

AVIS

relatif aux modalités d'utilisation de la primaquine dans le traitement radical du paludisme à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* en France

18 mai 2018

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a reçu le 9 mai 2017 une saisine de la Direction générale de la santé (DGS) lui demandant d'actualiser le précédent avis du 17 octobre 2008 du HCSP relatif à l'élargissement des prescriptions de la primaquine dans le cadre du traitement du paludisme à *Plasmodium vivax* (*P. vivax*) et *Plasmodium ovale* (*P. ovale*).

En 2008, le HCSP avait recommandé, pour la France métropolitaine l'administration de primaquine, d'emblée, en une cure de 30 mg/j pendant 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 schizonticide érythrocytaire, quelle que soit l'origine géographique de la souche, et pour les départements et collectivités d'Outre-mer la généralisation de l'utilisation de la primaquine [1].

La primaquine est mise à disposition par autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative et son suivi est réalisé par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM).

En 2015, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [2] a actualisé ses recommandations pour le traitement du paludisme à *P. vivax* et *P. ovale* et préconise une posologie standard de 0,25 mg/kg/jour pendant 14 jours, pouvant être portée à 0,5 mg/kg/jour pour les souches à taux de reviviscence élevé.

Chez les sujets déficitaires en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD), l'OMS [3] recommande que la posologie de la primaquine soit adaptée au statut du patient en termes de déficit en G6PD et propose un algorithme de prescription en fonction du sexe et du niveau de déficit en G6PD.

Ces recommandations sont aussi reprises par le bureau régional de l'OMS pour la région Amérique (PAHO).

En Guyane, le Plan de lutte contre le paludisme 2015-2018, élaboré par l'Agence régionale de santé (ARS) de Guyane, préconise l'administration d'une cure radicale de primaquine à la posologie de 0,25 mg/kg/jour pendant 14 jours, utilisée dans de nombreux pays d'Amérique du Sud [4].

Afin d'harmoniser la prise en charge sur le territoire national, d'optimiser l'accès à la primaquine et de favoriser l'adhésion des professionnels de santé, il est demandé au HCSP d'émettre un nouvel avis et d'apporter une attention particulière aux points suivants :

- la posologie de primaquine recommandée pour le traitement du paludisme à *P. vivax* et *P. ovale* ;
- la limite d'âge pour le traitement des enfants dans cette indication ;

- la prise en charge des patients déficitaires en G6PD, et en particulier l'utilisation en France du schéma posologique à 0,75 mg/kg une fois par semaine pendant 8 semaines, en précisant les modalités de prescription et de suivi.

Le HCSP a pris en considération les éléments suivants :

1. La situation épidémiologique du paludisme à *P. vivax* et *P. ovale* en France

1-1 En France, hors Guyane et Mayotte (paludisme d'importation)

Depuis 2012, environ 3000 à 3500 cas de paludismes annuels (toutes espèces confondues) sont déclarés au Centre national de référence (CNR) paludisme. Parmi ces cas, environ 200 (entre 172 et 265) sont dus à *P. vivax* (30%) et à *P. ovale* (70%). Sachant que l'exhaustivité des déclarations au CNR est estimée à 50%, les accès palustres à *P. vivax* et *P. ovale* représentent donc 10 à 12% des cas de paludisme importés, et le nombre de cas estimé est d'environ 450 par an. La diminution du nombre de cas par rapport à la période 1996-2011 est probablement liée à la réduction des déploiements militaires en zones d'endémicité.

Les cas sont acquis principalement en Afrique centrale et occidentale pour ce qui concerne *P. ovale* (88%), en Amérique du sud (40%) et en Asie (20%) pour ce qui est de *P. vivax* (avec la réserve que les cas sont imputés, dans leur déclaration, au dernier pays visité). Les militaires représentent 45% des cas.

La répartition des cas selon l'âge, *P. ovale* et *P. vivax* confondus, montre que pour les années 2012 à 2016, les enfants de moins de 6 ans représentent moins de 4% des cas, ceux d'âge compris entre 6 et 14 ans 8% des cas environ, et que les patients de plus de 15 ans représentent 89% des cas, dont 23% de femmes en moyenne.

1-2 En Guyane

Au cours des 12 dernières années, l'incidence générale du paludisme a diminué en Guyane, passant de 22 ‰ en 2005 à 2,3 ‰ en 2017¹ (soit environ 5000 cas en 2005 et 600 cas en 2017). La nette diminution observée en 2010 s'est confirmée en 2011 puis s'est poursuivie jusqu'en 2016, avant une nouvelle hausse en 2017 en lien avec un foyer de transmission persistant et une recrudescence saisonnière plus marquée sur l'Oyapock [5].

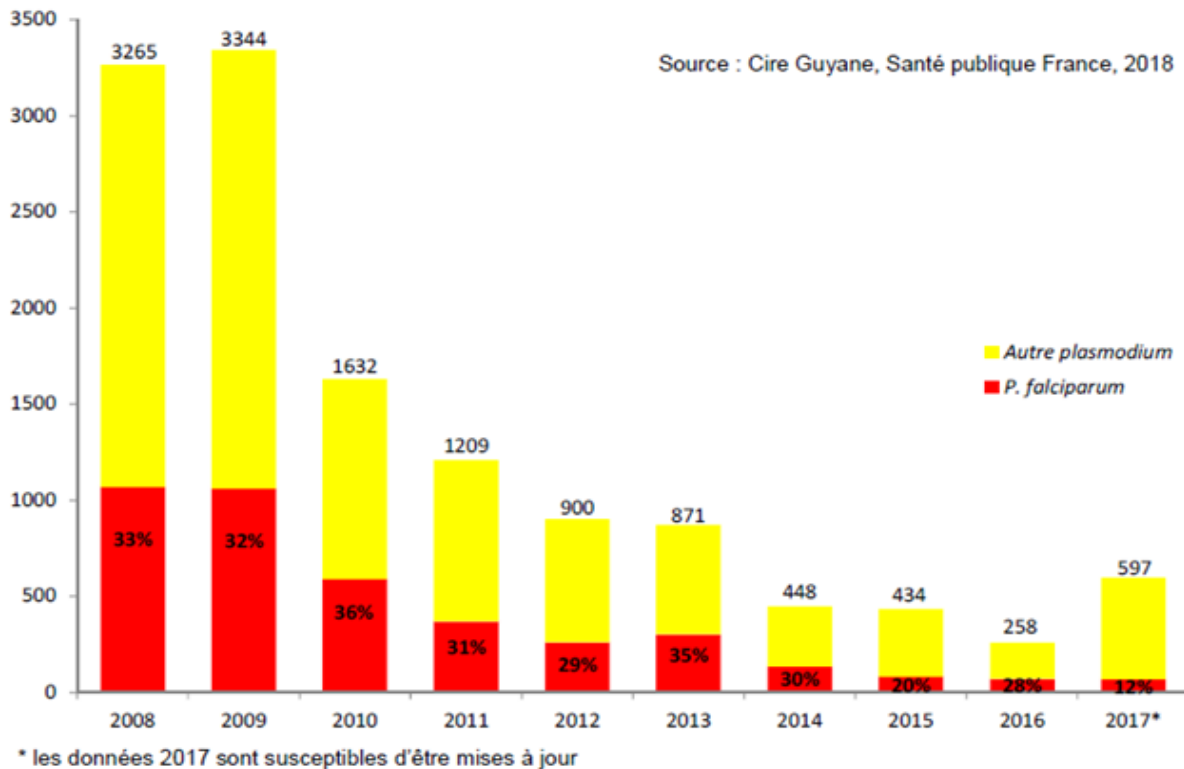
La proportion des accès à *P. falciparum* a diminué, de 46 % en 2005 à 33 % en 2008², puis a fluctué entre 20 % et 36 % des cas et représente 12% des cas en 2017 [5].

P. ovale et *P. knowlesi* ne circulant pas en Guyane et les accès dus à *P. malariae* étant maintenant très rares parmi les diagnostics effectués, on peut considérer que la grande majorité des cas de paludisme non *P. falciparum* est due à *P. vivax*, dont la proportion est en progression constante atteignant 72% en 2016 et 88% en 2017.

La figure 1 ci-dessous illustre à la fois la nette diminution de l'endémie palustre en Guyane sur la période considérée et la prépondérance de *P. vivax*, établie depuis 2005 mais qui s'est accentuée à partir de 2008.

¹ Les données 2017 sont susceptibles d'être mises à jour ultérieurement.

² La proportion d'accès palustres dus à *P. falciparum* est impossible à évaluer correctement pour la période de juillet à décembre 2007 puisque les espèces plasmodiales n'étaient pas différenciées. Donc la proportion de 19 % d'accès dus à *P. falciparum* est ininterprétable.



1-3 A Mayotte

À Mayotte, seuls 5 cas importés de paludisme à *P. vivax* et *P. ovale* ont été dénombrés parmi les 229 accès palustres déclarés entre 2012 et 2017 [6].

