustiquaires.
- L'expansion en Afrique d'un nouveau vecteur *Anopheles stephensi*, arrivé d'Asie centrale, et qui s'installe en milieu urbain [119]. Son établissement à Djibouti en 2012 et en Éthiopie en 2016 a été suivi par une augmentation importante du nombre de cas de paludisme. Il a depuis été identifié au Soudan, en Somalie, au Nigeria, au Kenya et au Ghana.

3.1.2. Données en France et en Europe

En 2024, 3 007 cas (2 993 patients) de paludisme importé en France hexagonale ont été déclarés au CNR du paludisme, un chiffre stable par rapport à 2023 (n=3012). On estime à 6 160 le nombre de cas total, en tenant compte de l'évolution du réseau de correspondants (proportion de cas déclarée 48,8 % versus 49,5 % en 2023). En plus des cas importés, 14 cas présumés autochtones ont été rapportés par le réseau de surveillance du CNR.

Les personnes infectées sont majoritairement originaires d'Afrique subsaharienne (87,7 %). Le nombre de cas en provenance des Comores est en nette augmentation (n = 222, 7,5 %) par rapport à 2023 (n = 91, 3,0 %) ; aucun cas n'est signalé en relation avec une contamination locale à Mayotte depuis 2021. L'espèce *Plasmodium falciparum* est responsable de 87,4 % des cas, soit une proportion stable par rapport à 2023 (87,7 %). La proportion de cas de *Plasmodium vivax* reste très faible (2,3 %). Les taux de *Plasmodium ovale* (5,4 %) et de *Plasmodium malariae* (2,9 %) restent inchangés par rapport à 2023. Un accès à *Plasmodium knowlesi* a été signalé en 2024 chez un patient de retour d'un séjour de 13 jours en Thaïlande et aux Philippines. À la différence des cas précédemment décrits en France, le patient déclare ne pas avoir passé de nuit en zone forestière. Le nombre et la proportion des accès graves restent stables en 2024 (n = 495, 16,7 %) par rapport à 2023 (n = 512, 17,7 %). Neuf décès ont été notifiés pour une létalité globale de 3 pour mille, soit une valeur habituelle (moyenne des dix dernières années d'environ 4 pour mille), bien moins élevée que celle de 2023 (19 décès, soit 6,3 pour mille). Conformément aux recommandations nationales, les combinaisons thérapeutiques per os à base d'artémisinine (1 990 patients traités pour 2 202 patients évalués, soit 90,4 %) et d'artésunate intraveineux (382 patients traités pour 462 patients évalués, soit 82,7 %) sont les médicaments de première ligne pour le traitement respectivement des accès simples et graves. Le nombre d'échecs thérapeutiques est limité et pour les cas qui ont pu être investigués, non imputables à une résistance médicamenteuse. Au niveau de la sensibilité des isolats de *P. falciparum*, une proportion importante des parasites est de sensibilité diminuée à la méfloquine sans conséquence rapportée sur l'efficacité prophylactique ou thérapeutique. La prévalence des mutations associées à la résistance aux antipaludiques de *P. falciparum* en 2024 est faible. Pour la résistance aux dérivés d'artémisinine, un isolat muté PfK13 acquis en Ouganda a été identifié.

Au total, en 2024, on assiste à une stabilisation du nombre de cas déclarés par le réseau, avec cependant une probable légère augmentation des cas estimés, compte tenu des variations survenues dans le réseau de correspondants. Le nombre de cas graves reste stable à un niveau élevé, mais le nombre de décès est revenu à des valeurs habituelles. Les différentes alertes et actions menées par le CNR du paludisme et les sociétés savantes pour mobiliser la communauté médicale semblent avoir eu l'impact escompté. Cependant, le CNR du paludisme rappelle que le paludisme d'importation est en augmentation en France métropolitaine depuis 2012. Il a en fait progressé de 62 % passant de 1 856 cas déclarés en 2012 à 3 007 en 2024 à correspondants identiques. Il concerne dans près de 90 % des cas des personnes originaires d'Afrique subsaharienne qui visitent leur pays d'origine. Les zones visitées, à très fort risque palustre, les modalités de séjour, plus longues et probablement plus proches du mode de vie local (visite de la famille et des amis), ainsi qu'une chimioprophylaxie inexistante ou mal suivie sont des déterminants probables de ce constat.

En Guyane, après une importante reprise de la transmission fin 2023, le nombre de cas de paludisme s'est maintenu en 2024 avec 438 cas déclarés parmi lesquels 396 ont été reçu au CNR du paludisme soit un niveau d'exhaustivité toujours important à 90,4 % des cas. *Plasmodium vivax* a été responsable de la totalité des cas contractés localement en Guyane. Il est à noter 16 cas de paludisme d'importation : un cas à *P. ovale* en provenance de Côte d'Ivoire et 15 cas à *P. falciparum* dont trois cas en provenance de l'état d'Amapá au Brésil et 12 en provenance d'Afrique Centrale et de l'Ouest.
Les campagnes de dépistage actif se sont poursuivies en 2024, au village Favard (n=131) sur la commune de Roura, à PK6 Degrad Saramaka à Kourou (n=129) et à St Elie (n=19). Ces campagnes, menées par les équipes mobiles du paludisme de la Croix Rouge et les patients pris en charge par ces mêmes équipes, ont permis de diagnostiquer 34 personnes porteurs d'ADN parasitaire dont 58 % de porteurs asymptomatiques.

La surveillance des résistances s'est activement poursuivie en Guyane mais également sur des isolats du Guyana et du Venezuela. Les tests de survie ont été étendus à la molécule luméfantrine qui fait l'objet, avec la pyronaridine, d'une étude approfondie puisqu'elles sont les seules molécules partenaires réellement efficace en Amazonie. Aucun signal particulier de résistance n'a été identifié et la résistance à la pipéraquine semble en net recul sur au Guyana 21 % entre 2020 et 2023 vs 73 % entre 2016 et 2017 ($p < 10^{-7}$).

L'Europe est le continent non endémique le plus exposé au paludisme d'importation (70 %). La France est le pays le plus concerné de l'Union européenne (hors Royaume Uni) avec 46 % des cas de paludismes importés rapportés [120]. Comme en France, les cas de paludisme d'importation recensés par l'ECDC sont majoritairement dus à *P. falciparum*, le plus souvent acquis en Afrique subsaharienne et plus particulièrement en Afrique de l'Ouest, par des résidents européens issus de l'immigration et retournant au pays (VFR). Les cas de paludismes à *P. vivax* rapportés sont le plus souvent acquis en Inde ou au Pakistan par des résidents européens issus de l'immigration et retournant au pays.

