



Efficacité et tolérance de la cure radicale de primaquine à 420 mg dans les accès de paludisme d'importation à *Plasmodium vivax* de l'adulte



C Rapp¹⁻³, C. Ficko¹, S. Ngo², N. Cardon², D. Andriamanantena¹,
C. Flateau¹, M. Borne-Pons P²

¹Service des maladies infectieuses HIA Bégin, Saint-Mandé, 94163

²Service de Pharmacie, ³Ecole du Val de Grâce, Paris

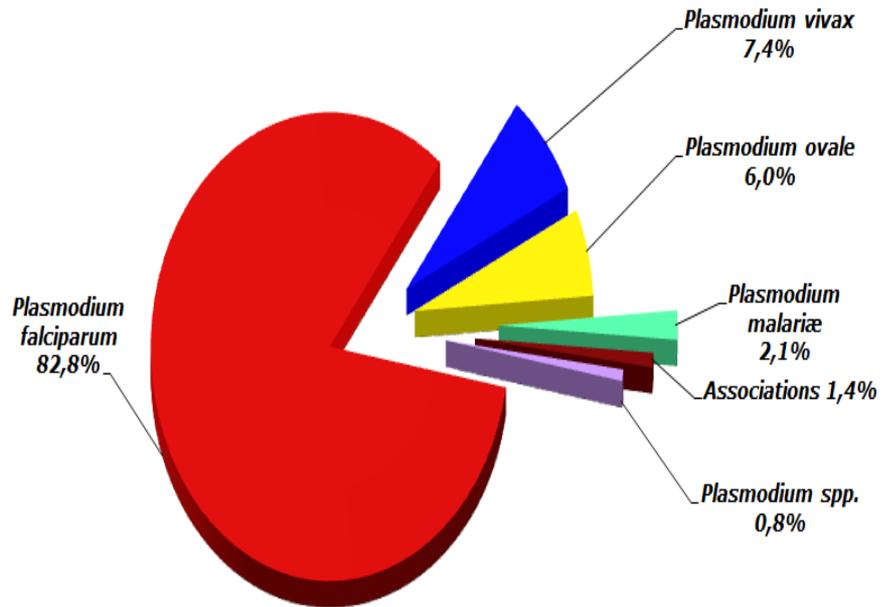
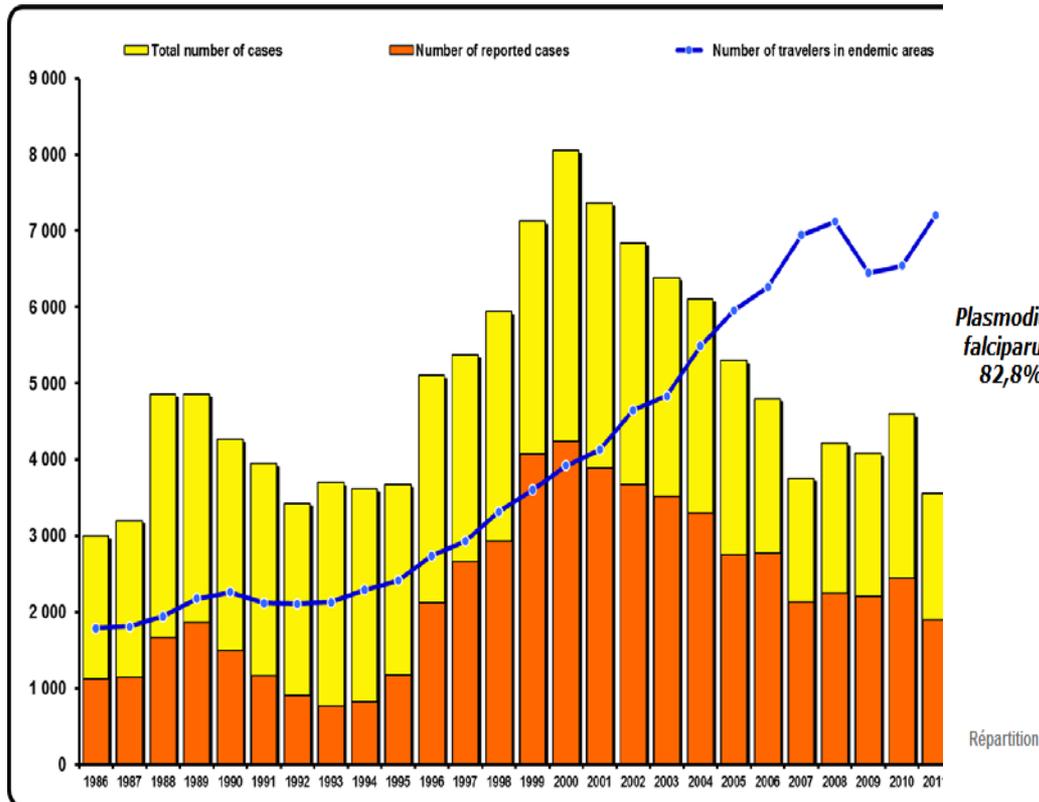




