

AVIS

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

16 mars 2018

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a reçu le 4 septembre 2017 une saisine de la Direction générale de la santé (DGS) concernant l'utilisation éventuelle de la primaquine à visée « altruiste » contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) chez les personnes vivant à Mayotte et les prises en charge pour des accès palustres liés à ce parasite.

Le 15 septembre 2017, le HCSP a émis un avis relatif à l'utilisation de la primaquine à visée « altruiste » contre le paludisme à *P. falciparum* en Guyane, en précisant les conditions d'un dépistage préalable d'un éventuel déficit en G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase) ou d'une anémie.

Il est demandé au HCSP d'émettre un avis sur l'intérêt d'étendre à Mayotte la stratégie définie pour la Guyane et d'en préciser les modalités.

Le HCSP a pris en considération les éléments suivants :

1. La situation du paludisme à Mayotte

1-1 Situation épidémiologique du paludisme

Mayotte, comme la Guyane, est un territoire français où il existe une transmission autochtone du paludisme. Sur la période 2002-2017, 6569 cas de paludisme y ont été notifiés, dont 4808 autochtones (73%) et 1761 importés (27%).

P. falciparum est l'espèce plasmodiale très majoritairement observée sur l'île, avec 214 cas (93 %) sur la période 2012-2017 (cf. Tableau 1).

Tableau 1 Nombre de cas et espèces plasmodiales, Mayotte 2012-2017.

	Nombre total de cas	<i>P. falciparum</i>	<i>P. non-falciparum</i>		<i>P. malariae</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>
2012	74	69	5		3	2	0
2013	80	77	3		2	0	1
2014	15	13	2		1	1	0
2015	13	11	2		1	1	0
2016	28	25	3		3	0	0
2017	19	19	0		0	0	0
Total	229	214	15		10	4	1

La mise en place sur l'île d'un nouveau programme de lutte antipaludique en 2001-2002 s'est traduite par une nette diminution du taux d'incidence des cas autochtones, passé de 10,3 ‰ en 2002 (1649 cas) à 0,04 ‰ en 2017 (9 cas) [11].

Depuis 2014, Mayotte est classée par l'OMS dans les pays en phase d'élimination du paludisme.

Mais le risque de reprise de la transmission demeure important.

Après une quasi-disparition des cas autochtones entre 2013 et 2015 (4 cas en 3 ans), une reprise de la transmission a été notée en 2016 (18 cas autochtones notifiés) et en 2017 (10 cas) [4, 10].

Alors que les cas importés ne représentaient que 10% des cas en 2002 (192 cas), la proportion atteint 75% depuis 2012 (172 cas). Ces cas proviennent pour 79% de l'Union des Comores, 15% de Madagascar et 6% d'Afrique subsaharienne (cf. Tableau 2).

Tableau 2 : Origine des cas de paludisme, Mayotte 2012-2017.

	Nombre total de cas	Cas autochtones	Cas importés	Comores	Madagascar	Afrique subsaharienne
2012	74	26	48	43	4	1
2013	80	2	78	73	5	0
2014	15	1	14	6	6	2
2015	13	1	12	2	7	3
2016	28	18	10	5	2	3
2017	19	9	10	7	1	2
Total	229	57	172	136	25	11
		25 %	75 %			

Mayotte reste donc très vulnérable et la reprise d'une transmission autochtone par introduction de parasites importés est toujours possible, d'autant que la situation épidémiologique semble se détériorer sur l'île de la Grande Comore avec 5000 cas en 2017 pour 1641 cas en 2016 (données transmises par le Plan National de lutte contre le paludisme comorien).

1-2 Prise en charge des patients impaludés et prévention du paludisme

Au sein du Centre Hospitalier de Mayotte, la combinaison d'ACT (*artemisin-based combination therapy*) utilisée, artéméther-luméfantrine (Riamet®), pour le traitement des accès palustres simples quelle que soit l'espèce en cause a été positionnée dans certains services du site central de Mamoudzou (Urgences, Médecine, Réanimation), et dans les Centres médicaux de Référence de périphérie.

Le traitement du paludisme se présente sous la forme d'un « kit paludisme » disponible au niveau des services cliniques comportant :

- une boîte de Riamet® : le traitement complet de 3 jours est remis aux patients traités en ambulatoire pour éviter les arrêts prématurés de traitement par les patients après avoir reçu la première dose lors du diagnostic ;
- une prescription nominative à destination de la pharmacie à usage intérieur (PUI) du centre hospitalier, pour tracer la délivrance d'un traitement et permettre le renouvellement de la dotation en Riamet®. Elle permet également d'identifier les accès palustres traités en services hospitaliers et de les comparer aux cas notifiés aux autorités sanitaires ;

- une fiche de déclaration de cas pour encourager et faciliter la notification aux autorités de santé (pour rappel, sur l'île de Mayotte, tous les cas de paludisme diagnostiqués sont à déclaration obligatoire auprès des autorités de santé).