Il apparaît ainsi essentiel (i) de renforcer la prévention chez les voyageurs se rendant en zone d'endémie du paludisme en les encourageant à consulter systématiquement avant tout voyage vers ces destinations (ii) de limiter au maximum les retards au diagnostic au retour en :

- recommandant aux voyageurs de consulter sans délai leur médecin généraliste, les services d'accueil des urgences hospitaliers ou une consultation d'urgence des services de maladies infectieuses et tropicales en cas de fièvre survenant dans les 3 mois suivant le retour de zone endémique et en signalant systématiquement leur séjour en zone à risque ;
- rappelant aux professionnels de santé l'importance d'évoquer systématiquement un paludisme en cas de fièvre survenant dans les 3 mois suivant le retour de zone endémique. Compte tenu de l'obligation d'un rendu du résultat de la recherche de paludisme dans les 2 heures, qui en pratique est difficile à obtenir en ville, il est recommandé d'adresser sans délai ces patients vers les services hospitaliers (Services d'Accueil des Urgences, maladies infectieuses et tropicales, médecine interne) pour une prise en soins diagnostique et thérapeutique rapide et adaptée. Au-delà de 3 mois seulement de rares cas de paludisme à *P. falciparum* peuvent être observés dans des situations particulières (grossesse, personnes migrantes, …) ;
- recherchant un paludisme au retour de zone d'endémie parallèlement à la recherche d'une autre infection cosmopolite virale (grippe, Covid-19, …) ou bactérienne (infection urinaire, ORL, …) ou d'une autre maladie d'importation (arboviroses, leptospirose, …) et même en cas de confirmation d'une autre infection (co-infection) ;
- suggérant aux biologistes d'évoquer le diagnostic d'accès palustre en cas de thrombopénie d'étiologie inconnue au retour de zone d'endémie du paludisme (lecture attentive du frottis au niveau érythrocytaire) et de prendre contact avec le clinicien en charge du patient pour discuter de cette éventualité.

Des voyageurs inégalement exposés au paludisme et à sa gravité

Selon leur profil, les voyageurs ne sont pas exposés au même risque de paludisme à l'occasion d'un voyage. Plusieurs groupes de voyageurs peuvent être individualisés.

Voyageurs retournant au pays / VFR

Parmi les voyageurs, les personnes issues de l'immigration et leurs familles, résidant en France, le plus souvent depuis de plusieurs années, et voyageant pour rendre visite à leurs proches en zone d'endémie (« voyageurs retournant au pays » ; dénomination en anglais « *Visiting friends and relatives* (VFR) »), sont une population particulièrement à risque de paludisme. Les personnes originaires d'Afrique subsaharienne (VFR et autres) représentaient 87,7%% des cas en 2024. Les études montrent en effet que les VFR les plus à risque sont ceux voyageant fréquemment à destination de l'Afrique subsaharienne [121]. Bien qu'ayant une meilleure perception du risque de paludisme, ils prennent moins souvent une chimioprophylaxie antipalustre (CPAP) que les autres voyageurs et sous-estiment le risque de forme grave [121]. À l'inverse, ils maîtriseraient mieux les recours aux soins possibles dans les pays en cas de fièvre [121–123]. Une moindre fréquence des formes graves est observée dans cette population (16 % *vs* 22 % chez les autres). Parmi les VFR, il existe également une hétérogénéité en termes de niveau de revenus et le coût des mesures de prévention est souvent rapporté comme un frein important à leur application.

Les voyageurs professionnels ont un niveau d'exposition variable dépendant de leur activité professionnelle, de la durée de leur séjour, du niveau de transmission du paludisme dans la zone de destination et du lieu majoritaire de leurs nuitées. La majorité d'entre eux, séjournant principalement en zone urbaine, sont, en dehors de l'Afrique subsaharienne, peu exposés. Les chercheurs en sciences humaines et sociales et les personnels humanitaires se rendant dans les zones à risque élevé de paludisme au plus près des populations concernées ont un risque plus élevé d'être exposés au paludisme. Les militaires intervenant dans des zones avec un niveau de transmission élevé du paludisme sont particulièrement exposés, y compris en Guyane lors des interventions sur les sites d'orpaillage illégal. Les personnels navigants ont un risque dépendant de la fréquence de leur exposition lors des rotations, principalement en Afrique subsaharienne.

Les voyageurs touristiques effectuant un séjour court en dehors de l'Afrique subsaharienne ont un risque faible de contracter un paludisme, *a fortiori* quand ils passent leurs nuitées en zone urbaine. C'est le cas de la majorité des voyages touristiques à destination de l'Amérique et de l'Asie tropicale qui ont le plus souvent lieu en dehors des zones à risque significatif de paludisme (risque estimé inférieur à 1/100 000 pour un voyage de moins d'un mois avec nuitées en zone urbaine soit environ 1 000 fois moindre que pour un séjour en Afrique subsaharienne).

Certains profils de voyageurs touristiques peuvent être plus exposés en raison de leur destination [(Afrique subsaharienne où le risque est situé entre 0,5 (Afrique de l'Est) et 3 (Afrique de l'Ouest et du Centre) pour 100 voyageurs,] par mois d'exposition en l'absence de prévention), de leur durée de séjour (> 1 mois), de la période du séjour (saison des pluies) ou de leur mode de séjour (voyage routard ou en zone rurale). Il est utile de rappeler qu'il n'existe pas de transmission du paludisme en haute altitude au-dessus de 1500 à 2500 mètres selon la région. Rappelons également que s'il n'y a pas de transmission de *P. falciparum* en zone urbaine d'Asie et d'Amérique tropicale, elle persiste en zone urbaine et péri urbaine africaine. La transmission y est cependant significativement plus faible qu'en zone rurale,

Voyageurs fragiles

Les femmes enceintes, les enfants en bas âge, les personnes âgées, les personnes immunodéprimées et les personnes avec comorbidité(s) sont plus à risque de paludisme grave.

La prévention du paludisme

- La prévention du paludisme chez les voyageurs repose, d'une part sur la protection personnelle anti-vectorielle (PPAV) (protection contre les piqûres de moustiques) et d'autre part, dans des situations à risque élevé d'exposition ou de forme grave, sur la chimioprophylaxie antipaludique (CPAP).
- La CPAP reste la méthode la plus efficace de prévention du paludisme et est justifiée quand son bénéfice est supérieur au risque d'effets indésirables, même si ces derniers sont rares.
- Dans les situations à faible risque de paludisme, la PPAV, qui prévient aussi d'autres infections vectorielles (arboviroses en particulier), peut-être la seule mesure de prévention et reste indispensable dans les zones où la CPAP est indiquée.
- Dans les situations à risque modéré ou élevé de paludisme, le recours à une CPAP est une mesure complémentaire et indispensable de la PPAV qui doit être adaptée individuellement au voyageur selon le type de voyage et ses conditions de déroulement.
- Toutefois, le respect de ces recommandations ne garantit pas une protection absolue ; c'est pourquoi, toute fièvre survenant au cours et dans les 3 mois suivant le retour de zone d'endémie palustre, quels que soient les symptômes associés, doit être considérée *a priori* comme pouvant être un paludisme et nécessite une consultation en urgence. Il faut noter que 3 % des cas de paludisme à *P. falciparum* sont observés plus de 2 mois après le retour.

Il est donc important d'informer les voyageurs de la nécessité de signaler leur séjour en zone tropicale au médecin qu'ils consultent pour une fièvre dans les 3 mois après leur retour.

3.2 Protection personnelle antivectorielle (PPAV)

Les mesures de PPAV (cf. chapitre précédent § 2.2) reposent sur le port de vêtements longs et couvrants, l'utilisation de répulsifs cutanés recommandés dès la tombée du jour et d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide la nuit. **L'imprégnation des vêtements par la perméthrine n'est plus recommandée (rapport bénéfice/risque défavorable).** Ces mesures de PPAV sont recommandées pour tous les voyageurs à destination des zones à risque d'exposition au paludisme, quel que soit le niveau de risque. Elles protègent également contre les autres risques liés aux arthropodes.

3.3 Chimioprophylaxie du paludisme

3.3.1 Principes et objectifs de la chimioprophylaxie antipaludique (CPAP)

La CPAP vise essentiellement à prévenir le paludisme à *P. falciparum*, transmis aux voyageurs majoritairement en Afrique subsaharienne et beaucoup plus rarement dans les forêts et zones humides d'Amérique et d'Asie. Il est à l'origine de 88 % (2023) des paludismes diagnostiqués en France et de la majorité des formes graves. La CPAP est ainsi bénéfique pour les zones à haut risque en raison de la fréquence et de la gravité potentielle du paludisme à *P. falciparum*. Le développement de la résistance de cette espèce aux antipaludiques justifie une surveillance épidémiologique dont les résultats sont pris en compte pour l'actualisation des recommandations de chimioprophylaxie. Elle repose sur les molécules et les schémas détaillés au 3.3.3.

P. vivax (Asie, Amérique, Afrique de l'Est), *P. ovale* (Afrique centrale et de l'Ouest) et *P. malariae* (ubiquitaire) sont plus rarement en cause chez les voyageurs français, respectivement 1,7 %, 5,7 % et 2,3 % des cas de paludisme déclarés en 2023. Les paludismes graves sont moins fréquents avec ces espèces, bien que toutes puissent en donner, en particulier *P. vivax*. La CPAP n'a par ailleurs pas d'effet sur la prévention des reviviscences à distance des paludismes à *P. vivax et P. ovale*. L'effet préventif des médicaments utilisés dans la CPAP n'est donc acquis que pendant la prise de la CPAP.

La prescription et le choix d'une CPAP doivent prendre en compte la balance bénéfice-risque (risque de paludisme *versus* effets indésirables/contre-indications des médicaments utilisés en prophylaxie) et faire l'objet d'une information claire et appropriée du voyageur.

Remarque : la tafénoquine, non enregistrée en Europe et donc non disponible en France, a une activité sur toutes les espèces plasmodiales et sur différents stades parasitaires (schizontes hépatiques et sanguins, mais aussi hypnozoïtes intra-hépatiques) ; il s'agit donc d'une chimioprophylaxie dite causale, particulièrement intéressante car elle est aussi capable de prévenir les accès de reviviscence à *P. vivax* et *P. ovale*. La tafénoquine a une AMM aux États-Unis et en Australie dans la chimioprophylaxie du paludisme chez les personnes de plus de 18 ans et depuis 2018 en cure radicale (prévention des reviviscences) de *P. vivax* chez les personnes de plus de 16 ans [124,125]. Sa demi-vie de 15 jours permet une prise hebdomadaire dans la chimioprophylaxie primaire du paludisme et autorise une prise unique dans la cure radicale des infections à *P. vivax* ou *P. ovale*. Elle est recommandée dans cette indication par les CDCs au même titre que la primaquine [126]. Sa principale contre-indication est l'existence d'un déficit de l'activité enzymatique de la glucose-6-phosphate-déshydrogénase (risque d'hémolyse prolongée) comme pour la primaquine, nécessitant un dépistage préalable [127].

La prévention secondaire des accès de reviviscence à *P. vivax* et *P. ovale* repose en Europe sur une molécule de la classe des amino-8-quinoléines, la primaquine [59]. Une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) pour la primaquine 15 mg *per os* est en cours depuis février 2022 chez l'adulte dans cette indication. Les informations relatives à cet AAP sont disponibles sur le site de l'ANSM.

3.3.2 Évaluation du risque de paludisme et de la pertinence d'une CPAP

L'évaluation individuelle du risque de paludisme et de la pertinence d'une CPAP repose sur une analyse détaillée des caractéristiques du voyage.

Le risque de transmission du paludisme au cours d'un voyage en zone tropicale varie en fonction :

- du profil des voyageurs, VFR, touristes, professionnels, et/ou fragiles ;
- du continent et des zones visitées (*cf.* § 3.1.1 et tableau 17) : la principale zone à risque élevé de paludisme est l'Afrique subsaharienne à l'exclusion de l'Afrique du Sud (sauf zone frontalière Est et Nord Est dont le Parc Kruger), du Lesotho, du Sud de la Namibie et du Botswana. Le risque est de l'ordre de 0,5 (Afrique de l'Est) à 2 ou 3 (Afrique du Centre et de l'Ouest) pour 100 voyageurs par mois d'exposition en l'absence de prévention. Dans les zones tropicales hors Afrique, le risque est inférieur à 1 pour 100 000 par mois d'exposition en l'absence de prévention, soit un risque au moins 1000 fois plus faible qu'en Afrique subsaharienne. Par ailleurs, les cas de paludisme à *P. vivax,* habituellement moins grave, y sont prédominants. En Amérique du Sud, la plupart des destinations touristiques sont sans risque de paludisme pour les voyages conventionnels (voir définition ci-dessous). Il persiste un risque faible de paludisme en zone amazonienne du Pérou, de l'Équateur, de la Colombie et du Nord de la Bolivie et du Brésil, ainsi qu'à Haïti, mais auquel peu de voyageurs sont réellement exposés. Le Venezuela est actuellement un cas particulier : depuis l'effondrement des activités de lutte anti vectorielle du fait des troubles politiques, la transmission du paludisme qui était en voie d'élimination a repris de façon très significative (sans que l'on ait de données précises et fiables sur le niveau d'incidence et la répartition des espèces entre *P. vivax* et *P. falciparum*). En Asie et région ouest-pacifique, la plupart des destinations touristiques sont sans risque de paludisme pour les voyageurs conventionnels. Il persiste un risque important dans les îles Salomon et en Papouasie-Nouvelle-Guinée, et à moindre niveau dans certaines zones frontalières de l'Asie du Sud-Est peu fréquentées (sud-ouest du Pakistan, nord-est de l'Afghanistan, nord et sud-ouest de la Birmanie) [128,129]. Concernant les territoires ultramarins français, le risque est négligeable ou nul pour les voyageurs conventionnels et ne justifie pas de chimioprophylaxie y compris en Guyane et à Mayotte. Un risque faible persiste cependant en Guyane pour les militaires et les rares professionnels intervenant sur ou à proximité des zones d'orpaillage illégal.

En dehors de l'Afrique subsaharienne, l'identification du pays de destination est toutefois insuffisante pour décider de l'indication de la CPAP ; il faut aussi tenir compte de la région visitée et analyser le trajet du voyageur qui peut être exposé de façon intermittente lors de son périple :

- de la saison : risque plus élevé en saison des pluies et dans les 4 à 6 semaines qui suivent dans les régions concernées ;
- de l'altitude : le paludisme ne se transmet habituellement pas au-dessus de 1 500 mètres d'altitude en Afrique et de 2 500 mètres en Amérique du Sud ou en Asie ;
- de la durée du séjour : si une seule piqûre infectante suffit pour contracter la maladie, la majorité des cas de paludisme surviennent après des séjours de plus d'un mois [130] ;
- de la nature urbaine ou rurale de l'hébergement, en fonction des pays (pas de transmission urbaine de *P. falciparum* en Asie et Amérique tropicale ; transmission urbaine plus faible qu'en zone rurale en Afrique subsaharienne).