Plasmodium vivax

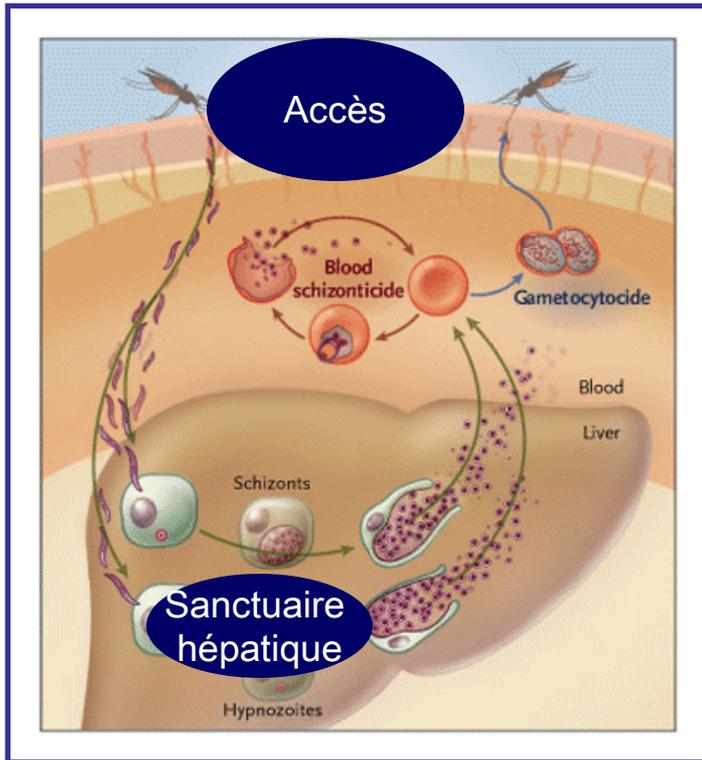
3510 cas en 2012

P. vivax, 250-300 cas / an



Répartition des espèces plasmodiales, déclarés par le réseau des correspondants du CNR du paludisme, France métropolitaine, année 2011, n=1890

Plasmodium vivax



Accès de reviviscence

Morbidité

Diagnostic difficile

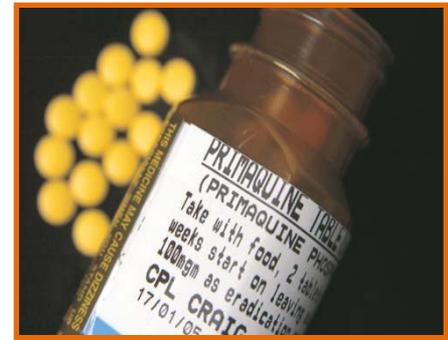
Indisponibilité (5 jours en moyenne)

Exceptionnelles complications spléniques

RAPP C. et al. Efficacy and safety of primaquine radical cure in *Plasmodium vivax* and *Plasmodium ovale* relapses in adult travellers. *11th Conference of the International Society of Travel Medicine*, Budapest, 24-28/05/2009.



Primaquine



Avis HCSP 17 octobre 2008



- France métropolitaine, d'emblée, en une cure à **30 mg/j X 14 jours**, pour un premier accès à *P. vivax* ou *P. ovale*, à la suite immédiate du traitement schizonticide érythrocytaire, quelque soit l'origine de la souche.
- **ATU nominative (ANSM)**

HAUT CONSEIL DE LA SANTE 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>

HILL D.R et al Primaquine : report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2006; 75:402-415



Objectifs

Evaluer l'efficacité et la tolérance de la cure radicale de primaquine à 420 mg dans le paludisme à *Plasmodium vivax* du voyageur adulte



Matériel & Méthodes

- Etude prospective, Octobre 2008 - Décembre 2012.
- HIA Bégin, maladies infectieuses et tropicales
- Cure de **primaquine** (ATU nominative) pour une infection documentée à *P. vivax*
- **Un déficit en G6PD a été systématiquement éliminé**
- Tous les patients ont été **suivi** pendant une durée d'au minimum six mois (consultation, email, téléphone).