1-4 Typologie des souches plasmodiales de *P. vivax* (caractérisation des souches de *P. vivax* en termes de risque de reviviscence)

Les souches de *P. vivax* sont caractérisées, selon la définition OMS, sur leur taux de reviviscence, sur le délai entre l'accès de primo-invasion et la première rechute, l'intervalle entre les rechutes suivantes, et le nombre total de rechutes. Certaines souches de *P. vivax* sont caractérisées par un taux élevé de reviviscence ; les enfants infectés par ces souches ont souvent 4 à 6 rechutes espacées de 4 à 6 semaines après l'accès initial. Ces souches contribuent à la morbidité du paludisme à *P. vivax*, par l'anémie, le nombre d'hospitalisations et l'incapacité moyenne qu'ils entraînent, ainsi qu'à une augmentation de la transmission dans les zones où elles circulent. Cette caractérisation des souches plasmodiales doit être prise en considération pour ces raisons, et selon les derniers rapports de l'OMS, pour déterminer la posologie de primaquine pour le traitement radical des accès palustres à *P. vivax* (cf. infra) [7].

La répartition mondiale des souches en fonction du délai de première reviviscence en l'absence de traitement par primaquine montre que l'Amérique du sud est une zone où ce délai (48 à 65 jours) est plus court qu'en Afrique (66 à 107 jours), même s'il est plus long qu'en Asie et Océanie (41 à 47 jours). Des délais inférieurs à 1 mois sont même rapportés [7, 8]. En annexe 2, se trouvent des cartes montrant les délais de survenue d'un accès de reviviscence selon les zones géographiques.

Pour ce qui concerne la Guyane, l'analyse génétique des souches disponibles et circulantes montre un seul et même profil de souches impossible à distinguer entre elles, tout comme au Suriname et dans l'état de l'Amapá. C'est donc une même poche de transmission avec des parasites identiques dans ces trois pays (région Nord-est du Brésil uniquement) qui circulent.

- une étude menée à Camopi sur 689 accès palustres à *P. vivax* survenus chez des enfants conclut que le modèle observé pour les rechutes était compatible avec celui des souches à taux de reviviscence élevé (taux de rechute dans le mois suivant l'accès initial : 42% ; dans les 2 mois : 59% ; dans les 3 mois : 63% ; pas de rechute : 30%) [9] ;

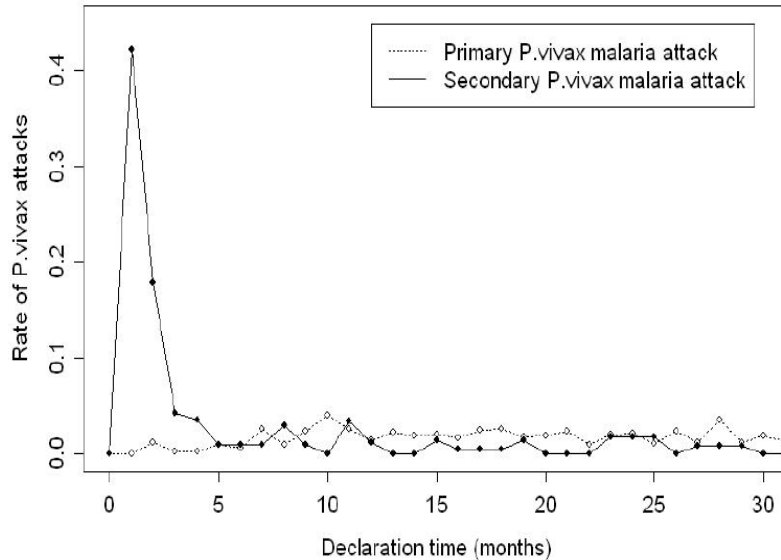


Figure 1
Monthly attack rates[§] since birth for the primary *P. vivax* malaria attacks and monthly attack rates[§] since the first attack for secondary *P. vivax* attacks. § Rate unit: attack/100 persons at risk/per month.

- les données de surveillance épidémiologique du paludisme du Service de Santé des Armées et l'investigation systématique des cas observés au retour de Guyane suggèrent des taux de reviviscence élevés (47% sur un contingent en 2017).

2. Bilan des ATU nominatives octroyées par l'ANSM entre le 01/01/2009 et le 31/12/2017

Depuis 2009, les ATU nominatives pour une spécialité fabriquée par les laboratoires Sanofi, la Primaquine® 15 mg (base), comprimé, ont été accordées par l'ANSM. Les prescriptions pour cette présentation plus adaptée à la posologie recommandée chez l'adulte ont remplacé petit à petit les prescriptions antérieures de Primaquine® 7,5 mg (base), comprimé. Cependant, d'après les données fournies par le laboratoire, des ATU nominatives de Primaquine® 7,5 mg (comprimés sécables et dispersibles) sont encore octroyées actuellement à l'enfant lorsque les comprimés à 15 mg (ni sécables ni dispersibles) ne sont pas adaptés à la posologie prescrite ou que l'enfant ne peut pas avaler les comprimés entiers.

Le nombre d'ATU nominatives de Primaquine® 15 mg octroyées par l'ANSM en France entre 2009 et 2017 est de 1715. Elles concernaient 552 traitements initiaux d'accès à *P. ovale*, dont 7 en Guyane, et 1163 cas de paludisme à *P. vivax*, dont 678 (58%) en Guyane. Le nombre d'ATU a augmenté, au total, de 74 à 386 par an (de 1 à 208 en Guyane) ; la part globale octroyée aux patients traités dans des hôpitaux d'instruction des armées est de 20% (cf. annexe 1, tableau 1).

Le nombre d'ATU nominatives de Primaquine® 7,5 mg octroyées est de 715, dont 544 en Guyane. Ce nombre a diminué de 286 en 2009 à 88 en 2017 (dont une diminution de 199 à 71 en Guyane); la part globale concernant la Guyane est de 76 % et celle concernant des patients traités dans des hôpitaux d'instruction des armées de de 10,5%. Seuls 52 cas de paludisme à *P. ovale* ont été traités par cette posologie (cf. annexe 1, tableau 2).

Au total, toutes posologies et espèces *P. vivax* ou *P. ovale* confondues, la part des ATU concernant des prescriptions faites en Guyane est de 50,6% (40% des ATU de primaquine 15 mg et 76% des ATU de primaquine 7,5 mg).

Globalement, la part pédiatrique des demandes d'ATU est faible : environ 10% des ATU concernent des patients de moins de 60kg.

Les difficultés d'accès à un dosage de l'activité enzymatique de l'enzyme G6PD limitent très largement l'utilisation de la Primaquine®, particulièrement en Guyane. Ainsi à Camopi, elle est prescrite dans environ 5% des accès palustres à *P. vivax* ; ce très faible taux de prescription, est de plus en diminution par rapport au taux de 7,5% observé il y a quelques années ; néanmoins on constate une progression des prescriptions en 2017 (Données des Centres délocalisés de soins et de prévention du Centre hospitalier Andrée Rosemon de Cayenne).

3. La situation spécifique des patients avec un déficit en G6PD

3-1 Les déficits en G6PD dans le monde

Les déficits en G6PD sont moins fréquents en Amérique du Sud que dans la plupart des régions du monde [3].

En Guyane

La distribution des variants de G6PD a été peu étudiée en Guyane et l'épidémiologie des déficits en G6PD est mal connue dans les pays limitrophes.

- L'activité enzymatique a été évaluée auprès de 1474 personnes vivant dans les quartiers de St Georges de l'Oyapock qui ont le plus fort taux d'attaque vis-à-vis du paludisme à *P. vivax* dans la commune et par extension en Guyane (L. Musset, communication personnelle). Parmi eux, 1,0% (IC₉₅ [0,5-1,5], n=15) présentaient une activité inférieure à 3U/g Hb, et 12,7% une activité intermédiaire comprise entre 3 et 8U/g Hb (IC₉₅ [11,0-12,7], n=187). Les déficients sévères étaient uniquement des femmes (Etude Palustop³).
- L'activité enzymatique de la G6PD a été évaluée chez 337 Amérindiens du Haut-Oyapock appartenant à deux ethnies différentes, les Wayampis et les Emerillons, en 1999. Aucun déficit en G6PD n'a été observé parmi la population testée, et aucune différence significative concernant l'activité de la G6PD n'a été mise en évidence entre les deux ethnies étudiées. Sur le plan moléculaire, les 48 individus testés ont tous présenté le variant G6PD B [10].
- Une étude menée en 2016 chez 80 individus Noirs-Marrons retrouvait une prévalence de déficit de 22,5%, majoritairement A et A - (10,9%), et 1 cas de variant Santamaria [11].
- D'après les recherches bibliographiques effectuées dans la thèse de P Dussart en 2001, plus de 10 000 Amérindiens, originaires de 79 tribus différentes réparties dans toute l'Amérique du Sud, ont été étudiés. Ces Amérindiens présentent le variant G6PD B. Un seul variant a été décrit en 1980, au cours d'une étude chez des Amérindiens d'origine Aymara, vivant au Chili. Cependant il n'a pas été caractérisé sur le plan moléculaire. D'autre part, au Suriname, quelques individus ont présenté le variant G6PD A, avec une fréquence relativement faible (1‰), témoignant d'un métissage avec les populations africaines [10].
- Une étude menée au Suriname en 2008 rapportait une prévalence de déficit sévère de 9,4%, concernant particulièrement des individus ayant des ascendants africains [12].