En pratique, les séjours sont classés en deux profils distincts :

- le profil de séjour « conventionnel » touristique ou professionnel court : il s'agit schématiquement d'un séjour de courte durée (durée inférieure à un mois), majoritairement en zone urbaine ou sur des sites touristiques classiques avec éventuellement quelques nuitées en zone rurale mais dans des conditions d'hébergement satisfaisantes (hôtels, maisons) ;
- les autres profils de séjour « non conventionnel » : il s'agit schématiquement d'un séjour avec une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : durée supérieure à un mois, nombre élevé de nuitées en zone rurale, hébergement précaire (tente, hamac, habitations non protégées), zones de collines forestières en Asie du Sud-Est, périple pendant la saison des pluies ou dans une zone de forte transmission de paludisme, etc. (séjours concernant en particulier les VFRs, les routards, les randonneurs au long cours, les militaires, les travailleurs humanitaires, ou encore certains séjours professionnels particuliers : ingénierie forestière ou agronomique, recherche scientifique, etc.).

Dans tous les cas, le praticien doit identifier, à partir des caractéristiques du voyage, un niveau de risque de paludisme et le confronter au profil du voyageur, au risque d'effets indésirables graves (EIG) et contre-indications éventuelles des antipaludiques disponibles, aux capacités financières des voyageurs puis informer et discuter du choix avec le patient lui-même ou les parents pour les mineurs (notion de niveau de risque acceptable pour un patient donné).

- en cas de risque élevé de transmission du paludisme (ex : Afrique subsaharienne, Papouasie rurale), la CPAP est toujours nécessaire ;
- dans les situations où le risque de transmission du paludisme est tellement faible que celui de survenue d'un effet indésirable grave à l'antipaludique préventif est plus important (notamment dans la plupart des régions touristiques d'Asie et d'Amérique du Sud) et dans le cadre essentiellement de séjours touristiques ou professionnels courts (« séjours conventionnels »), il est légitime de ne pas prescrire de CPAP ;
- quel que soit le niveau de transmission du paludisme, certains voyageurs doivent être considérés à risque de paludisme grave : c'est le cas des femmes enceintes, des nourrissons et des enfants de moins de 6 ans, des personnes âgées [131], des personnes immunodéprimées et des sujets asplèniques.

Des recommandations simplifiées pour la majorité des voyageurs, sont proposées dans le Tableau 10 [132].

Tableau 10 : Indication de la chimioprophylaxie du paludisme (CPAP) et des autres moyens de prévention en zone d'endémie de paludisme selon le continent et les conditions de séjour.

Type de séjour	Amérique tropicale, Haïti et République Dominicaine	Afrique sub-saharienne[1] et Yémen	Asie du Sud et Sud-Est	Papouasie-Nouvelle-Guinée et Îles Salomon
Pour tous	PPAV + CS si F	PPAV + CS si F	PPAV + CS si F	PPAV + CS si F
Séjour conventionnel (<1 mois sans nuitées en zone rurale/forestière)	Pas de CPAP	CPAP[1]	Pas de CPAP	CPAP[1]
Séjour non conventionnel de durée <1 mois avec nuitées en zone rurale/forestière	Pas de CPAP[3] TTR si séjour en condition isolée	CPAP[1]	Pas de CPAP[3] TTR si séjour en condition isolée	CPAP[1]
Séjour non conventionnel de durée >=1 mois avec nuitées en zone rurale/forestière	Avis spécialisé (voir tableau 17)	CPAP[1]	Avis spécialisé (voir tableau 17)	CPAP[1]
Expatriation prolongée	Avis spécialisé (voir tableau 17)	*Zone Sahélienne : CPAP en saison des pluies[2] *Afrique centrale forestière : CPAP toute l'année	Avis spécialisé (voir tableau 17)	CPAP

PPAV : Protection AntiVectorielle, CPAP : chimioprophylaxie du paludisme, CS si F: Consultation sans délai si fièvre pendant le séjour ou dans les 3 mois qui suivent le retour et information sur la notion de voyage dans les 3 derniers mois) ; TTR : traitement de réserve antipaludique (voir chapitre 4), non adapté à l'enfant

[1] sauf les zones non à risque d'Afrique australe (Afrique du Sud hors région Nord Est, Sud de la Namibie et du Botswana, Lesotho)

[2] début dès le début de la saison des pluies ; arrêt 6 semaines après la fin des pluies.

[3] pour les zones à risque élevé de transmission du paludisme, le tableau 17 peut être consulté pour éventuellement adapter cette recommandation au niveau de risque réel du voyageur

Dans de rares cas, l'importance du risque, conjuguée à la fragilité du voyageur et à l'impossibilité d'utiliser une chimioprophylaxie, peut conduire le praticien à déconseiller le séjour.

Il est nécessaire d'intégrer la question des moyens financiers du (des) voyageur(s) au cours de la consultation : certains voyageurs peuvent rencontrer des difficultés à assumer le coût de l'ensemble des mesures de prévention pour le voyage (chimioprophylaxie, vaccinations non remboursées, etc.). Dans ce contexte, la CPAP devrait parfois être priorisée par rapport aux autres mesures de prévention (voyages à destination de l'Afrique subsaharienne en particulier). Une attention devra également être portée sur le prix de la pharmacie du voyageur prescrite et une priorisation pourra être envisagée en cas de moyens financiers limités.

Dans tous les autres cas de « séjours non conventionnels », il est conseillé de se rapporter au tableau détaillé par pays (cf. Tableau 17) en tenant compte de l'ensemble de ces critères pour évaluer au mieux le niveau de risque de chaque voyageur et lui recommander et prescrire les mesures de prévention adaptées.

Dans les situations complexes, un avis spécialisé peut être pris auprès des centres de conseils aux voyageurs et de vaccination internationaux (CVI) qui sont des structures de référence. Ils peuvent assurer l'information des professionnels de santé et les aider à l'analyse du risque de paludisme et de la pertinence d'une CPAP.

3.3.3 Schémas prophylactiques

3.3.3.1 Critères de choix du médicament antipaludique en chimioprophylaxie

Au terme de l'analyse individuelle du risque de paludisme et de la pertinence d'une CPAP, le choix de la CPAP doit prendre en compte les paramètres suivants :

- l'âge (contre-indications de certaines CPAP) et le poids (pouvant conduire à des prescriptions hors AMM pour un poids inférieur à 10 kg) ;
- des capacités financières pour acheter la CPAP pour la durée prescrite ;
- l'état de santé pouvant entraîner une contre-indication à certaines CPAP (grossesse, épilepsie, troubles psychologiques ou psychiatriques, insuffisance rénale…) ;
- les éventuelles interactions avec d'autres médicaments (cardiotropes, anti-vitamine K, antibiotiques, antirétroviraux, hormones thyroïdiennes, etc.) qui doivent être vérifiées (consulter le Thésaurus des interactions médicamenteuses disponible sur le site de l'ANSM mis à jour régulièrement ou la base de données publique des médicaments ;
- une intolérance à une CPAP lors d'un précédent voyage ;
- l'évaluation de l'observance en fonction des modalités de prise. L'acceptabilité d'une prise orale quotidienne d'un médicament est mauvaise chez les jeunes enfants, *a fortiori* si la galénique n'est pas adaptée (ex : forme comprimé difficile à avaler chez les moins de 6 ans) ou si le goût est désagréable ;
- les données épidémiologiques disponibles à jour concernant les résistances aux antipaludiques.

Il est à noter qu'un déficit en G6PD ne contre-indique aucune des chimioprophylaxies actuellement recommandées en France.

