

Pharmatrop

LA PRIMAQUINE

X. NICOLAS, X. BOHAND, C. RAPP (*X.N., X.B., C.R., Assistants du SSA*)

CARACTERISTIQUES PHARMACOLOGIQUES

La primaquine est une amino-8-quinoléine.

Présentation

Comprimés dosés à 7,5 mg de primaquine base. Boîte de 100 comprimés.
En France, ce médicament est délivré uniquement dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative.

Administrée par voie parentérale, la primaquine entraîne une hypotension marquée. Par conséquent, seule la voie orale est prescrite. Après une prise orale, l'absorption à partir du tractus digestif est pratiquement complète. Après une dose unique, la concentration plasmatique atteint un maximum en 1 à 3 heures et chute ensuite avec une demi-vie d'élimination d'environ 6 heures. Le volume de distribution correspond à plusieurs fois celui de la masse hydrique totale du corps. La primaquine est rapidement métabolisée au niveau hépatique. Seule une petite fraction de la dose administrée est éliminée sous forme inchangée.

Trois métabolites de la primaquine ont été identifiés. La carboxyprimaquine, dérivé carboxylé, est le métabolite majeur retrouvé au niveau plasmatique. Après une dose unique, il atteint des concentrations plasmatiques 10 fois supérieures à celles de la primaquine. Ce métabolite non toxique est éliminé plus lentement et s'accumule au cours des administrations successives. Les trois métabolites de la primaquine semblent avoir une activité nettement moindre que celle de la primaquine. Cependant, leur action hémolytique, confirmée par la formation de méthémoglobine *in vitro*, est plus grande que celle de la primaquine.

DANGERS D'UTILISATION

Aux doses thérapeutiques, la primaquine est relativement bien tolérée et pratiquement inoffensive chez les Caucasiens. La prise de primaquine entraîne des effets secondaires digestifs d'autant plus marqués que la dose est importante : nausées, vomissements, épigastalgies, douleurs abdominales et anorexie. Ces symptômes sont souvent atténués par la prise du médicament pendant le repas. La toxicité hématologique, moins fréquente, limite cependant sérieusement l'usage de la primaquine et impose une surveillance médicale étroite. Une méthémoglobinémie survient occasionnellement. Les signes cliniques de cyanose apparaissent à partir d'un pourcentage de conversion de l'hémoglobine en méthémoglobine d'environ 10 p. 100. Le bleu de méthylène peut être utilisé comme antidote. L'anémie hémolytique est favorisée par une insuffisance hépatique, des associations médicamenteuses et surtout un déficit en glucose-

6-phosphate-déshydrogénase (G6PD). Le diagnostic du déficit, suspecté au frottis par la présence de corps de Heinz, repose sur le dosage de l'activité enzymatique de la G6PD. Ce dosage doit être effectué à distance de l'accès palustre pour limiter les faux négatifs. Cette sensibilité à la primaquine est liée à un gène du chromosome X. Par conséquent, l'hémolyse est souvent de gravité modérée chez les femmes hétérozygotes. Dans le monde, près de 200 millions de personnes seraient porteuses de ce déficit en G6PD. Une granulocytopenie et une agranulocytose sont des complications rares et généralement associées à un surdosage en primaquine. De fortes doses quotidiennes de primaquine augmentent les symptômes digestifs et entraînent une méthémoglobinémie chez la plupart des sujets et une leucopénie chez quelques uns. Une hypertension, des arythmies et quelques symptômes concernant le système nerveux central ont été plus rarement décrits.

CONTRE-INDICATIONS, PRECAUTIONS D'EMPLOI, INTERACTION

- Déficit en G6PD.
- Patients souffrant d'une maladie systémique en phase aiguë (lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde).
- Association à d'autres médicaments potentiellement hémolytiques ou déprimant les éléments myéloïdes de la moelle osseuse.
- Grossesse - allaitement.
- La primaquine doit être administrée à distance d'un traitement antipaludique par chloroquine ou par mépacrine.
- Pour limiter le risque de leucopénie, la primaquine ne doit pas être prescrite en même temps que les sulfamides.