L'hôpital central de Mamoudzou dispose d'un laboratoire d'analyses biologiques fonctionnant 24h/24. Les Centres médicaux de Référence sont équipés d'analyseurs HemoCue® de dépistage d'une anémie.

Le suivi des patients est très difficile : beaucoup sont en situation irrégulière sur le territoire et ne reviennent pas en consultation de suivi en l'absence de symptômes.

1-3 Lutte contre le paludisme

La lutte antivectorielle à Mayotte marque le pas avec :

- l'abandon progressif des aspersion intra-domiciliaires depuis 2012 et un habitat mal adapté pour une efficacité pérenne des insecticides ;
- un programme de distribution de moustiquaires à imprégnation durable de 2012 à 2016, non pérennisé, avec une nouvelle distribution limitée à certaines zones en prévision.

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, 5, 9, 16].

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

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

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

Ces informations ont été détaillées dans l'avis du HCSP du 15 septembre 2017 relatif à l'utilisation de la primaquine à visée altruiste contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* en Guyane [6].

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 [3, 7, 17] pour interrompre la transmission de *P. falciparum* à Mayotte, le HCSP a retenu :

- Les arguments suivants :
 - Arguments pour :
 - o 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] ;
 - o 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 2¹, et 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, 12, 13, 14, 15] ;
- les résultats de 3 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 ;
 - o la faible prévalence et les caractéristiques du déficit en G6PD à Mayotte : une étude réalisée en 2000 sur presque 500 échantillons de nouveau-nés dans la population comorienne de Marseille (40.000 individus) rapporte une prévalence de déficit (inférieur à 10%) de 9,6% chez les nouveau-nés de sexe masculin. La caractérisation des mutations effectuée chez 14 d'entre eux et chez 3 filles a montré qu'il s'agissait 14 fois d'un variant A- (forme modérée africaine), et 3 fois de mutations Med sévères. Deux des filles étaient hétérozygotes composites pour la mutation Med et le variant A-, et la troisième était homozygote A-. L'étude rapporte aussi la prévalence des déficits en G6PD dans les pays d'origine des ancêtres variant de 9.5 à 26% [2] ;
 - 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 aigue).

¹ 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 recommande :

- qu'une dose unique de primaquine base soit prescrite à tous les patients atteints de paludisme non compliqué à *P. falciparum* confirmé (par frottis sanguin / goutte épaisse ou test de diagnostic rapide), 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 chez l'adulte (soit 15 mg chez un adulte de 60 kg), et chez l'enfant de plus d'un an ou de plus de 10 kg ;
 - en même temps que l'ACT ;
- qu'un dépistage préalable d'anémie par mesure du taux de l'hémoglobine (par NFS ou par HemoCue®) soit systématiquement effectué le jour du diagnostic de l'infection à *P. falciparum*,
 - qu'en cas de mise en évidence d'une anémie sévère (taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dL) :
 - la primaquine ne soit pas prescrite le jour de l'accès palustre en même temps que l'ACT, l'existence d'un déficit en G6PD n'étant pas connue ;
 - la prescription de primaquine soit :
 - si c'est possible, différée de 10 à 15 jours après vérification du taux d'hémoglobine, voire correction si besoin,
 - non prescrite si le contrôle du taux d'hémoglobine n'est pas réalisable dans ce délai.
- qu'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) du centre hospitalier ;
- que les patients soient informés de :
 - l'importance du suivi de l'accès palustre à J3, J7 et J28 afin de vérifier, selon les recommandations OMS, l'efficacité du traitement par ACT ;
 - la survenue possible, même si exceptionnelle, d'une anémie hémolytique liée à la prise de primaquine, de symptômes d'anémie hémolytique (urines foncées) et de la conduite à tenir (avec remise d'une fiche spécifique d'information, adaptée à partir des conseils au patient proposés par l'OMS [19])
- que 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 ;
- que les prescripteurs déclarent les effets indésirables observés au système de pharmacovigilance même si la dispensation dans le cadre de l'ATU de cohorte s'accompagne d'une surveillance systématisée des effets secondaires et de leur déclaration aux centres de pharmacovigilance.

Le Haut Conseil de la santé publique rappelle l'importance du maintien des autres mesures de contrôle du paludisme pour empêcher la reprise de la transmission vectorielle locale : aspersions d'insecticides dans les maisons et distribution de moustiquaires imprégnées.

Le Haut Conseil de la santé publique souligne l'intérêt d'une étude de prévalence des déficits en G6PD en population mahoraise et **insiste sur** l'intérêt individuel de la caractérisation des déficits en G6PD par génotypage chez les patients pris en charge pour un accès palustre à *P. falciparum*.

Le Haut Conseil de la santé publique rappelle que les traitements concomitants du patient doivent être pris en compte dans la prescription de primaquine, notamment les médicaments myélosuppresseurs (chimiothérapie, colchicine, etc.) ou potentiellement responsables d'hémolyse (dapsonne, quinolones, sulfamides, sulfaméthoxazole-triméthoprimine, etc.) qui peuvent augmenter le risque de toxicité hématologique. Néanmoins, ce risque est probablement négligeable lors d'une administration unique de la primaquine comme c'est le cas dans l'utilisation à visée altruiste.