3.3.3.2 Médicaments antipaludiques disponibles en chimioprophylaxie

Quel que soit l'antipaludique choisi, il ne peut être délivré que sur prescription médicale et il n'est pas remboursé par l'Assurance maladie (certaines mutuelles remboursent un forfait CPAP-vaccinations).

> Au vu des freins financiers importants rencontrés par une partie des voyageurs, ayant pour conséquence un recours insuffisant aux consultations voyageurs, aux vaccinations non remboursées, à la PPAV et à la CPAP, les experts du groupe de travail invitent les décideurs et les firmes pharmaceutiques à réviser l'exclusion de la prévention du paludisme du remboursement par l'Assurance maladie.

L'achat de médicaments dans les pays de destination ou par Internet n'est pas recommandé. Les quantités prescrites doivent donc être suffisantes pour couvrir la durée du séjour en zone à risque, d'autant que, dans bon nombre de pays, certains des médicaments recommandés ne sont pas disponibles.

Les médicaments disponibles en CPAP en France sont (*cf.* tableau 10) :

- l'association atovaquone-proguanil et la doxycycline qui sont les traitements recommandés en première intention. Ces deux antipaludiques ont une efficacité élevée et comparable. En pratique, le choix dépend de la tolérance (troubles digestifs plus fréquents avec l'atovaquone-proguanil, risque de photosensibilisation avec la doxycycline), de la simplicité du schéma d'administration (7 jours après le retour pour l'atovaquone-proguanil *vs* 28 jours pour la doxycycline), du risque d'inefficacité plus élevé en cas d'oubli avec la doxycycline), des ressources financières des voyageurs (doxycycline moins couteuse) et des contre-indications ou précautions d'emploi spécifiques (enfants de moins de 8 ans et femmes enceintes pour la doxycycline, insuffisance rénale sévère et interactions médicamenteuses pour l'atovaquone-proguanil) ;

- la méfloquine qui a une efficacité comparable à celles de l'atovaquone-proguanil et de la doxycycline, mais qui expose à des effets indésirables graves (troubles neuropsychiatriques). Ce choix n'est envisagé qu'en dernière intention chez l'adulte et plutôt pour les séjours prolongés où elle présente l'avantage de la prise hebdomadaire. Chez l'enfant, les effets neurologiques semblent moins fréquents et le médicament a l'avantage d'une prise hebdomadaire, ce qui peut améliorer l'observance [133].

La chloroquine qui n'est plus disponible depuis 2023, a un potentiel génotoxique et n'est plus recommandée en prophylaxie ; l'association chloroquine-proguanil n'est plus commercialisée depuis juillet 2020 ; les composés à base de la plante *Artemisia* ne sont pas autorisés pour la chimioprophylaxie du paludisme ; ils ne sont donc pas recommandés quels que soient la présentation et le schéma proposés, en raison de l'absence d'efficacité démontrée et de cas de paludisme d'importation, y compris graves, rapportés chez des utilisateurs de ces composés (voir encadré ci-dessous).

Artemisia : les risques de l'utilisation de la plante entière sous forme de tisane ou de gélules

L'utilisation des plantes entières du genre *Artemisia* sous la forme de tisanes ou de gélules, dans la prévention ou le traitement du paludisme, a fait l'objet d'une promotion commerciale en France et en Afrique, relayée par des associations et certains médias (notamment sur Internet). L'usage détourné de compléments alimentaires à base d'artémisinine ou de phytothérapie à base de plantes sèches d'*Artemisia* comme prophylaxie antipaludique est en augmentation croissante chez les voyageurs. Ceux-ci croyant être sous une prophylaxie efficace sont à risque d'un retard de prise en soins et de paludisme grave.

Concernant les tisanes, gélules ou autres préparations dérivées de la plante entière *Artemisia* :

- ces produits de phytothérapie n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans le cadre d'études cliniques méthodologiquement contrôlées et rigoureuses ;
- leur innocuité n'est pas établie ;
- plusieurs cas de paludisme graves ont été rapportés en France chez des voyageurs ayant pris des produits à base d'*Artemisia annua* en prophylaxie [134,135] ;
- leur usage est clairement déconseillé par l'OMS depuis 2012 [136]. À la suite d'un examen approfondi des éléments de preuve relatifs à l'efficacité des formes non pharmaceutiques d'*Artemisia* mené en 2019, l'OMS ne justifie pas la promotion des matières végétales d'*Artemisia* ou leur utilisation sous une quelconque forme pour la prévention ou le traitement du paludisme ;
- elles ne disposent pas d'AMM en Europe ou aux Etats-Unis ;
- en France, l'ANSM est intervenue à deux reprises, en 2015 et 2017, pour interdire la vente de produits à base d'*Artemisia* proposés dans l'indication de prévention et traitement du paludisme, sur Internet ou par l'intermédiaire d'associations ;
- l'Académie nationale de médecine, dans son communiqué du 19 février 2019, met également en garde contre l'utilisation de cette phytothérapie.

Pour toutes ces raisons, l'attention des praticiens impliqués dans le conseil aux voyageurs est appelée sur les points suivants :

- l'utilisation de la plante entière *Artemisia* sous la forme de tisanes ou de gélules dans la prévention ou le traitement du paludisme n'est pas autorisée et doit être proscrite ;
- en matière de CPAP, il est recommandé de se référer aux recommandations scientifiques existantes et régulièrement actualisées ;
- sur le plan de la santé publique, il est recommandé aux praticiens de signaler sur le site de l'ANSM ou celui du ministère chargé de la santé (*cf*. encadré Pharmacovigilance) les effets indésirables observés et les cas de paludisme survenant sous l'usage détourné de l'*Artemisia* dont ils ont connaissance au cours de leur exercice.

À l'inverse, les associations médicamenteuses à base de dérivés synthétiques d'artémisinine, recommandées et utilisées dans le traitement du paludisme, ont fait l'objet d'essais scientifiques validant leur efficacité et leur sécurité d'emploi qui ont conduit à l'octroi d'une AMM européenne.

Il est important d'informer systématiquement les voyageurs sur les risques courus lors de l'utilisation de ces produits pour la prévention ou le traitement du paludisme qui les expose à une perte de chance.

Tous les médicaments utilisés comme CPAP ont des contre-indications (voir tableau 11 ci-dessous).

Tableau 11 : Médicaments utilisables pour la chimioprophylaxie du paludisme chez l'enfant et l'adulte *(pour plus d'informations, consulter les résumés des caractéristiques (RCP) des médicaments disponibles au lien suivant : Accueil - Base de données publique des médicaments)*

Molécule	Présentations	Posologies enfant et adulte	Durée, indications, précautions d'emploi, contre-indications
Atovaquone-Proguanil	Cp* pédiatrique (cpP) à 62,5 mg/25 mg Cp* adulte (cpA) à 250 mg/100 mg	Enfant : 5-7 kg : dose équivalente à ½ cpP/j (hors AMM, faire faire une préparation magistrale ou à défaut utiliser un coupe comprimé) 8-<11 kg : dose équivalente à ¾ cpP/j (hors AMM, faire faire une préparation magistrale ou à défaut utiliser un coupe comprimé) 11-< 21 kg : 1 cpP/j 21-< 31 kg : 2 cpP/j 31-≤ 40 kg : 3 cpP/j > 40 kg : 1cpA/j Adulte : 1 cpA/j	À prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée sucrée pour les enfants (goût amer), à heure fixe Début du traitement : 24 h avant le jour d'entrée dans la zone à risque À prendre pendant le séjour et 1 semaine après le départ de la zone de transmission du paludisme Peut être envisagé, si nécessaire, chez la femme enceinte Effets indésirables : Troubles digestifs, Interactions : Augmentation de l'INR** pour les patients sous AVK***(risque hémorragique accru) Contre-indications : Insuffisance rénale sévère
Doxycycline	Cp* à 50 mg Cp* à 100 mg Cp* sécable à 100 mg	Enfant : ≥ 8 ans et < 40 kg : 50 mg/j ≥ 8 ans et ≥ 40 kg : 100 mg/j Adulte : 100 mg/j	À prendre au milieu du repas du soir et au moins 1 heure avant le coucher Début du traitement : la veille du départ À prendre pendant le séjour et 4 semaines après le départ de la zone de transmission du paludisme Contre-indications : grossesse, allaitement, âge < 8 ans, association avec les rétinoïdes par voie générale Effets II : photosensibilisation Interactions : potentialisation de l'effet des AVK***
Méfloquine	Cp* sécable à 250 mg	Enfant : 5 mg/kg/semaine 5-14 kg : hors AMM, dose équivalente à 1/8 comprimé/semaine (faire faire une préparation magistrale ou à défaut utiliser un coupe-comprimé) 15-19 kg : ¼ cp/semaine > 19-30 kg : ½ cp/semaine > 30-45 kg : ¾ cp/semaine > 45 kg : 1 cp/semaine Adulte : 1 comprimé/semaine	Début du traitement : 10 jours avant le départ (*pour les sujets n'ayant jamais pris de méfloquine, afin de vérifier l'absence d'effets indésirables lors de la deuxième prise, soit 3 jours avant l'entrée dans la zone à risque)* À prendre pendant le séjour et pendant 3 semaines après le départ de la zone de transmission du paludisme Comprimés à avaler de préférence au cours d'un repas Contre-indications : antécédent de convulsions, de troubles neurologiques ou psychiatriques, insuffisance hépatique sévère, traitement concomitant par l'acide valproïque La fréquence des EIG justifie de n'envisager la primo-prescription qu'en dernière intention Déconseillée en cas de pratique de la plongée Pas de contre-indication liée à la grossesse (cf chapitre 9.5)

* Cp : comprimé. Avant l'âge de 6 ans pour des raisons pratiques, il peut être nécessaire d'écraser les comprimés.
** INR : *International Normalized Ratio.* *** AVK: anti-vitamine K (warfarine, acénocoumarol, fluindione).

Association atovaquone - proguanil (comprimés adultes 250/100 mg, ou enfants 62,5/25 mg) :

- pour les personnes pesant plus de 40 kg, la posologie est d'1 comprimé adulte par jour, au cours d'un repas ; pour les enfants pesant de 11 kg à 40 kg, on utilise les comprimés enfants et la posologie doit être adaptée en fonction du poids ; pour les enfants de 5 kg à moins de 11 kg l'association peut être utilisée en prophylaxie hors AMM ; les comprimés pédiatriques n'étant pas sécables, cela nécessite la préparation, en pharmacie, de gélules dont le dosage sera adapté au poids de l'enfant (mais qui est souvent facturé à un prix conséquent et qui nécessite un délai de préparation assez long), ou à défaut l'utilisation d'un coupe comprimé, moins précis en termes de dosage mais acceptable ;
- pour les femmes enceintes, l'association peut être prescrite en cas de séjour inévitable dans les zones où cette association est recommandée. Le suivi de grossesses exposées à l'association atovaquone-proguanil est insuffisant à ce stade pour exclure formellement tout risque malformatif ou fœtotoxique. De même, par précaution, l'association atovaquone-progunail est à éviter chez les femmes allaitantes, en particulier pour des enfants de moins de 5 kg. Voir chapitre 9.3.

La prise du traitement, au cours d'un repas, avec une boisson ou un produit lacté (précaution importante pour une efficacité optimum du fait de la liposolubilité de l'atovaquone), à heure fixe, est à débuter la veille du départ poursuivie pendant tout le séjour et une semaine après le retour. Pour les enfants qui ne pourraient pas avaler le comprimé (moins de 6 ans), il est possible de l'écraser et de l'incorporer à un produit lacté sucré car le goût de l'atovaquone-proguanil est amer.

Doxycycline (monohydrate de doxycycline : comprimés à 50 ou 100 mg, comprimés sécables à 100 mg ; hyclate de doxycycline : comprimés à 50 ou 100 mg) :

- Chez l'adulte, la posologie est de 100 mg/jour ;
- Chez l'enfant de plus de 8 ans et de plus de 40 kg, la posologie est de 100 mg/jour.
- Chez l'enfant de plus de 8 ans et de moins de 40 kg, la posologie est de 50 mg/jour.

La doxycycline est contre-indiquée avant l'âge de 8 ans, déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse et contre-indiquée à partir du deuxième trimestre (elle expose l'enfant à naître au risque de coloration des dents de lait). Pour les mêmes raisons, l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement.

La doxycycline peut entraîner une photodermatose par phototoxicité si les précautions d'emploi ne sont pas respectées : une prise le soir afin d'avoir un pic de concentration nocturne et le recours à une protection solaire adaptée sont recommandés pour en limiter le risque. De plus, cette prise doit se faire au cours du repas, au moins 1 h avant le coucher pour éviter le risque d'ulcérations œsophagiennes.

Pour rappel, la doxycycline étant un antibiotique peut entraîner des complications (candidose vaginale), mais est aussi efficace sur certaines infections bactériennes (syphilis, chlamydiose, leptospirose, rickettsiose, etc.)

La prise est à débuter la veille du départ pour la zone à risque et à poursuivre quatre semaines après l'avoir quittée. L'observance journalière est impérative pour une protection efficace.

Méfloquine (comprimés sécables à 250 mg) :

- Compte tenu de ses effets indésirables potentiellement graves, la méfloquine ne devra être envisagée dans la chimioprophylaxie du paludisme que si le bénéfice est jugé supérieur au risque par le médecin prescripteur en charge du patient.

L'apparition sous traitement de troubles neuropsychiatriques tels qu'une anxiété aiguë, un syndrome dépressif, une agitation, une confusion mentale, des idées suicidaires ou même des troubles mineurs tels qu'une tristesse inexpliquée, des céphalées, des vertiges ou des troubles du sommeil (cauchemars), doit conduire à l'interruption immédiate de cette prophylaxie et à une consultation médicale. Le voyageur doit être informé de la survenue possible de ces effets

indésirables[1]. Afin de réduire leur risque de survenue, la méfloquine est contre-indiquée en traitement prophylactique chez les personnes présentant des troubles de l'humeur actuels ou passés, une anxiété généralisée, une psychose, un antécédent de tentative de suicide, des idées suicidaires, un comportement de mise en danger de soi-même, une schizophrénie, un antécédent de convulsions quelle qu'en soit l'origine ou tout autres troubles laissant craindre une mauvaise tolérance.

- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 45 kg, la posologie est d'un comprimé une fois par semaine.
- Chez l'enfant de moins de 45 kg, la posologie est de 5 mg/kg/semaine en chimioprophylaxie. Cependant, le produit n'existe que sous forme de comprimé quadrisécable ce qui nécessite d'écraser le comprimé chez les enfants de moins de 6 ans. En France, la méfloquine n'a pas d'AMM en chimioprophylaxie du paludisme pour les enfants pesant moins de 15 kg. Cependant, l'OMS permet son utilisation à partir d'un poids de 5 kg et les recommandations américaines du Yellow Book 2024 [138] mentionnent une dose de 5 mg/kg/semaine pour un poids inférieur ou égal à 9 kg et d'un quart de comprimé par semaine pour un poids compris entre 10 et 19 kg. En pédiatrie, les effets secondaires semblent moins fréquents que chez l'adulte et qu'en traitement curatif. Le médicament est souvent utilisé hors AMM chez les nourrissons et les petits enfants car sa prise hebdomadaire facilite une meilleure observance [139].
- Pour la femme enceinte, la méfloquine peut être prescrite en cas de séjour inévitable dans les zones où cette molécule est recommandée. L'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a relevé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier dû à ce médicament administré en prophylaxie. Les autorités américaines la recommandent même en première intention, en raison de données jugées insuffisantes sur l'usage de l'atovaquone/proguanil chez la femme enceinte [138]. Toutefois, comme en population générale, la méfloquine n'est plus envisagée qu'en dernière intention compte tenu de ses effets indésirables graves potentiels ; les d'effets indésirables psychiatriques ne la font pas recommander chez une femme enceinte ou allaitante n'en ayant jamais pris, compte tenu du fait que la bonne tolérance ne peut être anticipée et d'une vulnérabilité accrue aux troubles psychologiques au cours de la grossesse et après l'accouchement.
- Une carte d'information et de surveillance des effets indésirables destinée au voyageur est disponible à l'intérieur du conditionnement du médicament ; elle doit être présentée par le pharmacien au moment de la dispensation.
- Du fait de sa prise hebdomadaire facilitant l'observance l'intérêt de la méfloquine se porte ainsi principalement pour les séjours prolongés et chez les enfants.
- Le traitement est à débuter au moins 10 jours avant l'arrivée dans la zone à risque pour apprécier la tolérance de deux prises consécutives.
- La prise de méfloquine doit être poursuivie trois semaines après avoir quitté la zone à risque, soit trois prises hebdomadaires (du fait de sa longue demi-vie).

3.3.3.3. Situations particulières

Situations particulières, liées à la durée, au type et à la destination du séjour (intensité de l'exposition et niveau de transmission dans la zone), pouvant faire recommander après analyse de la balance bénéfice-risque, d'autres schémas prophylactiques que ceux recommandés ci- dessus :

Pour ces situations particulières, un avis spécialisé est recommandé.

[1] Une revue Cochrane [137] ne montre aucun effet de ce type en essai clinique randomisé sur 592 sujets prenant de la méfloquine (6 essais, 1 221 participants). Des suivis de cohortes (moins rigoureux que les essais cliniques) ont montré 5 « événements graves » à type d'« humeur dépressive » attribués à la méfloquine, ayant entraîné l'hospitalisation chez 913 utilisateurs de ce médicament. L'arrêt du traitement dans les essais cliniques chez les utilisateurs de méfloquine était quasiment similaire à celui des sujets recevant un placebo (1,1% vs 0,7%). En revanche, chez les voyageurs, les sujets se plaignant de cauchemars, anxiété, insomnie et humeur dépressive (sans hospitalisation) pendant le voyage étaient plus nombreux (6% à 13%) que chez ceux prenant l'association atovaquone-proguanil (1 à 7%).

Séjours itératifs de courte durée

Certains professionnels sont amenés à faire des séjours brefs et répétés, principalement en zone urbaine, en zone de transmission, pendant plusieurs années, voire toute leur carrière (navigants, ingénieurs et techniciens pétroliers ou miniers, commerciaux…). Dans ces cas, une chimioprophylaxie antipaludique prolongée est inappropriée, voire inadaptée. En zone sahélienne, une chimioprophylaxie limitée aux périodes de forte transmission (pendant la saison des pluies et les 6 semaines qui suivent) peut être envisagée. En cas de séjour de plusieurs jours en zone rurale, la CPAP reprend toute sa légitimité pour l'Afrique subsaharienne. Pour les séjours à destination du reste de l'Afrique, centrale, de l'Est et Australe la prescription d'une CPAP est recommandée quelle que soit la saison. Il convient cependant de tenir compte de la situation particulière des professionnels comme les navigants qui effectuent des séjours rapprochés et qui conduirait à une prise au long cours de CPAP. Pour ces personnels, une abstention peut être discutée sous réserve d'une sensibilisation à la conduite à tenir en cas de fièvre et l'application des mesures de PPAV. Si une décision de chimioprophylaxie est retenue, l'atovaquone-proguanil sera privilégiée étant donné la durée plus courte de prise après avoir quitté la zone à risque.

Le service de prévention et santé au travail des entreprises concernées doit jouer un rôle essentiel d'information personnalisée, répétée annuellement, portant sur la prévention des piqûres de moustiques (PPAV) et l'incitation à consulter en urgence un médecin référent en cas de fièvre. La remise d'un document d'information sur les pays à risque de transmission, mis à jour régulièrement, s'impose. L'établissement, à l'initiative du service de prévention et santé au travail, d'un document personnel, nominatif, joint en permanence aux papiers d'identité, indiquant les voyages professionnels répétés en zone tropicale et le risque de paludisme, est nécessaire. Cette carte comportera un numéro de téléphone d'urgence d'un contact professionnel capable d'informer sur les déplacements récents. La prescription d'un traitement de réserve (voir ci- dessous) est envisageable chez ces personnes.

Séjours en zone non endémique puis endémique

Si une CPAP est nécessaire pour une partie seulement du séjour d'un voyageur (par exemple séjour dans les réserves animalières de l'Est de l'Afrique du Sud), elle doit être initiée la veille de la première nuitée dans la zone à risque. Dans cette situation, l'association atovaquone- proguanil est particulièrement adaptée en raison de la prescription limitée à 7 jours après avoir quitté cette zone à risque.

Séjours de longue durée (supérieure à 3 mois)

La prévention du paludisme doit faire l'objet d'une information approfondie. Il est recommandé de remettre au patient un document rédigé et d'insister sur la PPAV (*cf.* § 2.2).

Lors du premier séjour de longue durée, on recommandera aux voyageurs et expatriés une CPAP pendant 3 à 6 mois. Au-delà de cette durée, on peut faire évaluer la pertinence de sa poursuite par un référent médical défini à l'avance, selon le type de séjour et la zone de séjour. Dans les situations à haut risque (Afrique subsaharienne essentiellement, terrain individuel à risque), la CPAP est à maintenir le plus longtemps possible, y compris pendant toute la durée de l'expatriation si le risque le justifie. En Afrique sahélienne, la prise d'une CPAP peut être limitée à la saison des pluies : la débuter dès le début de la saison des pluies et la poursuivre jusqu'à 6 semaines après la fin des pluies (CPAP saisonnière).

Dans tous les cas, il est indispensable que la prise en soins rapide d'une fièvre par le soignant le plus proche ou le médecin référent local puisse être assurée (diagnostic parasitologique fiable et rapide - les tests de diagnostic rapide (TDR) sont disponibles dans la majorité des structures de santé - et traitement antipaludique précoce en cas de positivité). En cas de besoin, les services consulaires peuvent être sollicités ou le site France Diplomatie consulté pour identifier un médecin référent local (lire également le chapitre 7.6).

