

Primaquine actualités

Oliver M¹, Wolf A², Théfenne H¹, Demaison X³, Rapp C⁴, Simon F³

1. Fédération des laboratoires,

2. Service de pharmacie hospitalière,

3. Service de Pathologie infectieuse et tropicale, HIA Laveran, Marseille

4. Service de pathologie infectieuse et tropicale, HIA Bégin, St Mandé.

Med Trop 2009 ; **69** : 454-456

Le paludisme est un problème mondial de santé publique. Si *Plasmodium falciparum* cause entre 300 et 500 millions d'accès palustres par an et est responsable d'un à trois millions de décès (1), le paludisme à *Plasmodium vivax* est responsable de 40% des cas de paludisme dans le monde (2), et de la quasi-totalité des cas de paludisme survenant en dehors de l'Afrique (continent Américain, sous continent Indien, Asie du Sud-Est, Ouest du Pacifique). En Guyane, *P. vivax* est responsable de la moitié des cas de paludisme enregistrés (3).

En France, en raison de l'augmentation des voyages et de la présence de troupes Françaises dans des zones d'endémie (Guyane, Côte d'Ivoire, Afghanistan), les cas de paludisme d'importation à *P. vivax* et à *P. ovale* sont en augmentation (environ 500 à 550 cas par an) (4). Le paludisme à *P. vivax* ou à *P. ovale* est caractérisé par la présence de formes hépatiques dormantes, les hypnozoïtes, responsables d'accès de reviviscence à distance (plusieurs mois voire plusieurs années) de l'accès initial (5). Après un paludisme à *P. vivax*, le risque de reviviscence est compris entre 5 et 80% et dépend de la zone géographique dans laquelle le paludisme a été contracté (6) : 50 à 60% des infections à *P. vivax* contractées en Asie du Sud-Est, 30% des infections contractées en Indonésie, 15 à 20% de celles contractées dans le sous continent Indien et environ 50% des infections contractées en Afghanistan donnent des accès de reviviscence responsables d'une morbidité importante (2).

La primaquine est la seule molécule active contre les hypnozoïtes disponible en France. Son utilisation est indiquée en prophylaxie terminale permettant d'éviter les accès de reviviscence, en cure radicale mais également en prophylaxie causale (2, 7). Largement utilisée depuis des décennies en

Asie, cette molécule était soumise en France à une autorisation temporaire d'utilisation nominative à la posologie de 15 mg/j pendant 14 jours. Son utilisation était conditionnée par la survenue d'au moins un accès de reviviscence. En octobre 2008, le Haut Conseil de la Santé Publique changeait les recommandations (4).

Composition et mode d'action

La primaquine(amino-4-méthyl-1-butylamino) 8-methoxy-6-quinoléine est une amino 8 quinoléine synthétisée dans les années 40 et utilisée pour la première fois par les militaires américains au cours de la guerre de Corée.

Cette molécule est active sur les schizontes hépatiques primaires ou dormants et sur les gamétocytes de toutes les espèces de *Plasmodium*, sur les formes asexuées circulantes de *P. vivax* et *P. ovale*. Par contre elle n'est pas active sur les formes asexuées circulantes de *P. falciparum*. Bien qu'elle soit utilisée depuis plus de 50 ans, le mécanisme d'action de cette molécule est encore mal connu. Elle agirait par altération des membranes mitochondriales (8).

Pharmacocinétique

La primaquine est rapidement absorbée dans le tractus gastro-intestinal. Sa biodisponibilité est de 96% et est augmentée par la prise au cours d'un repas.

Les concentrations maximales sériques sont obtenues entre une et trois heures après la prise (9, 10). Le métabolisme de la molécule est mal connu. Le principal métabolite est la carboxy-primaquine. Si les paramètres pharmacocinétiques de la primaquine ne sont pas modifiés lors d'une administration chronique, il y a un effet cumulatif pour la carboxy-primaquine.

La demi-vie d'élimination de la molécule est d'environ 6 h (10).