³ Etude Palustop : informations sur <https://www.researchgate.net/project/PALUSTOP-Malaria-elimination-in-French-Guiana-new-study-for-new-challenges>

- Dans un modèle géostatistique basé sur l'analyse de 1289 études menées dans des zones impaludées, la prévalence d'allèles mutés serait inférieure à 1% en Guyane comme au Suriname et de 3 à 7% au Brésil [13].

3-2 Dépistage et diagnostic des déficits en G6PD

La méthode de référence pour le dépistage et le diagnostic de déficit en G6PD est la méthode enzymatique par dosage quantitatif spectrophotométrique de l'activité enzymatique érythrocytaire. Les normes utilisées par les biologistes sont actuellement celles fournies par les fournisseurs de kits automatisés (10U/g d'hémoglobine - Hb) ; elles doivent être précisées dans les populations étudiées (selon les données de l'étude Palustop, de l'ordre de 11U/g Hb en Guyane).

Les techniques de biologie moléculaire peuvent être proposées afin de mieux caractériser le type de déficit en cause; elles permettent d'identifier la mutation en cause (génotypage) et sont actuellement indiquées dans tous les rares cas d'anémie hémolytique chronique (déficits de classe 1) où elles confirment le diagnostic. Elles peuvent être proposées à visée diagnostique dans les autres cas de déficit (accident d'hémolyse aigu correspondant aux classes 2 et 3) quand le dosage ne permet pas le diagnostic : chez un patient déficitaire ayant reçu une transfusion récente ou très réticulocytaire et chez certains sujets féminins pour préciser leur statut homozygote ou hétérozygote [14].

Un déficit dépisté au cours d'un accès palustre doit être confirmé à distance de l'accès, du fait de l'hémolyse liée au paludisme qui risque d'entraîner une sous-estimation du déficit, si le résultat ne peut être ramené à celui d'un autre paramètre non influencé par l'hémolyse (dosage de l'hexokinase ou de la pyruvate kinase) qui servira de contrôle interne de l'âge moyen des globules rouges étudiés).

Des méthodes de dosage semi-quantitatif sur sang capillaire sont en cours de développement en association avec un dosage de l'hémoglobine sur sang capillaire également. Ces tests ont leur utilité dans les populations éloignées des centres hospitaliers mais aucun d'entre eux, dont le seuil de détection est de 30% (3U/g d'Hb), n'a été évalué en zone endémique guyanaise et n'est à ce jour validé.

4. Primaquine

4.1 Généralités

La primaquine est un antipaludique de la classe des 8-aminoquinoléines, actif sur les schizontes hépatiques primaires, les hypnozoïtes (*P. vivax*, *P. ovale*), les gamétocytes et potentiellement sur les schizontes érythrocytaires. Sa biodisponibilité est bonne, et la demi-vie plasmatique courte de 4 à 9 heures. La primaquine est rapidement métabolisée dans le foie, en plusieurs métabolites actifs dont le principal est la carboxyprimaquine. Elle est également biotransformée dans le foie par la voie des cytochromes P450 (CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4). La découverte de polymorphismes génétiques inhibant l'activité de l'enzyme CYP2D6 et diminuant la concentration de primaquine est une cause possible d'échec de la cure radicale [15, 16].

La primaquine est le seul médicament à la fois schizonticide hépatique et hypnozoïticide (avec la tafenoquine qui, elle, n'est pas commercialisée).

La primaquine est utilisée depuis le début des années 1950 à grande échelle dans le traitement radical du paludisme à *P. vivax* et à *P. ovale*, en complément d'un traitement schizonticide érythrocytaire (par chloroquine ou artemisinin combination therapy (ACT)) suivant des modalités posologiques variables selon les pays, les souches plasmodiales et le statut en G6PD.

La principale restriction à son utilisation tient à la potentielle toxicité associée à son action hémolytique. En effet, les antipaludiques de la classe des 8-aminoquinoléines peuvent être à l'origine d'une anémie hémolytique aiguë (AHA), chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD, héréditaire et lié au chromosome X. Le risque de survenue d'une AHA et sa sévérité

potentielle sont dépendants de la posologie de primaquine utilisée, de la durée d'exposition, du niveau de déficit en G6PD et du type de variant (variant B particulièrement à risque).

La primaquine est contre-indiquée en cas de déficit sévère en G6PD, chez les porteurs de variant de type B, ou en cas de déficit en NADH méthémoglobine réductase. La primaquine traverse le placenta et peut être responsable d'une AHA chez un fœtus déficient en G6PD. De fait, elle est contre indiquée en cas de grossesse et au cours de l'allaitement jusqu'à ce que le statut G6PD de l'enfant soit connu. Faute de données, son utilisation est proscrite chez les enfants de moins de 6 mois [16].

Depuis 2008, en France métropolitaine [1], une cure radicale de primaquine est recommandée, d'emblée, à la dose de 30 mg/j chez l'adulte (0,5 mg/kg/j chez l'enfant sans dépasser 30 mg/j) pendant 14 jours dès un premier accès à *P. vivax* ou *P. ovale*, à la suite immédiate du traitement schizonticide érythrocytaire, quelle que soit l'origine de la souche. Cette recommandation a été mise en place en 2011 pour les ATU concernant les départements et collectivités d'outre-mer.

La délivrance de la molécule repose sur une ATU nominative dont la demande doit être formulée auprès de l'ANSM après élimination systématique d'un déficit en G6PD par un test quantitatif.

En 2015, l'OMS [2] a actualisé ses recommandations pour le traitement du paludisme à *P. vivax* et *P. ovale* et préconisé une posologie standard de 0,25mg/kg/j pendant 14 jours, pouvant être portée à 0,5 mg/kg/j pour les souches plasmodiales d'Asie et d'Océanie à risque le plus élevé d'accès de reviviscence. L'explication des reviviscences observées malgré une cure radicale de 0,25 mg/kg/j pendant 14 jours n'est pas univoque : il peut s'agir d'une diminution de la sensibilité des souches à la primaquine, qui ne peut être documentée *in vitro* (du fait de l'impossibilité de cultiver *P. vivax*, et de tester la sensibilité des hypnozoïtes), et n'est étudiée sur modèle animal que par quelques équipes ; de la durée de la cure (l'efficacité diminuant dès lors que la dose totale est répartie sur 7 jours) ; de polymorphismes génétiques inhibant l'activité de l'enzyme CYP2D6 et diminuant la concentration de primaquine ; de la dose par kg et de l'âge du patient.

Chez les sujets déficients en G6PD, l'OMS [3] recommande que la posologie de la primaquine soit adaptée au statut du patient en termes d'activité G6PD et propose un algorithme de prescription en fonction du sexe et du niveau de déficit en G6PD du patient.

En Guyane, le Plan de lutte contre le paludisme 2015-2018, élaboré par l'Agence régionale de santé (ARS) de Guyane, préconise la réalisation d'une cure radicale de primaquine à la posologie de 0,25 mg/kg/j pendant 14 jours, utilisée dans de nombreux pays d'Amérique du Sud [4].

La méconnaissance de la molécule, les craintes liées à sa toxicité potentielle, le défaut d'accès aux tests de dépistage du déficit en G6PD et les modalités de délivrance (ATU) expliquent la sous-utilisation de la primaquine.

4-2 Données d'efficacité de la cure radicale de primaquine

4.2.1 Rappels méthodologiques

De nombreux schémas thérapeutiques de cure radicale ont été successivement recommandés et utilisés depuis 60 ans.

L'efficacité de la cure radicale de primaquine dans le paludisme à *P. vivax* est difficile à évaluer en raison de nombreux facteurs confondants : typologie de la souche plasmodiale, molécule schizonticide utilisée, niveau d'observance, difficultés de distinguer un accès de reviviscence d'une rechute (échec du traitement schizonticide) ou d'une réinfection en zone endémique, présence d'un polymorphisme génétique (CYP2D6), absence de standardisation d'un seuil de concentration de primaquine qualifiant l'échec thérapeutique. Afin de limiter ces biais, l'évaluation de l'efficacité de la primaquine devrait porter sur des populations de patients ayant un paludisme d'importation dans des zones non endémiques pour le paludisme ou prendre en compte tous ces facteurs confondants [17].