Résultats (1)

Caractéristiques des patients et du voyage (n=91)

Nombre	91
Homme (n, %)	89 (97)
Age moyen (extrêmes)	30 (18-59)
Militaires	88 (96)
Civils	3 (9)
Destination	
Guyane Française	86 (98)
Ethiopie	2
Cambodge	1
Afghanistan	2
Chimioprophylaxie	
Absence	12 (14)
Durée d'exposition > 90 j (%)	76 (90)

Résultats (2)

Caractéristiques des infections à *P. vivax*

- Dix sept accès de primo-invasion sont survenus pendant le séjour.
- Pour les autres patients, le délai médian retour-accès était de **46** jours (IQ 25-75: 27-51)
- Accès de reviviscence : 18 (21 %), extrêmes de 1 à 4.
- Cinquante et un patients (59 %) hospitalisés.
- Deux formes graves (anémie sévère, rupture de rate).
- Les traitements schizonticides utilisés étaient les suivants : **chloroquine (78)**, atovaquone-proguanil (4), quinine (4), méfloquine (1)

Résultats (3)

Caractéristiques des cures radicales de primaquine

- Quatre vingt onze cures inaugurales de PQ chez des patients naïfs
- Délai moyen accès - PQ = 42 jours (extrêmes: 2-305)
- Quatre patients ont reçu une seconde cure après un échec survenu dans un délai de 85 à 112 jours.
(3 schémas à 420mg, 1 schéma à 525 mg)
- Observance déclarée : 100 %

Résultats (4)

Réponse à la PQ selon le profil du patient (n=91)

Variable	Succès	Echec
	87	4
Age moyen (ans)	30	34
Région d'importation		
- Guyane	82	4
- Autres	5	0
Poids moyen (kg)	76	78
Délai après traitement schizonticide (j)	42	18 (15-20)
Dose journalière Ratio PQ / poids (kg)	5.5	5.5
Durée de suivi moyen (sem)	40	50

Résultats (5)

Efficacité et tolérance de la PQ

- **Efficacité**

Taux de succès global = 96 %

Taux de succès chez les naïfs de PQ = 87/91 = 95.6 %

Taux de succès souches « Guyane » = 82/86 = 95.3 %

Taux de succès souches « autres » = 100 % (n = 5)

- **Tolérance**

Clinique : 15 % EI mineurs (douleurs abdo, céphalées, nausées)

Biologique : absence d'anémie ou d'hémolyse (n= 79)

Commentaires (1)

- La primaquine est le seul antimalarique efficace sur les formes quiescentes de *Plasmodium vivax* disponible.
- Utilisée depuis plus de 60 ans dans de nombreux pays, sa délivrance relève en France d'une autorisation temporaire d'utilisation (**ATU**) nominative.
- En dépit des nouvelles **recommandations du HCSP** proposées en 2008, la molécule reste peu utilisée en France et les données d'efficacité sont pauvres chez les voyageurs

Commentaires (2)

☐ L'efficacité du schéma de PQ à 420 mg est supérieure au précédent schéma à 15 mg/j (96 vs 89 %), en particulier pour les souches guyanaises.

Auteur	année	Pays	Effectif	PQ 420	PQ 210
Rapp	2012	Fr	87	96 %	
Rapp	2005	Fr	65	-	89 %
Bottieaux	2005	Belg	48		83 %
Faucher	2013	Fr	9	67 %	
Townell	2012	Australie	54	98 %	

☐ La tolérance de la PQ à 420 mg est excellente.

Commentaires (3)

- ❑ ratio PQ administrée/poids n'était pas significativement inférieur chez les patients en échec et le délai entre la dernier traitement schizonticide et la cure radicale de PQ était plus court chez les patients en échec.
- ❑ Ces données suggèrent que l'adaptation au poids de la PQ n'est pas le seul facteur influençant le succès clinique.
- ❑ Rôles potentiels de la sensibilité de la souche de *P. vivax*, de l'immunité et de la charge parasitaire .

Conclusions

- ❑ La cure radicale de PQ à 420 mg est **efficace** et **bien tolérée** dans le paludisme d'importation à *P. vivax* de l'adulte
(NB: > 70 kg, dose totale de 6 mg/kg, CDC)
- ❑ Intérêt d'améliorer la **diffusion** de ces recommandations du HCSP auprès des praticiens de première ligne et des **services d'accueil des urgences.**
- ❑ Intérêt d'études prospectives comparatives