

## AVIS

### relatif à l'utilisation de la primaquine à visée « altruiste » contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* en Guyane

15 Septembre 2017

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a reçu le 28 février 2017 une saisine de la Direction générale de la santé (DGS) lui demandant d'actualiser le précédent avis du 27 mars 2015 du HCSP relatif à l'utilisation de la primaquine à visée « altruiste » contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) chez les personnes vivant en zone de transmission en Guyane (non publié).

Il est demandé au HCSP d'émettre un nouvel avis sur l'intérêt de la stratégie d'association de la primaquine à faible dose au traitement par composés à base d'artémisinine (ACT pour *Artemisinin-based combination therapy*) pour tout cas de paludisme à *P. falciparum* en population générale en Guyane, et si nécessaire chez les orpailleurs, en précisant la nécessité ou non du dépistage préalable d'un éventuel déficit en G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase) ou d'une anémie.

Le HCSP a pris en considération les éléments suivants :

#### 1. La situation épidémiologique du paludisme en Guyane

##### ➤ Baisse de l'incidence du paludisme

L'évolution des données épidémiologiques du paludisme en Guyane entre 2005 et 2016 met en évidence [2, 12] :

- deux espèces endémiques majoritaires : *P. vivax* et *P. falciparum* ;
- une baisse de l'incidence générale du paludisme de 22 ‰ habitants en 2005 à 1 ‰ en 2016 ; le nombre de cas répertoriés est passé de plus de 4 000 (4479) en 2005 à moins de 300 (257) en 2016 (données 2016 non publiées, susceptibles d'être modifiées) ;
- la diminution est plus marquée en proportion pour l'espèce *P. falciparum* (46 % des cas de paludisme en 2005 et 28 % des cas de paludisme en 2016).

##### ➤ Une situation très hétérogène en grande partie liée aux activités aurifères

La situation actuelle du paludisme à *P. falciparum* en Guyane est très hétérogène dans les différents secteurs du département. De manière générale, les principaux lieux de contamination du paludisme restent les secteurs d'orpaillage situés entre Maripasoula et Saül ; d'autres foyers moins actifs subsistent le long de l'Oyapock et dans l'intérieur. Les grandes villes et le littoral sont épargnés ; cependant, certains foyers sporadiques y sont encore observés.

Cette situation hétérogène se retrouve au sein même des sites d'orpaillage avec des prévalences variant de 3,8 % à 46,4 % en fonction des sites étudiés [5]. La région la plus touchée est celle située entre Maripasoula et Saül avec des sites où près d'un orpailleur sur deux est porteur de

*Plasmodium*. La proportion d'accès à *P. falciparum* dans les zones d'orpaillage est plus élevée (plus de 50 % des cas) que dans les autres zones de transmission en Guyane [5].

Les foyers de transmission touchant les populations autochtones et résidentes permanentes de l'Oyapock et du Maroni impliquent davantage *P. vivax*, comme les foyers sporadiques du littoral.

➤ **Une zone à risque d'émergence de résistance aux antipaludiques**

Le plateau des Guyanes est historiquement une zone d'émergence des parasites résistants aux antipaludiques. La fréquence élevée de l'automédication dans certaines zones de transmission, en particulier avec des ACT, augmente largement ce risque [14]. Une fois la résistance sélectionnée, il sera très difficile de limiter la dispersion des parasites résistants, du fait de la grande mobilité géographique de certaines populations du plateau des Guyanes. C'est une des raisons de l'engagement, au sein de l'initiative Plateau des Guyanes coordonnée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), du Guyana, de la Guyane, du Suriname et du Brésil pour l'élimination du paludisme à *P. falciparum* dans la région.

## 2. La stratégie d'élimination du paludisme dans la région et les recommandations de l'OMS

L'OMS a émis en 2015 [18] la recommandation de traitement systématique par une dose unique de primaquine (0,25 mg/kg) de tous les patients atteints de paludisme à *P. falciparum*, en même temps que par les ACT, dans les zones de faible transmission [1, 6, 9, 16].