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 16 mars 2018. 14 membres présents sur 18 membres qualifiés ont participé au vote. Aucun conflit d'intérêt soumis à dépôt ; 14 vote pour, 0 vote contre, 0 abstention.

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] Badens C *et al.* Molecular basis of haemoglobinopathies and G6PD deficiency in the Comorian population. *Hematol J*. 2000;1(4):264-268. DOI: 10.1038/sj/thj/6200042
- [3] 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.
- [4] CIRE Océan Indien. Situation épidémiologique du paludisme à Mayotte. Point épidémiologique. 2018. N°6 : 1-3. <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Publications-et-outils/Points-epidemiologiques/Tous-les-numeros/Ocean-Indien/2018/Surveillance-du-paludisme-a-Mayotte.-Point-epidemiologique-au-29-janvier-2018>
- [5] Graves P.M., *et al.* Primaquine or other 8-aminoquinoline for reducing Plasmodium falciparum transmission. *Cochrane Database Syst Rev*. (2018), Issue 2. Art. No.: CD008152. (2018). 2. DOI: 10.1002/14651858.CD008152.pub5
- [6] Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Avis du 15 septembre 2017 relatif à l'utilisation de la primaquine à visée « altruiste » contre le paludisme à Plasmodium falciparum en Guyane. 2017. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=631>
- [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] Maillard O *et al.* Major decrease in malaria transmission on Mayotte island. *Malar. J*. 2015 ; 14:323. DOI : doi: 10.1186/s12936-015-0837-6
- [11] Maillard O *et al.* Surveillance du paludisme à Mayotte entre 2007 et 2016. *Bull. Epidemiol. Hebd*. 2017; (24-25):512-520. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/24-25/2017_24-25_1.html
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [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_hm_gmp_2015.1.pdf
- [19] WHO. Dépistage du déficit en G6PD pour une utilisation sans risque de la primaquine dans le traitement radical du paludisme à P vivax ou P ovale. Note d'orientation. Genève: Organisation mondiale de la santé ; 2017. Licence : CC BY-SA 3.0 IGO

Annexe 1 : saisine de la DGS

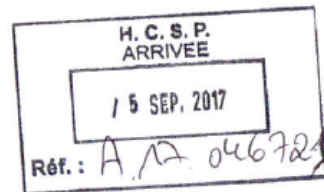


MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

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-17-019675



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

Paris, le - 4 SEP. 2017

Objet : Demande d'extension de l'avis relatif à l'utilisation de la primaquine à visée « altruiste » contre le *Plasmodium falciparum*, à Mayotte

Suite à la demande de mise à jour de l'avis à l'utilisation de la primaquine à visée « altruiste » en Guyane, nous souhaiterions étendre cette saisine à **Mayotte**.

En 2017, la recrudescence des cas de paludisme est confirmée à Mayotte, avec 6 nouveaux cas à *P. falciparum* signalés à la plateforme de veille sanitaire de l'ARS OI depuis le début de l'année. Bien que le nombre de cas rapportés soit peu important, ces dernières années, la présence de vecteurs compétents et l'introduction de *Plasmodium sp (species pluralis)* par des voyageurs provenant de pays endémiques à Mayotte fait de ce territoire, une zone vulnérable au paludisme.

Il apparaît donc important que le programme de lutte anti vectorielle soit maintenu et amplifié pour éviter la réapparition d'une transmission locale et permettre l'élimination du paludisme à Mayotte.

C'est pourquoi, un avis relatif à l'utilisation à visée altruiste de la primaquine, pour les populations exposées à un risque d'endémie, dans le cadre d'une élimination du paludisme de cette zone est nécessaire.

Aussi, je souhaite avoir votre avis sur la prescription systématique d'une dose unique de primaquine à visée altruiste pour tout cas de paludisme à *Plasmodium falciparum* en population générale et ce, de manière étendue à l'île de Mayotte.

De la même manière que pour la Guyane, je vous saurais gré de préciser la nécessité ou non d'un dépistage préalable du déficit en G6PD ou d'une anémie lorsque cela est réalisable compte tenu de l'absence de bénéfice individuel et du risque d'effets secondaires potentiels associés à la dose recommandée.

Je souhaite avoir vos recommandations concernant la distribution de la primaquine à visée altruiste pour les populations exposées à un risque d'endémie pour le 28 février 2018.

Le Directeur Général de la Santé,

14 avenue Duquesne - 75350 Paris 07 SP - Tél. 01 40 56 60 00

Professeur Benoit VALLET

Annexe 2 : Liste des membres du Groupe de travail

Elsa BOHER, ANSM

Sébastien BRIOLANT, Institut de recherche biomédicale des armées

Johann CAILHOL, HCSP CS MIME

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

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

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

Personnes auditionnées

Jean-François LEPERE, CH de Mayotte

Louis COLLET, CH de Mayotte

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies infectieuses et maladies émergentes
Le 16 mars 2018

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr