

AVIS

relatif à l'élargissement des prescriptions de la primaquine dans le cadre du traitement du paludisme à *P. vivax* et *P. ovale*

17 octobre 2008

Considérant que la primaquine :

- Est une amino 8 quinoléine, utilisée depuis le début des années 1950, qui n'est aujourd'hui disponible en France et dans les départements et collectivités d'outre-mer que par une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative dont la demande doit être formulée auprès de l'Afssaps ;
- Est active sur les schizontes hépatiques primaires, les hypnozoïtes (*P. vivax*, *P. ovale*), les gamétocytes et potentiellement sur les schizontes érythrocytaires, avec une bonne biodisponibilité, et une demi-vie plasmatique courte de 4 à 9 heures ;
- Est le seul médicament à la fois schizontocide hépatique et hypnozoïticide (avec la tafenoquine™, qui elle, n'est pas commercialisée) ;
- Est actuellement indiquée dans le traitement radical du paludisme à *P. vivax* ou à *P. ovale*, en complément d'un traitement schizontocide érythrocytaire (par chloroquine ou autre), lors d'accès de reviviscence (il y a 5 à 80 % de rechute après un premier accès avec des souches tropicales d'Asie) et permet l'éradication des gamétocytes ;
- Est contre-indiquée en cas de déficit en G-6-PD, déficit en NADH méthémoglobine réductase, et, en cas de grossesse, peut entraîner une méthémoglobinémie (modérée en l'absence de déficit en réductase, sans retentissement clinique habituellement), une potentialisation d'une méthémoglobinémie par la dapsonne, et peut présenter des effets indésirables de type gastro-intestinal (épigastralgies, nausées modérées, atténuées par une prise au repas), une hémolyse chez les déficients en G-6-PD (d'intensité variable selon les variants : grave chez le Méditerranéen B- ou A-, moins chez l'Africain A-, mais assez imprévisible car il existe près de 200 variants de déficit en G6PD) ;
- Est caractérisée par une efficacité antirechute qui est fonction de l'observance mais aussi de la dose : à 15 mg/j pendant 14 jours (posologie traditionnelle) on notait de 20 à 80 % de rechutes avec la souche Chesson de Nouvelle-Guinée ¹ ; à 30 mg/j pendant 14 jours on notait de 0 à 3 % de rechute avec la même souche (0,5 mg/kg/j, sans dépasser 30 mg/j), avec augmentation du nombre d'échec à 15 mg/j en Asie au cours des années, et extension géographique des échecs en Somalie, au Kenya, au Brésil, en Colombie, au Guyana, au Guatemala.

Considérant que :

- le nombre de cas de paludisme à *P. vivax*, en métropole, se situe entre 200 et 250 par an (et qu'en ajoutant le nombre de cas à *P. ovale*, le total varie de 500 à 550, ce qui représente une morbidité non négligeable) ;

¹ Baird JK et al. 2004.

Le Haut Conseil de la santé publique recommande de prescrire la primaquine chez l'adulte :

- En France métropolitaine, d'emblée ², en une cure à 30 mg/j x 14 jours (0,5 mg/kg/j sans dépasser 30 mg/j pour les enfants), pour un premier accès à *P. vivax* ou *P. ovale*, à la suite immédiate du traitement schizontocide érythrocytaire, car il y a une forte probabilité de rechute à court terme pour une souche tropicale (surtout d'Asie), en ayant toujours éliminé au préalable un déficit en G-6-PD ³. Ce traitement aura aussi l'avantage d'empêcher, dans la zone méditerranéenne, la transmission par les moustiques autochtones ⁴ (effet gamétocytocide), en surveillant la tolérance et en tentant d'évaluer l'efficacité et l'apparition de résistance ;
- Dans les départements et collectivités d'outre-mer où *P. vivax* est endémique (Guyane, plus rarement à Mayotte), il convient de promouvoir la généralisation de l'utilisation de la primaquine et de faciliter la disponibilité de tests de dépistage du déficit en G-6-PD. Sa bonne utilisation devra être contrôlée (elle a d'ailleurs été demandée par la conférence de consensus de Guyane française en 2002 pour empêcher des accès de reviviscence dus au *P. vivax* et éviter la transmission en détruisant les gamétocytes. Enfin, elle est utilisée de l'autre côté de la frontière au Brésil).

Le Haut Conseil de la santé publique recommande également :

- qu'un laboratoire pharmaceutique fabricant la primaquine mette en place une procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne ;
- de diffuser ces recommandations auprès des services de maladies infectieuses et tropicales mais aussi auprès des services d'accueil des urgences.

Références

Baird JK, Hoffman SL. Primaquine therapy for malaria. Clin Infect Dis. 2004 ; 39: 1336-45.

Hill DR, Baird JK, Parise ME, Lewis LS, Ryan ET, Magill AJ. Primaquine: report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. Am J Trop Med Hyg. 2006; 75: 402-15.

Picot S. *Plasmodium vivax* est-il encore le paradigme d'un paludisme simple ? Med Mal Infect. 2006 ; 36: 406-13.

Ajdukiewicz KM, Ong EL. Management of vivax malaria with low sensitivity to primaquine. J Infect. 2007 ; 54: 209-11.

Beutler E, Duparc S et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and antimalarial drug development. Am J Trop Med Hyg. 2007; 77: 779-789.

Laloo D G et al. UK malaria treatment guidelines. Journal of infection (2007) 54, 111-121.

Avis produit par la Commission spécialisée sécurité sanitaire, sur proposition du Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation

Le 17 octobre 2008

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr

² Comme les Anglo-saxons qui en ont fait un élément nécessaire du traitement radical dès le premier accès de *Plasmodium vivax* ou *ovale*.

³ En cas d'anémie importante, il est recommandé d'attendre 3 ou 4 semaines pour rechercher un déficit en G6PD afin d'éviter les interférences avec la réticulocytose, liées à la réparation de l'anémie.

⁴ Et permettra ainsi d'éviter des cas de paludisme autochtone comme celui survenu en Corse en août 2006.