Cette recommandation est fondée sur les données d'efficacité et de sécurité d'emploi de la primaquine à visée altruiste et ne comporte pas de dépistage de déficit en G6PD préalable à l'administration de la dose unique :

- efficacité liée à la réduction du nombre de gamétocytes circulants, permettant de diminuer le risque de transmission ;
- sécurité d'emploi satisfaisante en l'absence de déficit en G6PD ; pas de retentissement sur le taux d'hémoglobine et données variables selon le niveau de déficit, en cas de déficit en G6PD.

Cette recommandation de l'OMS est déjà appliquée par tous les pays limitrophes de la Guyane depuis de nombreuses années. L'agence régionale de santé (ARS) de Guyane a développé un plan de lutte contre le paludisme en Guyane pour 2015-2018 [3] ; ce plan recommande la prescription de primaquine monodose dès que la réglementation française le permettra.

## 3. L'état des connaissances sur l'intérêt et l'utilisation de la primaquine à visée altruiste.

Considérant la question de l'intérêt de l'administration systématique d'une dose unique de primaquine associée au traitement par ACT, sans obligation de dépistage préalable d'un déficit en G6PD [4, 7, 17] pour interrompre la transmission de *P. falciparum* en Guyane, le HCSP a retenu :

- Les arguments pour et contre, suivants :
  - Arguments pour :
    - l'efficacité de la primaquine 0,25 mg base/kg en une prise unique dans cette indication : action médicamenteuse démontrée par des essais de transmission aux anophèles vecteurs à partir de sang de sujets infectés traités par primaquine, synergique avec celle des ACT, et par des essais cliniques (réduction de 73% du portage de gamétocytes rapportée dans un essai randomisé mené chez 300 patients au Sénégal) [15] ;
    - l'absence d'effets indésirables graves rapportés, y compris chez les sujets déficitaires en G6PD, à la dose recommandée :
      - les publications les plus récentes sur les données de sécurité d'emploi de la primaquine utilisée à cette posologie et dans cette indication altruiste, comprenant des études randomisées, concluent à une tolérance clinique

satisfaisante en l'absence de déficit en G6PD, avec environ 10 % d'effets indésirables de grade 2<sup>1</sup>, une chute minimale (- 0,22 g/dL) du taux d'hémoglobine ; en cas de déficit en G6PD, sans notion sur la sévérité du déficit, la chute d'hémoglobine est significativement plus importante (notée entre - 0,63 et - 2,2 g/dL) mais n'atteint 25 % que dans 2 % à 6% des cas ; elle est rapidement réversible et ne justifie qu'exceptionnellement une transfusion sanguine [8, 10, 11, 13, 15] ;