Posologie, indications et contre indications

Il existe différentes recommandations de pratiques cliniques quant à l'utilisation de la primaquine. Si l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les Centers of Disease Control (CDC) (7) et les britanniques (11) avaient publié leurs recommandations, le seul consensus de traitement du paludisme en France concernait *P. falciparum* (12). Devant l'augmentation du nombre de cas à *P. vivax* et *P. ovale*, le Haut Conseil de la Santé Publique a émis en octobre 2008, un avis relatif à l'élargissement des prescriptions de primaquine dans le cadre du traitement du paludisme à *P. vivax* et *P. ovale* (4). Quelle que soit la posologie utilisée, il est possible de fractionner la dose quotidienne en plusieurs prises afin de diminuer les effets indésirables.

Sujets vivant en permanence en zone d'endémie

L'utilisation de la primaquine dans le cadre d'une cure éradicatrice est controversée dans les régions où le paludisme à *P. vivax* est endémique, cependant les accès de reviviscence sont à l'origine d'une morbidité élevée. Dans les régions de faible endémicité le bénéfice d'une cure éradicatrice est incontestable, toutefois dans les zones hyperendémiques dont les habitants sont prémunis, les risques de l'utilisation de la primaquine dépassent les bénéfices attendus (2). La cure éradicatrice, si elle est pratiquée, se fera selon les mêmes modalités que celles décrites ci-dessous. Dans les zones d'endémies, où les ré-infestations sont possibles, une résistance à la primaquine devra être évoquée avec prudence en s'assurant par des techniques de biologie moléculaire, que la souche responsable de l'accès est la même que celle présente avant la prise de primaquine. Dans un contexte d'épidémie, l'utilisation de la primaquine

• Correspondance : manuelaoliver@free.fr

• Article reçu le 9/04/2009, définitivement accepté le 31/07/2009.

comme gamétocide pour réduire la transmission est recommandée par l'OMS. Une dose unique de 0,75 mg/kg sans dépasser 45 mg pour un adulte sera administrée en combinaison avec un schizonticide sanguin en essayant de couvrir plus de 85 % de la population infectée.

Voyageurs

• Cure radicale ou éradicatrice

Il est maintenant recommandé de la pratiquer d'emblée après un premier accès à *P. vivax* ou *P. ovale*, en combinaison avec un schizonticide sanguin (chloroquine, amodiaquine, méfloquine, dérivés de l'artémisine). Compte tenu des résistances maintenant observées en Asie et en Afrique (11), la posologie à utiliser est de 30 mg/j durant 14 jours (4).

• Prophylaxie terminale

Il est possible de traiter présumptivement les sujets ayant été exposés à un risque de contamination par *P. vivax* ou *P. ovale* de façon à éliminer avant même la survenue d'un accès palustre primaire, les schizontes hépatiques primaires ou dormants. Les CDC (7) et l'OMS (2) recommandent une posologie de 30 mg/j durant 14 jours à débiter le jour du retour de la zone d'endémie. La pratique d'une prophylaxie terminale n'est pas recommandée en France.

• Prophylaxie antipaludique

L'utilisation de la primaquine en prophylaxie a été proposée par les CDC (7). La primaquine est efficace contre toutes les espèces de Plasmodium. La posologie recommandée est de 30 mg/j. Le traitement est débuté la veille du départ et est poursuivi durant tout le séjour et 7 jours après le retour. Pour les enfants, la dose administrée sera de 0,5 mg/kg/j sans dépasser 30 mg/j. L'utilisation de la primaquine en prophylaxie n'est pas recommandée en France.

• Effets secondaires

- Douleurs abdominales : la survenue des douleurs est dose dépendante. Le fractionnement des prises et la prise au cours d'un repas (tartine beurrée) permettent de les limiter (13).

- Toux

- Méthémoglobinémie

L'augmentation du taux de méthémoglobine est constante au cours

d'un traitement par primaquine. Les taux de méthémoglobinémies observés sont de l'ordre de 5 % et reviennent à la normale (< 1,5 %) dans les 15 jours suivant l'arrêt du traitement (14). De tels taux sont sans conséquences cliniques, la méthémoglobine est responsable d'une cyanose quand son taux atteint 20 % (14).