INDICATIONS CLASSIQUES

Traitement radical des rechutes à *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale*

Plasmodium vivax et *Plasmodium ovale* ont un stade hépatique persistant à l'origine de rechutes ne répondant qu'au traitement par les amino-8-quinoléines. La primaquine, par son action hypnozoïticide, est indiquée pour obtenir une guérison complète du paludisme à *Plasmodium vivax* ou *ovale* en cas de rechute. Ce traitement « radical » ne devrait être mis en route qu'à distance de la phase aiguë fébrile, soit une à deux semaines après le traitement de l'accès de reviviscence.

Prophylaxie terminale des accès à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*

Un accès palustre primaire peut survenir plusieurs années après la fin de la prophylaxie de routine. Il n'est pas recommandé d'administrer systématiquement la primaquine pour prévenir cette éventualité chez des sujets asymptomatiques à leur retour de voyage, car le risque individuel est impossible à définir. Malgré tout, un traitement prophylactique final se conçoit parfois pour

des personnes qui ont eu une exposition prolongée dans des régions impaludées (Smoak B.L. et Coll., *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1997 ; **56** : 231-234). La primaquine est alors prise pendant les deux dernières semaines de la chimioprophylaxie conventionnelle ou immédiatement au décours.

Pour ces deux indications, la posologie habituellement recommandée est de 15 mg (base) par jour pendant 14 jours. Mais de nombreux cas de sensibilité diminuée de certaines souches de *Plasmodium vivax* à la primaquine ont été recensés en Asie du sud-est, en particulier en Papouasie-Nouvelle-Guinée et en Irian Jaya, mais aussi en Thaïlande, en Ethiopie ou en Colombie (Collins W.E. et Jeffery G.M., *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1996 ; **55** : 243-249). Dans ces régions, la dose doit être plus forte et/ou adaptée au poids (Luzzi G.A. et Coll., *Lancet* 1992 ; **340** : 310). Pour les patients de plus de 50 Kg, la dose totale (délivrée en 14 à 21 jours) peut ainsi varier de 2,5 mg/Kg jusqu'à 6 mg/Kg selon la zone géographique (Schwartz E. et Coll., *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2000 ; **62** : 393-395).

NOUVEAUTES

Prophylaxie primaire antipaludique

Contrairement aux autres antipaludiques, la primaquine a l'avantage d'être active à la fois aux stades endo-érythrocytaire et exo-érythrocytaire (hépatique) du paludisme. Cette caractéristique essentielle lui permet de limiter le développement hépatocytaire de *Plasmodium vivax* et de *Plasmodium falciparum*, tout en prévenant les manifestations cliniques. Les premières études portant sur la primaquine avaient déjà établi son potentiel prophylactique il y a 50 ans. La diffusion de la chloroquine avait alors limité son utilisation dans cette indication. A présent, on redécouvre la molécule du fait de l'émergence de la chloroquino-résistance, de la toxicité des autres antipaludiques, mais aussi des problèmes d'observance au retour.

De récentes études randomisées, en double insu et contre placebo, ont testé l'efficacité de la primaquine comme agent prophylactique chez des enfants partiellement immuns du Kenya (Weiss W.R. et Coll., *J. Infect. Dis.* 1995 ; **171** : 1569-1575) et chez des hommes non immuns d'Indonésie (Fryauff D.J. et Coll., *Lancet* 1995 ; **346** : 1190-1193 ; Schwartz E. et Coll., *Clin. Infect. Dis.* 1999 ; **29** : 1502-1506) et de Colombie (Soto J. et Coll., *Ann. Int. Med.* 1998 ; **129** : 241-244). Administrée à la dose de 0,5 mg/kg (base) par jour (30 mg par jour pour un adulte) pendant 11 à 50 semaines, la primaquine assure une protection de l'ordre de 85 p. 100 à 95 p. 100 aussi bien contre *Plasmodium falciparum* que *Plasmodium vivax*, avec une efficacité toutefois supérieure vis-à-vis de *Plasmodium falciparum*. A cette dose, on a décrit l'existence d'une méthémoglobinémie dont le taux varie de 1,4 à 13 p. 100 sans manifestation clinique. Chez l'adulte non immun, la primaquine est significativement plus efficace ($p < 0,00001$) et aussi bien tolérée que la méfloquine et la doxycycline (Schwartz E. et Regev-Yochay G., *Clin. Infect. Dis.* 1999 ; **29** : 1502-1506). Puisque la primaquine agit sur la phase hépatique pré-érythrocytaire, les voyageurs ne devraient prendre le médicament (30 mg/j) que pendant la période d'exposition, en commençant 1 jour avant l'arrivée, et pendant seulement 1 semaine au retour. Ce raccourcissement de 3 semaines de la durée de la prophylaxie de retour constituerait un progrès de taille, en favorisant une meilleure observance pour le voyageur qui séjourne souvent moins d'une semaine en zone d'endémie. Toutefois, la primaquine n'est pas un agent pro-

phylactique de première intention. Elle doit être considérée comme une molécule de remplacement, en l'absence de contre-indication et de déficit en G6PD, lorsque les autres schémas prophylactiques sont inappropriés ou contre-indiqués.

Pneumopathie à *Pneumocystis carinii* (PPC)

La primaquine est efficace dans le traitement des formes modérées de PPC, à la condition d'être associée à la clindamycine (Queener S.F. et Coll., *Antimicrob. Agents Chemother.* 1988 ; **32** : 807-813). Depuis 1989, plusieurs essais cliniques ouverts, rétrospectifs (Noskin G.A. et Coll., *Clin. Infect. Dis.* 1992 ; **14** : 183-188) ou prospectifs (Black J.R. et Coll., *Clin. Infect. Dis.* 1994 ; **18** : 905-913) ont démontré l'action de cette association chez le malade infecté par le VIH. L'indication retenue était la non réponse ou l'intolérance aux traitements conventionnels et une réponse favorable était notée chez 86 p. 100 à 93 p. 100 des patients. Généralement, la clindamycine était délivrée par voie intraveineuse (900 mg toutes les 8 heures) pendant au moins 10 jours puis *per os* (300 à 450 mg toutes les 6 heures) alors que la primaquine était administrée à la dose de 30 mg/j pour une durée totale de 21 jours. Avec un tel schéma, on a observé fréquemment un rash érythémateux et une méthémoglobinémie (25 p. 100 des patients) parfois symptomatique. Des études randomisées et en double aveugle ont montré l'équivalence de l'association au traitement de référence, le triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX), en terme d'efficacité et de tolérance (Toma E. et Coll., *Clin. Infect. Dis.* 1993 ; **17** : 178-184). Une posologie plus faible (clindamycine : 450 mg toutes les 6 heures ; primaquine : 15 mg/j) diminue la survenue des effets secondaires et est associée à un recours moins fréquent aux corticostéroïdes (Toma E. et Coll., *Clin. Infect. Dis.* 1998 ; **27** : 5324-5330). Un traitement uniquement oral par clindamycine (600 mg toutes les 8 heures) et primaquine (30 mg/j) procure un taux d'échec de 7 p. 100, ce qui ne diffère pas significativement des autres schémas conventionnels par TMP-SMX notamment (Safrin S. et Coll., *Ann. Intern. Med.* 1996 ; **124** : 792-802). Enfin, l'association clindamycine-primaquine n'a pas démontré son activité en prophylaxie primaire de la PPC, probablement du fait d'une posologie insuffisante (Barber B.A. et Coll., *Clin. Infect. Dis.* 1996 ; **23** : 718-722) ■