- les résultats de trois autres études menées en Afrique de l'Ouest, incluant des patients porteurs de déficit en G6PD, sont en attente (soumis à publication) et devraient permettre de préciser les données de sécurité d'emploi dans cette population ;
  - o la recommandation de l'OMS, depuis 2015, de cette stratégie pour réduire la prévalence et l'incidence de la maladie dans l'objectif d'éliminer la maladie, et surtout pour limiter la transmission des parasites résistants aux dérivés de l'artémisinine dans les zones à risque pour leur développement, comme c'est le cas sur les sites d'orpaillage ;
  - o la faible prévalence et les caractéristiques du déficit en G6PD en Amérique du Sud, et par extrapolation en Guyane, laissant présager un faible risque d'anémie hémolytique, d'après les données de la littérature sur l'utilisation de la primaquine en traitement de 14 jours ou de doses répétées, *a fortiori* avec une monodose ;
  - o la synergie d'action avec l'adoption de cette recommandation par les pays voisins depuis plusieurs années ;
  - o la volonté des pays du plateau des Guyanes d'éliminer *P. falciparum* de la sous-région ;
  - o le faible nombre de cas concernés par l'espèce *P. falciparum* en Guyane en 2016 (76 cas) ;
  - o un bénéfice individuel ultérieur pour les personnes vivant en zone de transmission.
- Arguments contre :
- o l'absence de bénéfice individuel direct immédiat pour le patient ;
  - o la contre-indication de la primaquine chez les nourrissons âgés de moins de 1 an ou de moins de 10 kg, et chez les femmes enceintes ou allaitant un nourrisson de moins de 1 an ou de moins de 10 kg ;
  - o le fait que l'efficacité de la primaquine 0,25 mg base/kg en une prise unique à visée anti-transmission de *P. falciparum* n'est pas démontrée sur le terrain (incidence, prévalence).
- Les contraintes imposées par une telle stratégie :
- o la nécessité d'une information des patients ;
  - o l'obligation de s'assurer de la faisabilité de la prise en charge des exceptionnels effets indésirables (anémie hémolytique) ;
  - o la nécessité de mieux connaître et contrôler les foyers de l'intérieur de la Guyane avec une transmission intense.

---

<sup>1</sup> Effet indésirable de grade 2 : défini comme modéré selon l'échelle ANRS de cotation de la gravité des Evénements Indésirables chez l'adulte.

**Le Haut Conseil de la santé publique, dans le but d'élimination du paludisme à *P. falciparum* en Guyane, recommande que :**

- une dose unique de primaquine base soit prescrite à tous les patients atteints de paludisme non compliqué à *P. falciparum* confirmé, en association avec les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT) suivant les recommandations de l'OMS, sauf en cas de contre-indication dont un déficit en G6PD connu (cf. infra) :
  - à la posologie de 0,25 mg de primaquine base/kg (soit 15 mg chez un adulte de 60 kg), adaptée au poids chez l'enfant de plus d'un an ou de plus de 10 kg ;
  - en même temps que l'ACT ;
- un dépistage préalable d'anémie par mesure du taux de l'hémoglobine soit effectué le jour du diagnostic de l'infection à *P. falciparum*, partout où cela est actuellement réalisable ;
  - en cas de mise en évidence d'une anémie sévère (taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dL), la primaquine ne soit pas prescrite, l'existence d'un déficit en G6PD n'étant pas connue ;
  - la prescription de primaquine soit dans ce cas, si possible, différée de 10 jours à 15 jours après vérification et, si nécessaire, correction du taux d'hémoglobine ;
- en cas de déficit en G6PD connu documenté,
  - la primaquine ne soit pas prescrite le jour de l'accès palustre, en même temps que l'ACT ;
  - la prescription de la dose unique, qui peut être différée, soit discutée et validée avec un médecin référent (infectiologue) d'un centre hospitalier ;
- les patients soient informés de :
  - l'importance du suivi de l'accès palustre à J3, J7 et J28 ;
  - la survenue possible, même si exceptionnelle, d'une anémie hémolytique liée à la prise de primaquine, des symptômes d'anémie hémolytique (urines foncées) et de la conduite à tenir ;
- des rendez-vous spécifiques de consultation soient systématiquement proposés aux patients :
  - à J3, J7 et J28, pour la surveillance de l'efficacité et de l'absence d'effets indésirables du traitement de l'accès palustre ;
  - et en cas de symptômes d'anémie hémolytique ;
- les prescripteurs déclarent les effets indésirables observés au système de pharmacovigilance ;
- un suivi épidémiologique de la mise en œuvre de ces recommandations soit effectué en Guyane ;
- les sites d'orpaillage fassent l'objet de mesures spécifiques (campagnes d'information, distribution de moustiquaires imprégnées, campagnes de traitements systématiques répétés par ACT et primaquine à dose unique) à définir par les acteurs de soins locaux et les pays frontaliers, pour prendre en compte le risque de développement de résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques actuellement en usage dans le département. L'efficacité de ces mesures devra être évaluée sur l'incidence et la prévalence globale (paludisme) et spécifique (*P. falciparum*) de la maladie ainsi que sur des enquêtes spécifiques sur les sites d'orpaillage, avec ou sans mise en place de plan spécifique de contrôle de la maladie.