Il convient de prévenir les intéressés de la possibilité de survenue d'un accès de paludisme lors des retours de zone d'endémie, principalement pendant les trois premiers mois qui suivent le retour [140,141].

3.3.4 Chimioprophylaxie chez les femmes enceintes ou allaitantes [142–144] Voir le §10.3

3.3.5 Chimioprophylaxie selon les zones, les types de séjours ou les situations des personnes

Les recommandations de chimioprophylaxie par zones sont indiquées dans le tableau 10.

Les situations épidémiologiques étant évolutives, les recommandations sont susceptibles d'être modifiées en fonction de l'actualité.

Le tableau 17 en annexe 4 en fin de document précise la situation du paludisme et les recommandations de prévention pour les voyageurs[7] (les pays pour lesquels les recommandations de prévention 2025 ont changé par rapport à celles de 2024 sont caractérisées par une police de couleur verte).

Les figures 1 à 8 en annexe 4 en fin de document présentent l'incidence du paludisme dans la population autochtone en 2023 dans différentes régions OMS [145].

3.4 Traitement de réserve

3.4.1 Chez l'adulte

La prise d'un traitement antipaludique curatif, sans avis médical, pendant le séjour (dit « traitement de réserve » -TTR- ou « traitement présomptif ») doit rester l'exception et ne s'impose qu'en l'absence de possibilité de prise en soins dans les 12 heures suivant l'apparition d'une fièvre compatible avec un paludisme (survenant après un séjour d'au moins 7 jours en région impaludée). Dans le cas où une consultation médicale et un test diagnostic de paludisme sont possibles dans ce délai, il est recommandé de ne pas recourir à ce type de traitement.

Le traitement de réserve doit toujours correspondre à la prescription d'un médecin, consulté avant le départ, prenant en compte l'état de santé globale du voyageur (pathologies et traitements éventuels). Il doit être acheté avant le départ.

La prescription d'un médicament destiné à un traitement dit « de réserve » en zone d'endémie palustre peut se justifier :

- lors d'un séjour en zones très isolées ;
- dans des circonstances qui incitent, après avis spécialisé, à recommander de ne pas prescrire ou de ne plus poursuivre la CPAP, telles que les voyages fréquents et répétés (voir ci-dessus), une expatriation ou les séjours dans les zones à très faible risque de paludisme où le rapport bénéfice/risque de la CPAP n'est plus favorable.

Les tests de diagnostic rapide du paludisme ont une sensibilité élevée et pourraient être une aide au déclenchement du traitement de réserve ; toutefois, dans le cadre de la législation française, ces tests ne peuvent être achetés en France par les voyageurs. Dans certains contextes ils peuvent être accessibles (bases vie, etc.), néanmoins leur difficulté de réalisation et d'interprétation limite leur intérêt.

Lorsqu'il est indiqué le traitement de réserve doit être constitué de molécules différentes de celles prises en chimioprophylaxie. Les associations à base de dérivés de l'artémisinine (CTA) : arténimol (dihydroartémisinine)-pipéraquine, artéméther-luméfantrine, les plus efficaces, doivent être privilégiées sauf dans les zones où la résistance aux dérivés de l'artémisinine a beaucoup progressé (principalement Asie du Sud-Est) ou en cas de contre-indication. Dans les situations à risque d'allongement de l'intervalle QTc, la réalisation d'un électrocardiogramme de référence, intégré dans le dossier médical du patient est recommandée (voir RCP du médicament choisi).

[7] Voir tableau 9 pour les séjours conventionnels

L'atovaquone-proguanil est une alternative aux CTA, en cas d'indisponibilité, d'intolérance, d'allongement de l'intervalle QTc ou d'autre contre-indication, d'interaction avec un traitement concomitant ou de voyage à destination des zones de résistance aux dérivés de l'artémisinine (tableau 12).

Tableau 12 : Traitements antipaludiques de réserve (ou « présomptifs ») envisageables chez l'adulte
Pour une bonne conservation des comprimés, il est recommandé de les maintenir à une température inférieure à 25-30 °C.

Médicaments	Posologie	Commentaires
Arténimol-pipéraquine §	36-< 75 kg, 3 comprimés* à 320 mg/40 mg par prise, 1 prise par jour pendant 3 jours ≥ 75 kg, 4 comprimés* à 320 mg/40 mg par prise, 1 prise par jour pendant 3 jours	Prise à jeun, à distance des repas Non recommandé pendant le premier trimestre de la grossesse (sauf absence d'alternative) Non recommandé chez les femmes allaitantes
Artéméther-luméfantrine §	4 comprimés* (à 20 mg-120 mg) en 1 prise, à H0, H8, H24, H36, H48, H60 (24 comprimés au total) À partir de 35 kg N.B. à l'étranger, les dosages des comprimés peuvent être différents de ceux existant en France	À prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée. Non recommandé pendant le premier trimestre de la grossesse (sauf absence d'alternative) Non recommandé chez les femmes allaitantes
Atovaquone-proguanil	4 comprimés* (250 mg-100 mg) en 1 prise par jour, pendant 3 jours À partir de 40 kg	À prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée Non recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère (cl créatinine< 30 mL/mn) Non recommandé en cas de CPAP par atovaquone-proguanil

* Cp : comprimé.
§ remboursés à 65%.

Le voyageur doit être informé que s'il est amené à prendre de lui-même un tel traitement, une consultation médicale est nécessaire et même impérative dès que possible. Cette consultation doit s'accompagner d'un test biologique diagnostique du paludisme, qui seul peut confirmer ou infirmer le diagnostic. Elle permet aussi de surveiller les effets du traitement, et de réaliser un bilan diagnostique de la fièvre. Le risque est de laisser évoluer une autre infection que le paludisme dont le retard au traitement pourrait avoir de graves conséquences.

Le voyageur doit être informé des risques liés à l'achat de spécialités hors de France, en raison du grand nombre de contrefaçons circulant dans les pays en développement, ainsi que des risques liés à l'achat de médicaments sur Internet, dont ni l'origine, ni la composition ne sont garanties. Il doit également être mis en garde sur l'utilisation de sa propre initiative d'autres antipaludiques, non disponibles en France, aisément accessibles dans certains pays d'endémie, notamment les produits qui contiennent des dérivés de l'artémisinine.

Le fait de disposer d'un traitement de réserve ne dispense pas le voyageur de suivre les prescriptions effectuées et les conseils prodigués en matière de chimioprophylaxie ou de protection contre les moustiques.

Un traitement de réserve ne doit jamais être pris au retour en France, compte tenu des possibilités de diagnostic précis et de prise en soins adéquate.

3.4.2 Chez l'enfant

Le traitement de réserve n'a pas été évalué chez l'enfant non immun. Lorsqu'on voyage avec un enfant, il faut s'assurer qu'une consultation médicale sur place soit possible dans un délai maximal de 12 heures, car l'évolution vers un accès grave est imprévisible. De plus, l'administration inadaptée d'un traitement de réserve pourrait retarder la prise en charge d'une autre cause potentiellement grave de la fièvre comme chez l'adulte.

Pour ces raisons, la prescription d'un traitement de réserve en pédiatrie doit être évitée. En cas de prescription inévitable, elle devrait s'intégrer dans une véritable éducation thérapeutique des familles, et ses modalités seraient identiques à celles proposées pour l'adulte avec adaptation de la dose au poids.