En dépit de l'absence d'études méthodologiques de niveau de preuve élevé, l'efficacité globale de la primaquine est satisfaisante et toujours supérieure au placebo.

Les données concernant l'efficacité de la cure radicale de primaquine dans le paludisme à *P. ovale* sont très pauvres.

Ces dernières années, de nombreux travaux ont suggéré l'intérêt de l'adaptation de la dose de primaquine au poids des sujets, la **dose totale administrée** étant plus importante que la dose journalière administrée ou la durée totale de la cure (5, 7 ou 14 jours) [16, 18, 19].

4.2.2 Efficacité en zone endémique

En population générale (absence de déficit en G6PD), la revue de la littérature suggère que la posologie de 0,5 mg/kg/j pendant 14 jours est plus efficace que celle de 0,25 mg/kg/j pendant 14 jours. En effet, de nombreuses études ont montré une efficacité supérieure à 0,5 mg/kg/j pour les souches de *P. vivax* d'Asie du Sud Est et d'Océanie à taux de reviviscence élevé. De nombreux échecs du schéma à 0,25 mg/kg/j pendant 14 jours ont également été décrits pour des souches de *P. vivax* dites tempérées (à faible taux de reviviscence). Cependant, à ce jour, aucune étude comparative entre les deux schémas thérapeutiques n'a été réalisée en zone d'endémie [16, 18, 19, 20, 21, 22].

Quelques études ont porté sur l'efficacité et la tolérance de schémas thérapeutiques plus courts (5 ou 7 jours) susceptibles d'améliorer l'observance. Par comparaison au schéma de 14 jours recommandé par l'OMS, le taux de succès était significativement inférieur [23].

Chez les sujets déficients en G6PD, le schéma hebdomadaire, mieux toléré, s'avère plus efficace que la chloroquine seule (95% vs 69%). [24].

En Guyane, une étude rétrospective, non randomisée de 2007 à 2016 sur 544 patients montre un taux de succès comparable (88 et 91% respectivement) des schémas thérapeutiques à posologie journalière de 15 mg/j (dose totale 210 mg) et 30 mg/j (dose totale 420 mg) [25].

4.2.3 Efficacité chez les voyageurs

Peu de données sont disponibles sur l'efficacité des différents schémas posologiques utilisés chez les voyageurs et aucune étude randomisée comparant différents schémas thérapeutiques n'a été conduite à ce jour.

Dans le paludisme d'importation à *P. vivax*, l'efficacité de la cure radicale de primaquine varie de 70 à 96% selon les études et les schémas posologiques utilisés [26, 27, 28, 29].

De rares échecs d'une cure radicale de primaquine à 15 mg/jour pendant 14 jours ont été rapportés pour des souches de *P. ovale* [30].

Concernant les infections à *P. vivax* contractées en Guyane, une étude prospective non randomisée réalisée d'octobre 2008 à décembre 2011 chez 79 patients, retrouvait un taux d'efficacité de 96% de la cure radicale de primaquine à 30 mg/j pendant 14 jours. [28].

4-3 Données de tolérance de la cure radicale de primaquine

4-3-1 En population générale :

Chez l'adulte non déficient en G6PD, la tolérance de la primaquine est excellente [3, 18, 31].

Chez les enfants de 1 à 10 ans, une étude conduite en Papouasie Nouvelle Guinée à la posologie de 0,5 mg/kg/j pendant 14 jours suggère un profil de tolérance clinique superposable [32].

Les effets indésirables bénins les plus fréquemment signalés sont :

- des troubles digestifs (anorexie, vomissements) diminués par la prise du médicament lors des repas ;
- des céphalées, des malaises, des vertiges ; un exanthème cutané ;
- une méthémoglobinémie dose-dépendante asymptomatique [16, 33].

Les effets indésirables graves sont exceptionnels : au total 14 décès, ont été rapportés dans le monde. Il s'agissait majoritairement de sujets déficitaires en G6PD chez lesquels des doses multiples avaient été administrées [33].

Les données de tolérance basées sur la déclaration spontanée des médecins prescripteurs dans le cadre des ATU nominatives n'a donné lieu à aucun signal particulier ; il en est de même pour l'utilisation de la primaquine en cure radicale par le Service de santé de Armées chez les militaires infectés majoritairement par des souches de *P. vivax* acquises en Guyane.

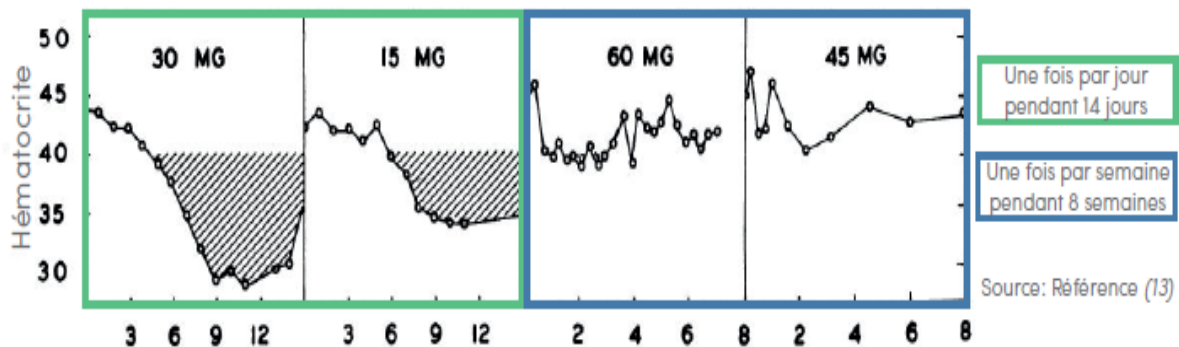
4-3-2 Chez les patients présentant un déficit en G6PD

La survenue d'une AHA est rare et potentiellement grave. Le risque individuel, dépend de la dose de primaquine utilisée, de la durée d'exposition, du niveau de déficit en G6PD et du type de variant. Les hémolyses sévères sont plus fréquentes chez les individus porteurs de variant Méditerranéen (variant B), mais il existe une grande variabilité individuelle au sein d'une même classe de variant chez les individus déficitaires en G6PD.

Dans la cure radicale de primaquine, de nombreuses études confirment que les doses hebdomadaires (0,75 mg/kg), qui permettent la reconstitution de la G6PD, sont mieux tolérées que les doses quotidiennes. L'hémolyse est spontanément résolutive à l'arrêt du traitement sauf en cas de variant méditerranéen [34].

Figure 3 - Source : OMS 2017 [35].

Réponse hémolytique de la même personne après l'administration quotidienne et hebdomadaire de primaquine



5. Les recommandations internationales

5-1 Recommandations de l'OMS

5-1-1 En population générale

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (2015), la posologie de primaquine recommandée en cure radicale en population générale est de 0,25 mg/kg/j à 0,5 mg/kg/j pendant 14 jours :

La posologie varie selon la typologie de la souche [35] :

Calcul de la dose de primaquine en fonction du poids corporel

POIDS CORPOREL DU PATIENT (KG)	DOSE RECOMMANDÉE: 0.25 MG BASE / KG (SOUCHES DE <i>P. VIVAX</i> TEMPÉRÉES)	DOSE RECOMMANDÉE: 0.5 MG BASE / KG (SOUCHES TROPICALES DE <i>P. VIVAX</i> AVEC RECHUTES FRÉQUENTES PRÉVALENTES EN ASIE ORIENTALE ET EN OCÉANIE)	DOSE RECOMMANDÉE: 0.75 MG BASE / KG
	INTERVALLE POSOLOGIQUE: PRIMAQUINE UNE FOIS PAR JOUR PENDANT 14 JOURS (MG BASE)		INTERVALLE POSOLOGIQUE: PRIMAQUINE UNE FOIS PAR SEMAINE PENDANT 8 SEMAINES (MG BASE)
10 – < 25	3.75	7.5	7.5 - 15.0
25 – < 50	7.5	15.0	30.0
50 – 100	15.0	30.0	45.0

5-1-2 Chez les personnes déficientes en G6PD

Selon l'OMS (2015), la **posologie de primaquine recommandée en cure radicale** chez les patients avec un déficit en G6PD varie en fonction de la sévérité du déficit et du sexe :

- Activité G6PD inférieure à 30% :
 - o Hommes et femmes : schéma hebdomadaire de 0,75 mg/kg/semaine pendant 8 semaines sous réserve de supervision médicale étroite, avec un accès facile à un établissement de soins disposant de services de transfusion sanguine et de conseils à l'intention des patients.
- Activité G6PD supérieure à 30% :
 - o Hommes : schéma classique 0,25-0,5 mg/kg/j pendant 14 jours,
 - o Femmes :
 - En l'absence de test quantitatif, impossibilité de différencier un statut normal (activité supérieure à 80%) et un statut intermédiaire (entre 30 et 80%) à risque d'hémolyse : les considérer comme présentant potentiellement une activité intermédiaire ; schéma sur 14 jours avec conseils pour reconnaître les symptômes d'AHA et de stopper la primaquine et de consulter au cas ils apparaîtraient,
 - Avec un résultat quantitatif :
 - activité normale (supérieure à 80%) : schéma classique de 0,25-0,5 mg/kg/j pendant 14 jours,
 - activité intermédiaire (entre 30 et 80%) : schéma classique de 0,25-0,5 mg/kg/j pendant 14 jours, avec information et conseils aux patientes⁴.
- Pas de contre-indication mentionnée, sauf pour les variants sévères.

⁴ Liste de contrôle pour les conseils aux patients (OMS 2017) : Expliquer les bénéfices de la prise de primaquine ; Demander au patient ses antécédents médicaux en matière d'hémolyse ; Informer le patient du risque d'anémie hémolytique aiguë lors de la prise de primaquine ; Donner l'instruction au patient de surveiller la couleur de ses urines ; Donner l'instruction au patient d'interrompre la prise de primaquine si ses urines deviennent sombres ; Indiquer au patient où demander un avis médical si ses urines deviennent sombres (l'hôpital disposant d'un service de transfusion sanguine le plus proche).

5-2 Recommandations en Amérique du Sud

Les recommandations dans les pays d'Amérique du Sud suivent celles de l'OMS émises en 2015 [35]. Cependant, quelques pays recommandent une durée de traitement plus court, 7 jours au lieu de 14 jours avec une posologie journalière de 0,5mg/kg/j, pour limiter l'impact des mauvaises observances.

Le tableau ci-dessous, adapté de Recht et coll [36], récapitule l'utilisation de la primaquine en traitement radical contre *P. vivax* dans les pays d'Amérique Latine.

	Posologie (mg/kg/j)	Durée (jours)	Note
Brésil	0.5	7	Les recommandations à venir incluront une recommandation pour les tests du déficit en G6PD, lors du diagnostic de <i>P. vivax</i> , avant le traitement par primaquine ; les déficits en G6PD seront à traiter avec la primaquine à 0,75 mg/kg/semaine pendant 8 semaines
Colombie, Venezuela, Guatemala, Haïti, Honduras, Guyana, Salvador, Paraguay, Argentine, République Dominicaine	0.25	14	
Pérou, Bolivie, Panama, Nicaragua, Equateur, Mexique	0.5	7	
Suriname	0.25	14	Il est envisagé d'augmenter la posologie à 0,5 mg/kg/j pendant 14 jours
Belize, Costa Rica	0.25 0.5	14 7	Les 2 schémas sont possibles

5-3 Principales recommandations internationales dans le paludisme d'importation

- Recommandations américaines [37]

Selon le CDC, la posologie de primaquine recommandée en cure radicale en population générale est de 0,5 mg/kg/j pendant 14 jours quelle que soit la souche plasmodiale.

- Recommandations anglaises (2016) [38]

Les anglais distinguent deux situations selon l'espèce plasmodiale identifiée :

- *P. ovale* : 0,25 mg/kg/j de primaquine (enfant) ou 15mg/j chez les adultes
- *P. vivax* : 0,5 mg/kg/j (enfant) ou 30 mg/j chez les adultes.

- Recommandations européennes (2012) [39]

Dans un travail collaboratif sur la prise en charge du paludisme d'importation en Europe, publié en 2012, les experts proposent l'utilisation du schéma du CDC ou des recommandations du Royaume-Uni à la discrétion des praticiens.

Le Haut Conseil de la santé publique recommande :

- qu'un test de dépistage quantitatif du G6PD soit systématiquement réalisé en laboratoire avant la prescription de primaquine pour le traitement radical des infections à *P. vivax* et *P. ovale* (en métropole, à Mayotte et en Guyane),
 - o en même temps que la recherche d'un déficit en pyruvate kinase (ou en hexokinase) si le test est réalisé au moment de l'accès palustre,
 - o ou à distance de l'accès,
afin de s'affranchir du risque d'erreur lié à l'hémolyse ;
- qu'en l'absence de déficit en G6PD, un traitement radical par primaquine soit prescrit d'emblée pour un premier accès à *P. vivax* ou *P. ovale*, à la suite du traitement par chloroquine ou ACT, chez l'adulte et chez l'enfant âgé de plus de 6 mois,
 - o à la posologie de 0,5 mg/kg/j (soit 30 mg/jour pour un adulte de 50 à 100 kg) pendant 14 jours, en métropole, à Mayotte et en Guyane, sachant que :
 - 40% des cas de paludisme d'importation à *P. vivax* sont rattachés à une exposition en Amérique du Sud et 20% à une exposition en Asie,
 - les données récentes disponibles sur les souches de *P. vivax* observées en Guyane confirment la circulation de souches associées à un taux de reviviscence élevé ;
 - o en conseillant une prise du traitement au cours d'un repas ;
 - o sans dépasser 30 mg/j ;
 - o en l'absence de grossesse ou d'allaitement ;
 - o après dépistage préalable systématique d'anémie par mesure du taux de l'hémoglobine, et qu'en cas de mise en évidence d'une anémie sévère (taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dL) la prescription de primaquine soit :
 - si c'est possible, différée de 10 à 15 jours après vérification, et si besoin correction du taux d'hémoglobine,
 - non prescrite si le contrôle du taux d'hémoglobine n'est pas réalisable dans ce délai ;
 - o avec la planification d'une surveillance médicale de l'évolution de l'accès palustre et de la tolérance de la primaquine ;
- qu'en cas de déficit en G6PD, le traitement radical par primaquine :
 - o soit **prescrit à la posologie de 0,75 mg/kg/semaine pendant 8 semaines** (soit 45 mg 1 fois par semaine pour un adulte entre 50 et 100 kg), en cas d'activité inférieure à 30%, uniquement s'il existe une possibilité de suivi rapproché du patient ainsi que de transfusion rapide en cas d' AHA, et avec information systématique sur les symptômes d'AHA et la nécessité d'interrompre le traitement s'ils apparaissent ;
 - o soit contre-indiqué, quelle que soit la posologie en cas de variant B connu ;
 - o soit prescrit, chez les femmes hétérozygotes ayant une activité intermédiaire (entre 30 et 80%), exposant à un risque d'anémie hémolytique modéré,
 - en première intention, à la posologie de 0,75mg/kg/semaine pendant 8 semaines, uniquement s'il existe une possibilité de suivi rapproché ainsi que de transfusion rapide en cas d'AHA,

- à la posologie de 0,25 mg/kg/j pendant 14 jours en cas de problème de faisabilité de ce schéma hebdomadaire, après information de la patiente et mise en place d'une surveillance rapprochée.
- que la contre-indication de tout traitement par primaquine en cas de grossesse ou d'allaitement, et d'âge inférieur à 6 mois soit respectée.

Le Haut Conseil de la santé publique préconise :

- la réalisation de travaux de recherche permettant une meilleure caractérisation de la typologie des souches plasmodiales de *P. vivax* observées en Guyane ;
- la réalisation d'études randomisées évaluant l'efficacité et la tolérance d'une cure radicale par primaquine 0.25 mg/kg pendant 14 jours en comparaison au schéma ci-dessus recommandé ;
- la réalisation d'études de prévalence des déficits en G6PD dans les différentes populations représentées en Guyane ;
- le développement et la validation de tests rapides de dépistage des déficits en G6PD, dont la mise à disposition justifiera une actualisation du présent avis.

Le Haut Conseil de la santé publique souligne :

- l'intérêt individuel, notamment en zone d'endémie, de connaître le statut en termes de déficit en G6PD, et de caractériser les déficits en G6PD par génotypage en particulier chez les patients pris en charge pour une infection à *P. vivax* ;
- La nécessité d'informer les patients du risque potentiel d'anémie hémolytique et de la nécessité d'interrompre le traitement par primaquine en cas d'effets indésirables sévères (symptômes d'anémie, urines noires) ;
- La nécessité de former les professionnels de santé à la gestion ainsi qu'à la déclaration des effets indésirables de la primaquine (anémie hémolytique).

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 0,25 à 0,5 mg/kg/j pendant 14 jours pour le traitement radical du paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale*.

Le Haut Conseil de la santé publique souhaite que le cadre réglementaire de la mise à disposition du traitement par primaquine contre le paludisme évolue rapidement vers une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte, puis une autorisation de mise sur le marché (AMM).

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 18 mai 2018. 14 membres étaient présents sur 18 membres qualifiés. 1 conflit d'intérêt soumis à déport. 13 membres ont voté pour.