- Hémolyse modérée.

Il est possible d'observer une diminution de 1 à 2 g/dL d'hémoglobine chez les sujets non déficitaires en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) et traités pendant 14 j à raison de 30 mg/j (13).

- Autres

Une leucocytose modérée peut être observée (2).

• Contre indications

- Déficit en G6PD.

La primaquine est responsable d'une hémolyse chez les sujets déficitaires en G6PD. L'hémolyse est sévère chez les sujets présentant un variant appartenant à la classe II OMS (variant méditerranéen par exemple), elle est modérée chez les sujets présentant un déficit appartenant à la classe III OMS (variant Africain par exemple). L'utilisation de la primaquine est en règle générale contre indiquée chez les sujets déficitaires (4). Cependant, l'efficacité de cette molécule étant fonction de la dose cumulée absorbée, l'OMS (2) a proposé un schéma thérapeutique adapté: la primaquine peut être administrée aux sujets présentant un déficit modéré en G6PD à raison de 0,75 mg/kg une fois par semaine pendant 8 semaines.

Les zones d'endémie du paludisme à *P. vivax* et des déficits en G6PD sont souvent superposées en Afrique et en Asie. La recherche d'un déficit en G6PD est un préalable indispensable à la mise en place d'un traitement. La détermination de l'activité enzymatique G6PD doit se faire à distance d'une crise hémolytique. En effet, les réticulocytes sont en général assez riches en enzymes et l'activité G6PD pourra être faussement normale en présence d'une réticulocytose importante.

- Déficit en méthémoglobine réductase connu.

- Hémoglobine instable.

- Grossesse.

En effet, on ne peut préjuger du statut en G6PD du fœtus

- Polyarthrite rhumatoïde.

- Lupus érythémateux disséminé.
- Association à d'autres thérapeutiques méthémoglobinisantes (Dapsone).

Avenir

Nouvelles formes galéniques

La primaquine est une molécule à demi-vie brève, certains auteurs ont donc testé l'efficacité d'un dispositif transdermique délivrant de la primaquine en prophylaxie primaire (15). Ce type de dispositif pourrait être utilisé dans le cadre de la cure éradicatrice.

Autres indications

Primaquine agent reversant de la résistance à la chloroquine de *P. falciparum*

La primaquine est capable *in vitro* de bloquer le récepteur mutant PfCRT (*P. falciparum* chloroquine résistance transporter) responsable de la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine et donc de diminuer la résistance de ces parasites à cette molécule (16). La concentration en primaquine nécessaire pour restaurer pleinement l'activité de la chloroquine semble être dans l'intervalle des concentrations thérapeutiques observées *in vivo* (17).

Pneumonies à *Pneumocystis carinii*

La primaquine a été utilisée avec succès, dans le traitement des pneumonies à *Pneumocystis carinii* chez le sujet VIH positif à la dose de 2 mg/kg/j en association avec 225 mg/kg/j de clindamycine. Des doses inférieures sont utilisées en prophylaxie (18). Cette combinaison thérapeutique serait indiquée chez les patients présentant une intolérance aux sulfamides. La survenue d'une anémie et d'une méthémoglobinémie a été décrite.

Maladie de Chagas

Bien qu'elle n'ait jamais été utilisée chez l'homme dans la maladie de Chagas, des études effectuées chez le souris ont montré l'efficacité de la primaquine contre *Trypanosoma cruzi* (19). Les radicaux libres produits lors du métabolisme de la primaquine provoqueraient un stress oxydatif chez *Trypanosoma cruzi*.

Conclusion

La place de la primaquine devra être rediscutée avec le développement

d'autres amino 8 quinoléine comme la bulaquine, prodogue de la primaquine utilisée en Inde moins hémolytique (y compris chez les sujets déficitaires en

G6PD) et moins méthémoglobinisante que la primaquine ou la tafénoquine, qui est en outre active contre les formes asexuées érythrocytaires de *P. falciparum* (20, 21).

RÉFÉRENCES

1. WHO Expert Committee on Malaria. WHO Technical Report Series 892. Twentieth report. 2000. Consulté sur http://www.who.int/malaria/docs/ecr20_toc.htm. le 9 avril 2009
2. World Health Organization : Guidelines for the treatment of malaria. 2066 256 p. Consulté sur <http://www.who.int/malaria/docs/TreatmentGuidelines2006.pdf>. le 9 avril 2009
3. Carme B, Ardillon V, Girod R, Grenier C, Joubert M, Djossou F *et al.* Situation épidémiologique du paludisme en Guyane. *Med Trop* 2009; 69 : 19-25.
4. Haut Conseil de la Santé Publique. 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. http://www.hcsp.fr/hcspi/explore.cgi/hcspa20081017_primaquine.pdf. Consulté le 9 avril 2009.
5. Picot S. *Plasmodium vivax* est-il encore le paradigme d'un paludisme simple ? *Med Mal Infect* 2006; 36 : 406-13.
6. Baird JK, Hoffman SL. Primaquine therapy for malaria. *Clin Infect Dis* 2004; 39 : 1336-45.
7. 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.
8. Boulard Y, Landau I, Miltgen F, Ellis DS, Peters W. The chemotherapy of rodent malaria, XXXIV. Causal prophylaxis Part III: Ultrastructural changes induced in exo-erythrocytic schizonts of *Plasmodium yoelii yoelii* by primaquine. *Ann Trop Med Parasitol* 1983; 77 : 555-68.
9. Ward SA, Mihaly GW, Edwards G, Loareesuwan S, Phillips RE, Chanthavanich P *et al.* Pharmacokinetics of primaquine in man. II. Comparison of acute vs chronic dosage in Thai subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 19 : 751-5.
10. Mihaly GW, Ward SA, Edwards G, Nicholl DD, Orme ML, Breckenridge AM. Pharmacokinetics of primaquine in man. I. Studies of the absolute bioavailability and effects of dose size. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 19 : 745-50.
11. Laloo DG, Shingadia D, Pasvol G, Chiodini PL, Whitty CJ, Beeching NJ *et al.* UK malaria treatment guidelines. *J Infect* 2007; 54 : 111-21.
12. Recommandations pour la pratique clinique 2007. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*. (Révision de la conférence de consensus 1999). Texte long. *Med Mal Infect* 2008; 38 : 68-117.
13. Ajdukiewicz KM, Ong EL. Management of vivax malaria with low sensitivity to primaquine. *J Infect* 2007; 54 : 209-11.
14. Baird JK, Fryauff DJ, Hoffman SL. Primaquine for prevention of malaria in travelers. *Clin Infect Dis* 2003; 37 : 1659-67.
15. Mayorga P, Miltgen F, Coquelin F, Couaraze G. Rodent malaria prophylaxis by transdermal delivery of primaquine. *Int J Parasitol* 1998; 28 : 1283-5.
16. Bray PG, Deed S, Fox E, Kalkanidis M, Munghin M, Deady LW *et al.* Primaquine synergises the activity of chloroquine against chloroquine-resistant *P. falciparum*. *Biochem Pharmacol* 2005; 70 : 1158-66.
17. Egan TJ. Chloroquine and primaquine: combining old drugs as a new weapon against falciparum malaria? *Trends Parasitol* 2006; 22 : 235-7.
18. Queener SF. New drug developments for opportunistic infections in immunosuppressed patients: *Pneumocystis carinii*. *J Med Chem* 1995; 38 : 4739-59.
19. La-Scalea MA, Chin CM, Cruz ML, Serrano SH, Ferreira EI. Dissociation and electrooxidation of primaquine diphosphate as an approach to the study of anti-chagas pro-drugs mechanism of action. *Bioelectrochemistry* 2001; 53 : 55-9.
20. Vale N, Moreira R, Gomes P. Primaquine revisited six decades after its discovery. *Eur J Med Chem* 2008; 44 : 937-53.
21. Oliver M, Simon F, de Monbrison F, Beavogui AH, Pradines B, Ragot C, *et al.* Le nouvel âge de la primaquine contre le paludisme. *Med Mal Infect* 2008; 38 : 169-79.



Sénégal © Morand A.