Le Haut Conseil de la santé publique rappelle que les médicaments myélosuppresseurs (chimiothérapie, colchicine, etc.) ou potentiellement responsables d'hémolyse (dapsone, quinolones, sulfamides, sulfaméthoxazole-triméthoprim, etc.) comportent un risque de toxicité additive (anémie) lorsqu'ils sont associés à la primaquine administrée à la dose de 15 à 30 mg/jour pendant 14 jours pour le traitement radical du paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale*.

Le Haut Conseil de la santé publique souhaite que soit défini dès que possible le cadre réglementaire de la mise à disposition du traitement altruiste contre le paludisme à *P. falciparum* par primaquine monodose.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.
--

***La Commission spécialisée Maladies infectieuses et maladies émergentes a tenu séance le 15 septembre 2017. 17 membres présents sur 18 membres qualifiés ont participé au vote. Aucun conflit d'intérêt soumis à déport. Le texte a été approuvé à l'unanimité des votants présents.***

## Références

- [1] Abay, S.M. Blocking malaria transmission to Anopheles mosquitoes using artemisinin derivatives and primaquine: a systematic review and meta-analysis. *Parasit Vectors*. (2013). 6(1):2 78. doi: 10.1186/1756-3305-6-278.
- [2] Ardillon V, Carvalho L, Prince C, Abboud P, Djossou F. Bilans 2013 et 2014 de la situation épidémiologique du paludisme en Guyane. *Guyane BVS* n° 1 Janvier 2015.
- [3] ARS Guyane. Plan de lutte contre le paludisme en Guyane – Contrôle du paludisme sur l'ensemble du territoire 2015-2018. 2015. Accessible sur (consulté le 15 septembre 2017) : <https://www.guyane.ars.sante.fr/system/files/2017-06/palu%20plan%202015-2018.pdf>
- [4] Bancone, G., et al. Single Low Dose Primaquine (0.25mg/kg) Does Not Cause Clinically Significant Haemolysis in G6PD Deficient Subjects. *PLoS One*, (2016). 11(3): e0151898. doi : 10.1371/journal.pone.0151898.
- [5] Douine, M. et al. Prevalence of Plasmodium spp. in illegal gold miners in French Guiana in 2015: a hidden but critical malaria reservoir. *Malar J*, (2016). 15: 315. doi: 10.1186/s12936-016-1367-6.
- [6] Graves, P.M., et al. Primaquine or other 8-aminoquinoline for reducing Plasmodium falciparum transmission. *Cochrane Database Syst Rev*. (2015). 2. doi: 10.1002/14651858.CD008152.pub4.
- [7] Howes RE, et al. G6PD deficiency prevalence and estimates of affected populations in malaria endemic countries: a geostatistical model-based map. *PLoS Med*. (2012). 9(11): e1001339. doi: 10.1371/journal.pmed.1001339.
- [8] Kheng S., et al. Tolerability and safety of weekly primaquine against relapse of *Plasmodium vivax* in Cambodians with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *BMC Med*. (2015) Aug 25;13: 203. doi: 10.1186/s12916-015-0441-1.
- [9] Kondrashin A, et al. Mass primaquine treatment to eliminate vivax malaria: lessons from the past. *Malar J*. (2014). 13: 51. doi: 10.1186/1475-2875-13-51. Review.
- [10] Mwaiswelo R. et al. Malaria J. Safety of a single low-dose of primaquine in addition to standard artemether-lumefantrine regimen for treatment of acute uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Tanzania. *Malar J*. (2016). 15: 316. doi: 10.1186/s12936-016-1341-3.
- [11] Okebe J. et al. The gametocytocidal efficacy of primaquine in malaria asymptomatic carriers treated with dihydroartemisinin-piperaquine in The Gambia (PRINOGAM): study protocol for a randomised controlled trial. *Biomed central Trials* (2015)16; 70. doi: 10.1186/s13063-015-0597-1.
- [12] Petit-Sinturel et al. Situation du paludisme en Guyane française en 2016. *CIRE Antilles Guyane. BVS* n° 2. (2016 juin-septembre); 6-10.
- [13] Poirot E. et al. Development of a Pharmacovigilance Safety Monitoring Tool for the Rollout of Single Low-Dose Primaquine and Artemether-Lumefantrine to Treat Plasmodium Falciparum Infections in Swaziland: A Pilot Study. *Malar J*. (2016) Jul 22; 15(1): 384. doi: 10.1186/s12936-016-1410-7.
- [14] Pommier de Santi, V., et al. Malaria Hyperendemicity and Risk for Artemisinin Resistance among Illegal Gold Miners, French Guiana. *Emerg Infect Dis*. (2016). 22(5): 903-6. doi: 10.3201/eid2205.151957.
- [15] Tine R, et al. Safety and Efficacy of Adding a Single Low Dose of Primaquine to the Treatment of Adult Patients With Plasmodium falciparum Malaria in Senegal, to Reduce Gametocyte Carriage: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. (2017). 65(4):535–43. doi: 10.1093/cid/cix355.
- [16] White NJ. Primaquine to prevent transmission of falciparum malaria. *Lancet Infect Dis*. (2013 Feb). 13(2): 175-181. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70198-6.
- [17] White NJ, Qiao LG, Qi G, Luzzatto L. Rationale for recommending a lower dose of primaquine as a Plasmodium falciparum gametocytocide in populations where G6PD deficiency is common. *Malar J*. (2012). 11: 418. doi: 10.1186/1475-2875-11-418.
- [18] WHO. Groupe d'experts. Policy brief on single-dose primaquine as a gametocytocide in Plasmodium falciparum malaria (Janvier 2015). Disponible sur (consulté le 15/09/2017) : [http://www.who.int/malaria/publications/atoz/who\\_htm\\_gmp\\_2015.1.pdf](http://www.who.int/malaria/publications/atoz/who_htm_gmp_2015.1.pdf)