Références

- [1] Haut Conseil de la santé publique. 2008. 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.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=48>, dernière accession le 14/01/2015.
- [2] WHO. Guidelines for the Treatment of Malaria. 3rd Edition. 2015. Geneva: World Health Organization.
- [3] WHO. Testing for G6PD deficiency for safe use of primaquine in radical cure of *P vivax* and *P ovale* malaria. Policy Brief. Geneva: World Health Organization, 2016
- [4] 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>
- [5] Cire Guyane. Situation épidémiologique du paludisme en Guyane. Bulletin épidémiologique de novembre 2017 à janvier 2018. Le point épidémiologique n° 1/2018.
- [6] HCSP. Avis du 13 mars 2018 relatif à l'utilisation de la primaquine à visée altruiste contre *Plasmodium falciparum* à Mayotte. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=650>
- [7] WHO. Control and elimination of *Plasmodium vivax* malaria: a technical brief. 2015. Geneva: World Health Organization.
- [8] Battle KE et al. Geographical variation in *Plasmodium vivax* relapse. Malaria journal. 2014; 13(1): 144. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-144>
- [9] Hanf M et al. Determination of the *Plasmodium vivax* relapse pattern in Camopi, French Guiana. Malar J. 2009 Dec 4; 8: 278. doi: 10.1186/1475-2875-8-278.
- [10] Dussart P. Evaluation de l'activité de la glucose-6-phosphate-déshydrogénase chez les Amérindiens du Haut Oyapock en Guyane française : intérêt en thérapeutique et en chimioprophylaxie antipaludique. 2001. Thèse de pharmacie, Chatenay-Malabry.
- [11] Petit F et al. Sub-saharan red cell antigen phenotypes and glucose-6-phosphate-deshydrogenase deficiency variants in French Guiana. Malar J. 2016; 15: 310. doi: [10.1186/s12936-016-1365-8](https://doi.org/10.1186/s12936-016-1365-8).
- [12] Vreden SGS. Rapid Assessment of Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in males at risk for malaria in Suriname. Paramaribo: The Amazon Malaria Initiative, USAID, Foundation for scientific research Suriname, 2008: 1-7.
- [13] Howes RE et al. Spatial distribution of *G6PD* deficiency variants across *malaria*-endemic regions. Malar J. 2013 Nov 15; 12: 418. doi: 10.1186/1475-2875-12-418.
- [14] Haute Autorité de santé. PNDS. Déficit en G6PD ou favisme. Argumentaire. 2017. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2800207/fr/deficit-en-g6pd-glucose-6-phosphate-deshydrogenase-ou-favisme
- [15] Bennett JW, Pybus BS, Yadava A et al. Primaquine failure and cytochrome P-450 2D6 in *Plasmodium vivax* malaria. N Engl J Med. 2013; 369: 1381–1382. doi: 10.1056/NEJMc1301936
- [16] WHO. Safety of 8-aminoquinoline antimalarial medicines. 2014. Geneva: World Health Organization.

- [17] Townell N et al. Relapse of imported *Plasmodium vivax malaria* is related to primaquine dose: a retrospective study. 2012 Jun 22; 11: 214. doi: 10.1186/1475-2875-11-214.
- [18] Baird KJ et al. Diagnosis and Treatment of *Plasmodium vivax* Malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2016 Dec 28; 95(6 Suppl): 35-51. doi: 10.4269/ajtmh.16-0171
- [19] Hill DR et al. Primaquine: report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. [Am J Trop Med Hyg.](#) 2006 Sep; 75(3): 402-15.
- [20] Galappaththy GN, Tharyan P, Kirubakaran R. Primaquine for preventing relapse in people with *Plasmodium vivax* malaria treated with chloroquine. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (10): CD004389.
- [21] Rajgor DD et al. Efficacy of standard dose of primaquine (PQ) as antirelapse for *P. vivax*. [Malar Res Treat.](#) 2014; 2014: 347018. doi: [10.1155/2014/347018](#)
- [22] Sutanto I et al. Randomized, open-label trial of primaquine against *vivax* malaria relapse in Indonesia. [Antimicrob Agents Chemother.](#) 2013 Mar; 57(3): 1128-35. doi: 10.1128/AAC.01879-12.
- [23] Mac Donald-Ottevanger MS, AdhinMR, JitanJK, Bretas G, Vreden SG. Primaquine double dose for 7 days is inferior to single-dose treatment for 14 days in preventing *Plasmodium vivax* recurrent episodes in Suriname. *Infect Drug Resist.* 2017 Dec 20; 11:3-8. doi: 10.2147/IDR.S135897
- [24] Leslie T et al. A Randomised Trial of an Eight-Week, Once Weekly Primaquine Regimen to Prevent Relapse of *Plasmodium vivax* in Northwest Frontier Province, Pakistan. *PLoS ONE.* 2008; 3(8): e2861. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002861>
- [25] Valdes A et al. Primaquine 30mg/j versus 15mg/j pendant 14 jours pour la prévention des reviviscences de *Plasmodium vivax* de l'adulte dans une région d'Amérique : où en sommes-nous ? *Med Mal Infect* 2017, Vol 48, N° HS
- [26] Jelinek T et al. Long-term efficacy of primaquine in the treatment of *vivax* malaria in nonimmune travelers. [Am J Trop Med Hyg.](#) 1995 Apr; 52(4): 322-4.
- [27] Faucher JF et al. Primaquine for radical cure of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium ovale* malaria: an observational survey (2008-2010). *J Travel Med.* 2013 Mar-Apr ; 20(2): 134-136. doi: 10.1111/jtm.12009.
- [28] Rapp C., Chauvin V., Oliver M., Ficko C., Mechai F., Imbert P., Simon F. Efficacité et tolérance de la cure radicale de primaquine dans les accès de reviviscence à *Plasmodium vivax* de l'adulte. *Med Mal Infect* 2009, Vol 39- N° HS - p4
- [29] Rapp C. Ficko C, Ngo S, Cardon D, Andriamanantena D, Flateau C et al. Efficacité et tolérance de la cure radicale de primaquine à 420 mg dans les accès de paludisme d'importation de l'adulte en France. *Med Mal infect* 2013, Vol 43 - N° 4HS - p3
- [30] Bottieau E, Van Gompel A, Peetermans WE. Failure of primaquine therapy for the treatment of *Plasmodium ovale* malaria. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1544-1545.
- [31] Chu CS et White NJ. Management of relapsing *Plasmodium vivax* malaria. Expert review of anti-infective therapy. 2016; 14: 10, 885-900. <https://doi.org/10.1080/14787210.2016.1220304>
- [32] Betuela et al. Tolerability and safety of primaquine in Papua New Guinean children 1 to 10 years of age. [Antimicrob Agents Chemother.](#) 2012 Apr; 56(4): 2146-9. doi: 10.1128/AAC.05566-11.
- [33] Ashley EA et al. Primaquine: the risks and the benefits. *Malar J.* 2014 Nov 3; 13: 418. doi: 10.1186/1475-2875-13-418.
- [34] Alving AS et al. Mitigation of the haemolytic effect of primaquine and enhancement of its action against exoerythrocytic forms of the Chesson strain of *Plasmodium vivax* by

- intermittent regimens of drug administration: a preliminary report. Bull World Health Organ. 1960; 22:621–631.
- [35] OMS. Dépistage du déficit en G6PD pour le traitement radical du paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale*. Note orientation. Organisation mondiale de la santé ; 2017. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [36] Recht J, Ashley EA et White NJ. Use of primaquine and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency testing: Divergent policies and practices in malaria endemic countries. PLoS Negl Trop Dis. 2018 Apr 19; 12(4): e0006230. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006230>
- [37] Center for disease control and prevention. Yellow book 2018 : Health Information for International Travel. Chapter 3 - Malaria. Editor in chief Brunette GW.Oxford University press. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/malaria#3-10-prim>
- [38] Lalloo DG et al.; PHE Advisory Committee on Malaria Prevention in UK Travellers. UK malaria treatment guidelines 2016. *J Infect*. 2016; 72(6): 635-649. doi: 10.1016/j.jinf.2016.02.001.
- [39] Askling HH et al.; ESCMID study group on clinical parasitology. Management of imported malaria in Europe. *Malar J*. 2012 Sep 17; 11: 328. doi: 10.1186/1475-2875-11-328

Annexe 1. Bilan des ATU nominatives accordées par l'ANSM**Tableau 1** - Bilan des ATU nominatives de Primaquine® 15 mg, comprimé, accordées par l'ANSM entre 1er janvier 2009 et le 31 décembre 2017 en France (indication : accès palustre).

Accès palustre à	<i>P. ovale</i>		<i>P. vivax</i>		Total	
	Ensemble du territoire français	Guyane°	Ensemble du territoire français	Guyane°	Ensemble du territoire français	Guyane°
	2009	10	0	64	1	74
2010	25	0	173	2	198	2
2011	52	0	198	62	250	62
2012	45	0	181	114	226	114
2013	69	2	145	77	214	79
2014	106	2	111	53	217	55
2015	131	1	151	97	282	98
2016	115	1	139	65	254	66
2017	125	1	261	207	386	208
Total	552	7	1163	678	1715*	685

* dont 20% ont été octroyées pour des patients traités dans des hôpitaux d'instruction des armées.

° Incluant les prescriptions en provenance du CH de Cayenne, CH de l'Ouest Guyanais, Centre Médico-Chirurgical de Kourou.

Tableau 2 - Bilan global des ATU nominatives de Primaquine® 7,5 mg, comprimé, accordées par l'ANSM entre 1er janvier 2009 et le 31 décembre 2017 en France (indication : accès palustre).

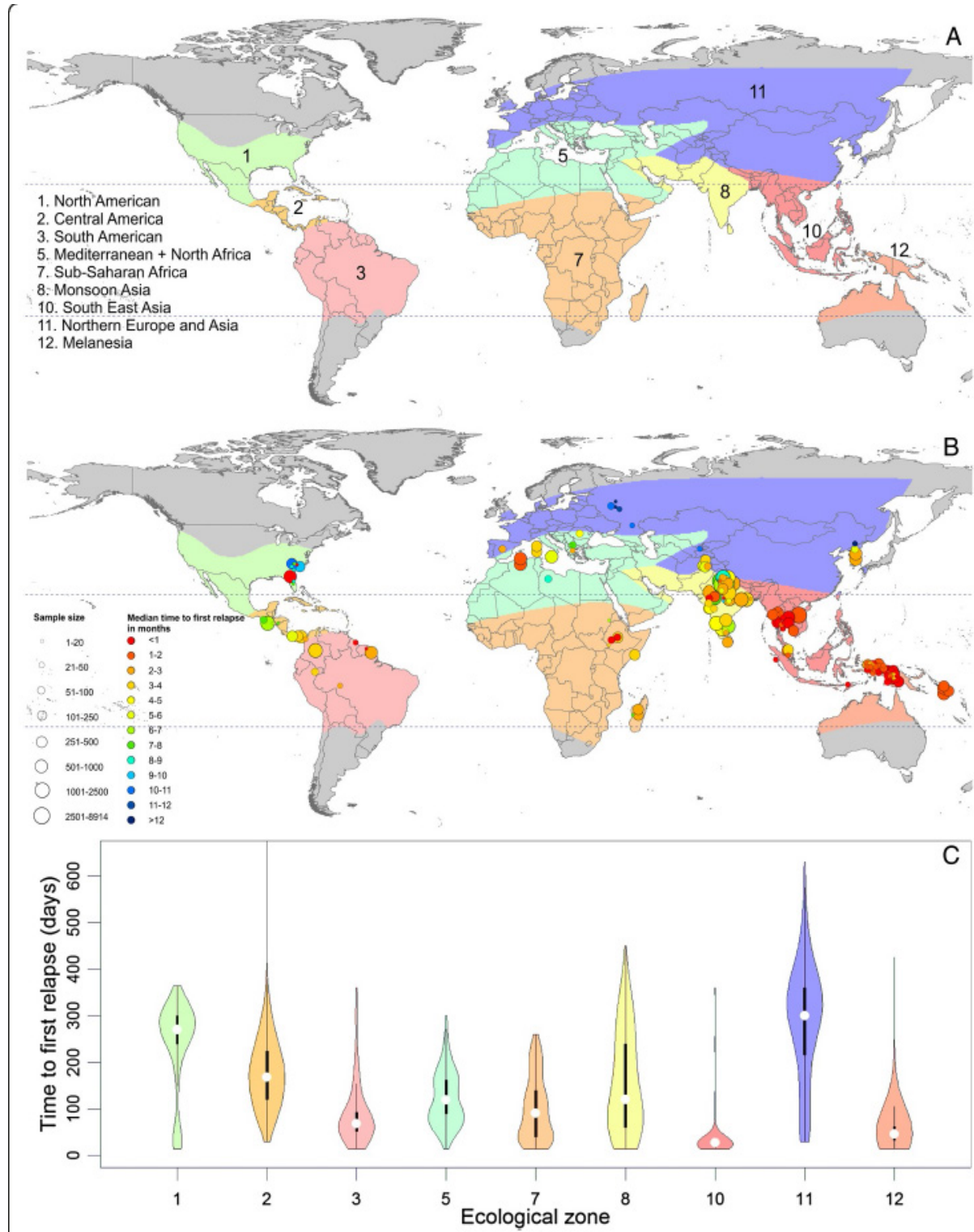
Accès palustre à	<i>P. ovale</i>		<i>P. vivax</i>		Total	
	Ensemble du territoire français	Guyane°	Ensemble du territoire français	Guyane°	Ensemble du territoire français	Guyane°
	2009	14	0	272	199	286
2010	7	0	166	145	173	145
2011	3	0	90	86	93	86
2012	1	0	15	11	16	11
2013	1	0	3	3	4	3
2014	6	0	6	3	12	3
2015	4	0	15	12	19	12
2016	5	0	19	14	24	14
2017	11	1	77	70	88	71
Total	52	1	663	543	715*	544

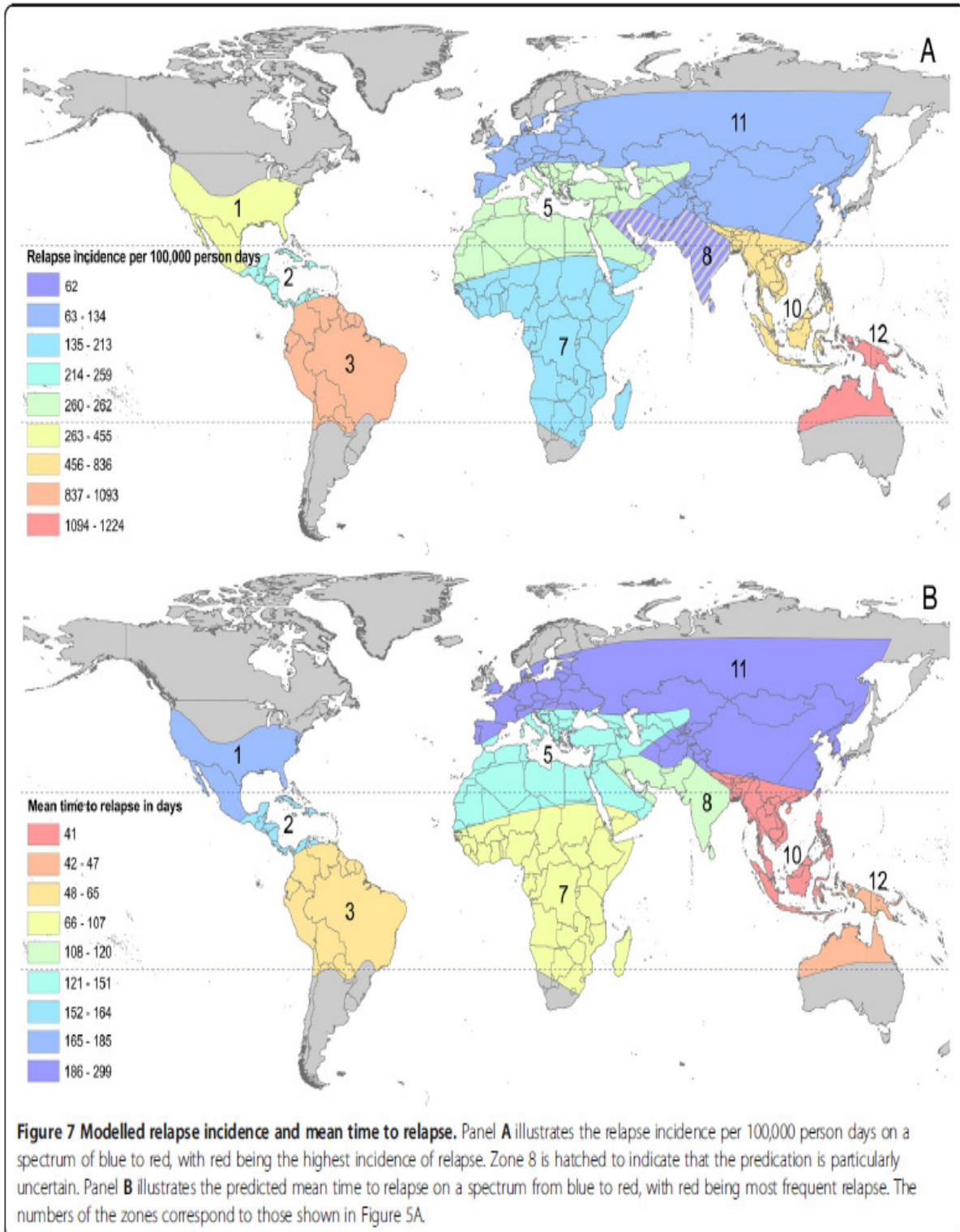
* dont 10,5% ont été octroyées pour des patients traités dans des hôpitaux d'instruction des armées.