Liste des membres du Groupe de travail ayant répondu à cette saisine

Vanessa ARDILLON, Santé publique France, Cire Antilles-Guyane

Elsa Boher, ANSM

Sébastien BRIOLANT, Institut de recherche biomédicale des armées

Johann CAILHOL, HCSP CS MIME

Félix DJOSSOU, Unité des Maladies Infectieuses et Tropicales, CH de Cayenne

Jacques ELION, INSERM, Institut national de la transfusion sanguine (INTS), Paris

Loïc EPELBOIN, Unité des Maladies Infectieuses et Tropicales, CH de Cayenne

Sandrine HOUZE, CNR du paludisme, pôle Zones non endémiques, laboratoire coordonnateur, APHP, Service de Parasitologie, CHU Bichat C Bernard

Sophie MATHERON, HCSP CS MIME, pilote du groupe de travail

Lise MUSSET, CNR du paludisme, pôle Zones endémiques, CC OMS pour la surveillance des résistances aux antipaludiques, Laboratoire de parasitologie, Institut Pasteur de la Guyane,

Christophe RAPP, HCSP CS MIME, co-pilote du groupe de travail

Caroline SEMAILLE, ANSM

Marc THELLIER, CNR du Paludisme, pôle Zones non-endémiques, laboratoire associé, AP-HP Service de Parasitologie-Mycologie, CHU Pitié-Salpêtrière

Secrétariat général du HCSP

Annette COLONNIER

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies infectieuses et maladies émergentes

Le 15 septembre 2017

**Haut Conseil de la santé publique**

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)