° Incluant les prescriptions en provenance du CH de Cayenne, CH de l'Ouest Guyanais, Centre Médico-Chirurgical de Kourou.

Annexe 2. Zones géographiques selon le délai de survenue de la première rechute. Source: [8].

Panel A illustrates the revised zoogeographical zones used to describe the time to first relapse. **Panel B** shows the median observed time to relapse in each study used to obtain individual data. The size of each point varies by sample size and the time to first relapse is shown on a spectrum of red (less than one month) to dark blue (>12 months). Violin plots in **Panel C** show the observed time to first relapse in individuals from each zone in Panels A and B. The coloured areas correspond to each zone and to a smoothed approximation of the frequency distribution (a kernel density plot) of the time relapse within each geographic region. The black central bar represents the interquartile range and the white circles indicate the median values. Note that the maximum value for zone 2 extends beyond the plot.





Annexe 3 - Distribution des déficits en G6PD [13].

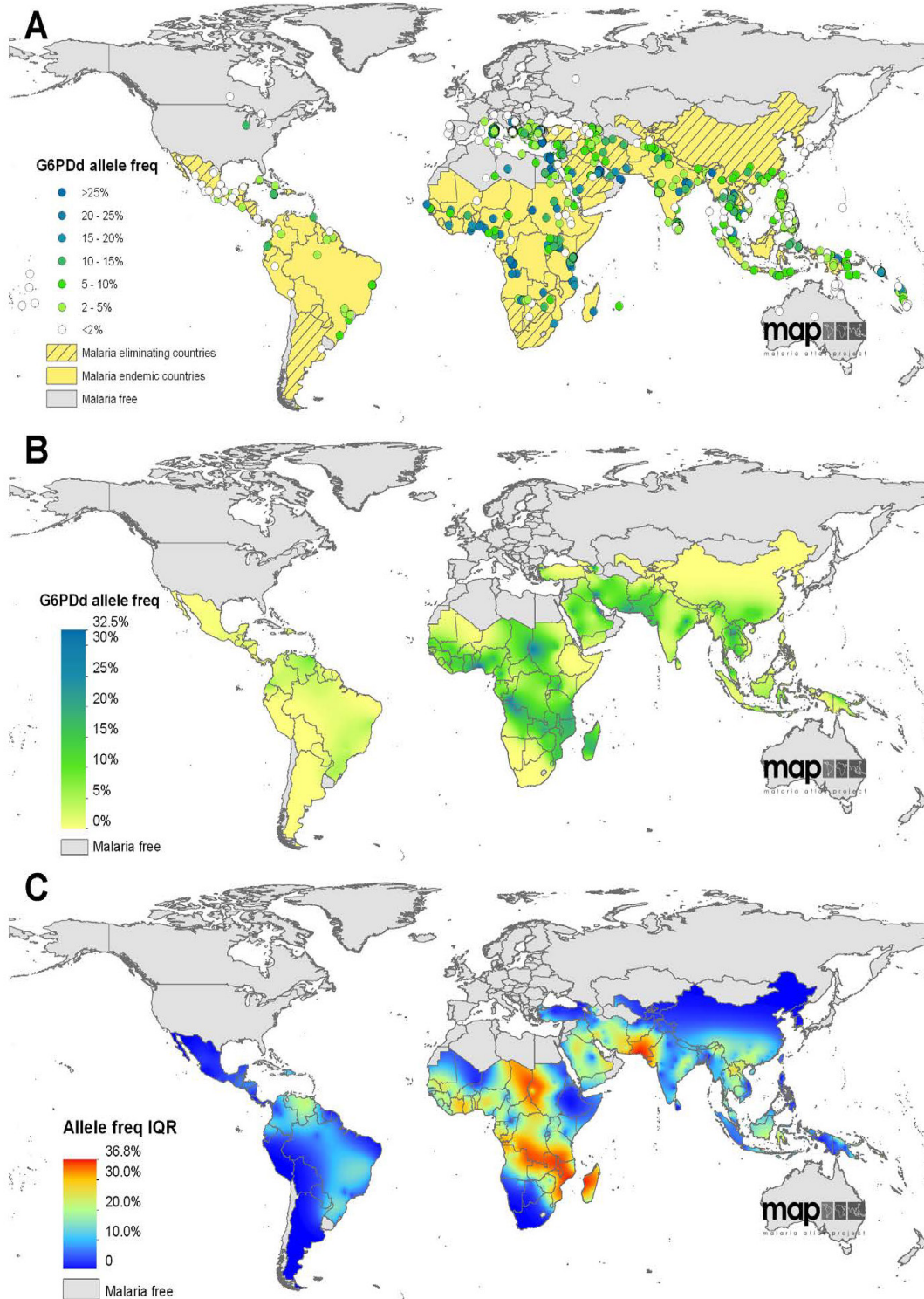


Figure 2. The global distribution of G6PDd. (A) shows the global assembly of G6PDd community surveys included in the model dataset; data points are coloured according to the reported prevalence of deficiency in males ($n = 1,720$). Background map colour indicates the national malaria status (malaria free/malaria endemic/malaria eliminating). (B) is the median predicted allele frequency map of G6PDd. (C) presents the associated prediction uncertainty metrics (IQR); highest uncertainty is shown in red and indicates where predictions are least precise.
doi:10.1371/journal.pmed.1001339.g002

Annexe 4 - Saisine de la DGS



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Direction générale de la Santé

Sous-direction de la veille et de la sécurité sanitaire
Bureau des risques infectieux émergents et des
vigilances (VSS1)

Pégase n° D-17- 011 924



Paris, le 09 MAI 2017

**Monsieur le Président
Haut-Conseil de santé publique
18, place des cinq martyrs du lycée Buffon
75 014 PARIS**

Objet : modalités d'utilisation de la primaquine dans le traitement radical du paludisme à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*

Récemment, les laboratoires Sanofi ont soumis à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) une demande d'ATU de cohorte pour leur spécialité Primaquine 15 mg (actuellement en ATU nominative) dans le « *traitement radical (prévention des rechutes) du paludisme à P. vivax et P. ovale, en complément d'un traitement schizonticide erythrocytaire* », avec la perspective d'une prochaine demande d'AMM.

Dans le cadre de l'instruction de ce dossier, l'Agence indique s'interroger d'une part, sur le schéma posologique et d'autre part, sur la possibilité d'une adaptation posologique en cas de déficit en G6PD, notamment pour les déficits légers à modérés.

En effet, l'ANSM explique que, suite à l'avis du Haut-Conseil du 17 octobre 2008 et afin d'éviter les rechutes, elle avait adopté le schéma posologique le plus conservateur soit 0.5mg/kg/j (soit 30mg/j pour les adultes) pendant 14 jours, avec une contre-indication en cas de déficit en G6PD. Or, depuis 2015, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a actualisé ses recommandations dans le traitement de la malaria¹ : elle préconise une posologie standard de 0.25 mg/kg/j (soit 15 mg/jour pour les adultes) pouvant être portée à 0.5mg/kg/j dans les zones à risque de rechutes fréquentes. Ce schéma posologique a été repris dans le plan de lutte contre le paludisme en Guyane 2015-2018 (mesure 29) de l'Agence régionale de santé de Guyane à la demande des médecins prescripteurs, comme pour l'ensemble de la zone tropicale du continent Sud-Américain. L'OMS prévoit par ailleurs la possibilité d'une adaptation des posologies pour les patients qui présentent un déficit en G6PD.

¹ Guidelines for the treatment of malaria- 3 rd edition, April 2015

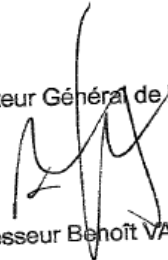
Ainsi, au regard des recommandations OMS de 2015, une actualisation de l'avis du Haut-Conseil d'octobre 2008 au vu de la situation épidémiologique française et des données de la littérature m'apparaît nécessaire pour une harmonisation de la prise en charge sur le territoire national avec une adhésion des professionnels de santé.

Dans le cadre de ces travaux, il importerait que soient particulièrement considérés les points suivants :

- la posologie recommandée de la primaquine dans le traitement de *P. Ovale* et *P. vivax* chez l'adulte et l'enfant ;
- la limite d'âge pour le traitement des enfants dans cette indication ;
- la prise en charge thérapeutique des patients déficitaires en G6PD, et plus précisément dans quelle mesure pourrait s'appliquer sur le territoire national schéma posologique de 0.75 mg/kg une fois par semaine pendant 8 semaines sous surveillance hématologique, le cas échéant en distinguant les différents degrés de déficit.

Je souhaiterais pouvoir disposer de votre avis au plus tard le 30 septembre 2017.

Le Directeur Général de la Santé,



Professeur Benoît VALLET

Annexe 5

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 18 mai 2018

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr