

# Place de la primaquine dans la lutte contre le paludisme en Afrique francophone

## Role of Primaquine in Malaria Control and Elimination in French-Speaking Africa

S. Briolant · B. Pradines · L.K. Basco

Reçu le 7 décembre 2015 ; accepté le 5 décembre 2016  
© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2017

**Résumé** La primaquine, une amino-8-quinoléine, est un antipaludique relativement méconnu et sous-utilisé en Afrique francophone. Ce médicament possède des activités antipaludiques sur les schizontes hépatiques de toutes les espèces plasmodiales spécifiques de l'homme, les schizontes intraérythrocytaires asexués de *Plasmodium vivax* et, à un moindre degré, de *Plasmodium falciparum*, sur les gaméto-cytes matures de *P. falciparum* et sur les hypnozoïtes de *P. vivax* et *Plasmodium ovale*. L'utilité thérapeutique de la primaquine est limitée par le risque d'anémie hémolytique aiguë. Suite aux recommandations récemment formulées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), nous proposons d'examiner l'utilité de la primaquine en Afrique francophone afin d'améliorer la lutte contre le paludisme et de progresser vers son élimination. Deux indications ont été retenues par l'OMS. La première indication consiste à associer les bithérapies à base d'artémisinine à la primaquine en dose unique et faible (0,25 mg base/kg) pour éliminer les parasites asexués et sexués de *P. falciparum*. Ce schéma thérapeutique est bien toléré et présente peu de risques, même chez les individus légèrement ou modérément déficients en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Cette stratégie pourrait endiguer la transmission dans une zone en Afrique où l'incidence du paludisme à *P. falciparum* a considérablement baissé. Le traitement radical de *P. vivax* et de *P. ovale* est la seconde indication retenue par l'OMS. Le schéma thérapeutique de référence de 14 jours (0,25 à 0,5 mg base/kg par

jour) est efficace, mais il n'est pas préconisé chez les patients déficients en G6PD. Des études cliniques seront nécessaires pour mieux définir la place de la primaquine pour le traitement radical chez les patients déficitaires en G6PD en Afrique. Sans la primaquine, l'élimination éventuelle du paludisme à *P. vivax* et à *P. ovale* semble extrêmement difficile. Des données épidémiologiques mises à jour sur la G6PD, l'antigène Duffy et la répartition actuelle et le poids du paludisme à *P. vivax* et à *P. ovale* sont nécessaires pour l'utilisation rationnelle de la primaquine sur le continent africain. En outre, des essais cliniques sur la primaquine s'imposent en Afrique.

**Mots clés** Paludisme · *Plasmodium falciparum* · *Plasmodium vivax* · *Plasmodium ovale* · Chimiorésistance · Primaquine · Déficience en G6PD · Antigène Duffy · Afrique francophone

**Abstract** Primaquine, an 8-aminoquinoline, is a relatively unknown and underutilized drug in French-speaking African countries. It acts against the liver stage parasites of all human malaria species, asexual blood stages of *Plasmodium vivax* and, to a lesser degree, *Plasmodium falciparum*; *P. falciparum* mature gametocytes, and *P. vivax* and *Plasmodium ovale* hypnozoites. Gastrointestinal disturbances are its most common side effects. The clinical utility of primaquine is limited due to its hematological side effects in individuals with glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency and other contraindications (pregnant woman, breastfeeding woman, infants less than 6 months old). In the light of the recent recommendations of the World Health Organization (WHO), we propose to examine how primaquine can be used in French-speaking Africa to improve malaria control and move towards malaria elimination. Two indications supported by the WHO are of relevance in Africa. First, artemisinin-based combination therapies and primaquine given as a single low dose (0.25 mg base/kg) are effective to kill asexual and sexual parasites of *P. falciparum*, are

---

S. Briolant · B. Pradines · L.K. Basco (✉)  
Unité de Parasitologie et d'Entomologie,  
Département des Maladies Infectieuses,  
Institut de Recherche Biomédicale des Armées, France  
e-mail : leonardo.basco@ird.fr

Unité de recherche sur les maladies infectieuses et tropicales émergentes (URMITE),  
Aix-Marseille Université, UM63, CNRS7278, IRD198,  
INSERM1095, AP-HM  
IHU - Méditerranée Infection, 19-21 bld Jean-Moulin,  
13005 Marseille, France

well-tolerated, and have very little risk even in mild to moderate G6PD-deficient patients. This strategy may be helpful to contain transmission in an area in Africa where *P. falciparum* malaria incidence has decreased considerably. There is an ethical concern in administering primaquine as a gametocytocide as it does not confer any direct benefit to the treated patient. However, the single low-dose primaquine is most likely associated with very low risk for adverse hematological effects, and WHO recommends its use even without prior G6PD testing. In our opinion, clinical studies including G6PD test should be conducted to assess the safety of low-dose primaquine in African patients. Second, primaquine is effective and necessary for radical treatment of *P. vivax* and *P. ovale*, but the standard 14-day treatment (0.25–0.5 mg base/kg/day) is not recommended in patients with G6PD deficiency. Prior G6PD testing is required before prescribing primaquine for radical treatment. The use of primaquine for radical treatment in patients without contraindications does not raise any major ethical problem since the probability of relapse in patients who do not receive anti-hypnozoite treatment can be relatively high and each relapse can cause or aggravate anemia, especially in children. In our opinion, patients with mild or moderate G6PD deficiency should not be treated with primaquine at present. Further clinical studies are necessary to define the role of this drug for radical treatment in G6PD-deficient African patients. Without primaquine, the eventual elimination of *P. vivax* and *P. ovale* malaria appears to be very difficult. Updated epidemiological data on G6PD, Duffy antigen, and the current distribution of and burden due to *P. vivax* and *P. ovale* are required for a rational use of primaquine in the African continent. Moreover, clinical studies on primaquine are required in Africa.

**Keywords** Malaria · *Plasmodium falciparum* · *Plasmodium vivax* · *Plasmodium ovale* · Drug resistance · Primaquine · G6PD deficiency · Duffy antigen · French-speaking Africa

## Introduction

Synthétisée à la fin des années 1940 aux États-Unis d'Amérique, la primaquine, une amino-8-quinoléine, a été très largement utilisée dans les zones d'endémie où sévit *Plasmodium vivax* et chez les troupes américaines déployées durant les guerres de Corée et du Vietnam. Malgré plus d'une soixantaine d'années d'expérience et de recul, la primaquine reste un antipaludique méconnu et sous-utilisé dans le monde francophone.

C'est un médicament de prescription difficile en raison de ses effets secondaires hématologiques bien documentés chez

les individus déficitaires en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). La prévalence du déficit en G6PD est estimée à 5–20 % dans les pays d'endémie et est plus élevée en Afrique, de l'ordre de 10 à 26 % chez les hommes hémizygotés [10,39]. Les individus déficitaires en G6PD et recevant la primaquine s'exposent au risque d'anémie hémolytique aiguë potentiellement mortelle. En revanche, les patients ayant une activité enzymatique normale de la G6PD n'encourent aucun risque aux doses habituellement prescrites.

Nous proposons de réfléchir sur la stratégie de lutte contre le paludisme comportant l'utilisation de la primaquine en Afrique francophone.

## Activités antipaludiques de la primaquine

La molécule mère est rapidement métabolisée par le foie en carboxyprimaquine et en plusieurs métabolites actifs mal connus [65]. Les métabolites actifs inhibent la chaîne respiratoire mitochondriale du parasite [33,62]. Bien que certaines souches d'Océanie et d'Indonésie nécessitent une posologie plus élevée pour prévenir des rechutes, à l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve de résistance de *P. vivax* et de *Plasmodium ovale* à l'activité hypnozoïticide et de *Plasmodium falciparum* à l'activité gamétocytocide de la primaquine [13,20,46].

La primaquine possède une activité élevée sur les schizontes hépatiques de toutes les espèces humaines de *Plasmodium*, les hypnozoïtes de *P. vivax* et de *P. ovale*, et les gamétocytes matures de *P. falciparum*. La plupart des autres schizonticides sanguins éliminent les jeunes gamétocytes de *P. falciparum*, ainsi que tous les stades de gamétocytes des autres espèces plasmodiales de l'homme, mais sont peu efficaces contre les gamétocytes matures de *P. falciparum* [50,59]. En outre, la primaquine exerce une activité modérée sur les stades intraérythrocytaires asexués de *P. vivax* et, à un moindre degré, de *P. falciparum* [3,5,51]. In vitro, la moyenne de concentration inhibitrice à 50 % (CI<sub>50</sub>) était de 1,4 µM vis-à-vis d'isolats camerounais de *P. falciparum*, de 7,3 µM vis-à-vis d'isolats djiboutiens, de 7,5 µM vis-à-vis d'isolats gabonais et de 6,8 µM vis-à-vis d'isolats sénégalais, ce qui correspond à environ 10–15 fois moins d'activité par rapport à la chloroquine [8,49]. L'activité modérée de la primaquine sur les stades intraérythrocytaires asexués de *P. falciparum* ne permet pas de l'utiliser en thérapeutique en tant que schizonticide sanguin [7]. Les indications de la primaquine sont résumées dans le Tableau 1.

## Effets secondaires

Les effets indésirables rencontrés sont essentiellement hématologiques chez les sujets déficitaires en G6PD et digestifs

Tableau 1 Indications de la primaquine en paludologie / <i>Indication of primaquine in malariaology</i>		
Indications	Posologie	Remarques
Chimioprophylaxie causale ( <i>P. vivax/P. ovale</i> ) <sup>a</sup>	0,5 mg base/kg par jour, soit 30 mg base/jour <sup>b</sup> La prise de primaquine en monosubstance débute la veille du départ et se poursuit jusqu'à une semaine après le retour dans une zone indemne de paludisme	Indication chez les voyageurs (les adultes et les enfants qui pèsent plus de 11 kg) séjournant dans un pays d'endémie où sévit principalement (> 90 %) <i>P. vivax</i> . Le test préalable de G6PD est obligatoire
Chimioprophylaxie terminale ( <i>P. vivax/P. ovale</i> ) <sup>c</sup>	0,5 mg/kg base par jour, soit 30 mg base/jour × 14 jours La prise de primaquine débute après le retour dans un pays indemne de paludisme + Un schizonticide sanguin (chloroquine, méfloquine, doxycycline ou atovaquone-proguanil)	Indication chez les voyageurs qui ont été exposés à <i>P. vivax</i> ou à <i>P. ovale</i> pour une longue durée. Le test préalable de G6PD est obligatoire
Traitement gamétocytocide ( <i>P. falciparum</i> ) <sup>d</sup>	0,25 mg base/kg de primaquine en dose unique au jour 0 + CTA (du jour 0 au jour 2)	Indication chez les patients atteints de paludisme à <i>P. falciparum</i> confirmé par microscopie ou par test de diagnostic rapide (voir les contre-indications). Le test de G6PD n'est pas nécessaire
Traitement antirechute ( <i>P. vivax/P. ovale</i> ) <sup>e</sup>	0,25-0,5 mg base/kg par jour de primaquine (15-30 mg base/jour en une prise) pendant 14 jours <sup>f</sup> + Chloroquine (du jour 0 au jour 2 ; 10 mg base/kg au jour 0 et au jour 1 et 5 mg base/kg au jour 2) ou CTA (du jour 0 au jour 2)	La faible dose (0,25 mg base/kg par jour pendant 14 jours) pour les « souches tempérées » de <i>P. vivax</i> et une forte dose (0,5 mg base/kg par jour pendant 14 jours) pour les « souches tropicales » de <i>P. vivax</i> provenant d'Océanie et d'Indonésie. Le test préalable de G6PD est obligatoire

<sup>a</sup> Cette indication n'est pas fortement recommandée, mais reste une option aux États-Unis d'Amérique, surtout pour une courte durée de voyage à risque de *P. vivax* [6,11,28,64]. Il existe d'autres médicaments efficaces contre *P. vivax* (chloroquine, méfloquine, doxycycline, atovaquone-proguanil). Ni le Haut Conseil de la santé publique français ni l'OMS ne recommande ce type de chimioprophylaxie [26,45] ;

<sup>b</sup> Deux comprimés de 26,3 mg sel (équivalent de 15 mg base par comprimé) par jour ; maximum de 30 mg base par jour ;

<sup>c</sup> Un traitement préventif et présomptif recommandé par les *centers for disease control* (CDC), États-Unis d'Amérique, pour prévenir des rechutes [11,64]. Ni le Haut Conseil de la santé publique français ni l'OMS ne recommande la chimioprophylaxie terminale [26,45] ;

<sup>d</sup> L'administration d'une dose faible et unique de primaquine associée à une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA) est pratiquée dans la sous-région du Mékong où sévissent des souches de *P. falciparum* résistantes à l'artémisinine, ainsi que dans les pays d'endémie en phase d'élimination du paludisme à *P. falciparum* [43,46,67]. L'OMS estime qu'il est peu probable qu'une prise unique d'une faible dose de primaquine provoque l'anémie hémolytique grave, même chez les individus déficients en G6PD. Dans la littérature, on trouve une posologie plus élevée de 0,5 à 0,75 mg base/kg (correspondant à 30-45 mg base pour adulte) en dose unique de primaquine pour tuer les gamétocytes de *P. falciparum* [40-42]. Cette ancienne recommandation ne doit plus être retenue ;

<sup>e</sup> La chloroquine reste le médicament de choix pour la grande majorité des souches de *P. vivax*. Pour le traitement du paludisme à *P. ovale*, la chloroquine est indiquée. La chloroquine est efficace, bien tolérée et peut être prescrite aux femmes enceintes et aux enfants. Un traitement alternatif est l'une des CTA (artéméter-luméfantrine, dihydroartémisinine-pipéraquine, artésunate-méfloquine, artésunate-amodiaquine). La combinaison artésunate-sulfadoxine-pyriméthamine n'est cependant pas préconisée, car beaucoup de souches de *P. vivax* sont intrinsèquement moins sensibles aux antifolates. La durée de traitement est de 14 jours. Un traitement de plus courte durée n'est pas efficace [22,23] ;

<sup>f</sup> Chez les patients ayant un déficit intermédiaire (activité : 30-80 % de l'activité normale) en G6PD, il est possible d'administrer 0,75 mg base/kg de primaquine hebdomadaire pendant huit semaines, mais sous étroite surveillance médicale dans le but de déceler les premiers signes d'hémolyse (urine foncée ou noire, chute de l'hémoglobine) et d'arrêter immédiatement le traitement en cas d'anémie hémolytique aiguë [46]. Un déficit important de G6PD est une contre-indication absolue

(douleurs abdominales, nausées, vomissements, anorexie). Le risque d'anémie hémolytique aiguë peut être évité si le test de G6PD est réalisé préalablement. La prise de médicament après un repas peut atténuer les effets indésirables digestifs. De nombreux effets secondaires graves, mais rares, ont été rapportés [9,58].

## Contre-indications

La primaquine est contre-indiquée chez les patients ayant un déficit sévère en G6PD (défini comme une activité inférieure à 30 % de l'activité normale de l'enzyme), chez les femmes enceintes, chez les femmes allaitant des enfants de moins de six mois et chez les enfants de moins de six mois. L'âge limite de six mois a été fixé dans le document le plus récent de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [46]. Le document précédent de l'OMS avait fixé l'âge limite à quatre ans [42].

La primaquine pourrait être administrée (posologie alternative de 0,75 mg base/kg hebdomadaire  $\times$  8 semaines) en cas de déficit intermédiaire (activité : 30–80 % de l'activité normale de G6PD) sous étroite surveillance médicale. Tout signe d'une anémie hémolytique doit entraîner l'arrêt immédiat du traitement.

## Quels sont les rôles de la primaquine en Afrique ?

### Élimination du paludisme à *P. falciparum* en Afrique

L'élimination du paludisme est devenue envisageable dans beaucoup de pays d'endémie, y compris dans certains pays en Afrique. Dans ce contexte, la primaquine pourrait jouer un rôle en bloquant la transmission de *P. falciparum*. Aujourd'hui, les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) représentent le pilier de la thérapie antipaludique en Afrique. Les dérivés de l'artémisinine éliminent rapidement les parasites intraérythrocytaires asexués et les jeunes gamétocytes, mais épargnent les gamétocytes matures. Ainsi, une guérison n'exclut pas la transmission des gamétocytes. L'ajout systématique de la primaquine aux CTA permet d'éliminer les gamétocytes matures de *P. falciparum*. La combinaison CTA–primaquine est donc complémentaire pour améliorer l'efficacité de la lutte contre le paludisme.

Bien qu'une des méta-analyses mette en doute l'efficacité d'une faible dose de primaquine pour éliminer les gamétocytes matures de *P. falciparum*, la majorité des experts considèrent que son efficacité gamétocytocide est incontestable [1,25,46,66]. Quant à sa toxicité, aucun décès n'a été rapporté avec une dose unique de 0,25 mg base/kg, et le risque d'anémie hémolytique aiguë est négligeable à cette faible dose

[4,53]. Toutefois, à une dose unique de 0,75 mg base/kg, des cas d'anémie hémolytique aiguë ont été observés [54].

La plupart des pays qui ont réussi à éliminer ou à faire baisser considérablement l'incidence du paludisme à *P. falciparum* n'ont pas eu recours à la primaquine. Ces pays sont généralement caractérisés par une faible transmission du paludisme, souvent saisonnière. En revanche, dans les pays à transmission élevée, il est peu probable d'éliminer le paludisme sans recourir à la primaquine, même si l'incidence du paludisme baisse. Plus un pays avance vers une baisse de la transmission du paludisme à *P. falciparum*, plus il sera confronté à au moins deux problèmes épidémiologiques liés :

- aux porteurs asymptomatiques, souvent avec une parasitémie non décelable par microscopie ou par test de diagnostic rapide (TDR), voire même par des techniques de biologie moléculaire comme la *polymerase chain reaction* (PCR) classique, qui servent de réservoirs permettant l'entretien de la transmission ou la possibilité d'émergence d'une épidémie ;
- aux porteurs de gamétocytes (qui peuvent faire partie d'une population de porteurs asymptomatiques ou non). À l'heure actuelle, nous ne disposons pas d'outils suffisamment sensibles pour déceler la totalité des porteurs asymptomatiques au sein d'une population.

Dans les pays qui s'appêtent à entrer en phase d'élimination, plusieurs approches sont possibles. L'administration massive de médicament est une stratégie, déjà mise en œuvre à plusieurs reprises par le passé, mais qui a entraîné plus d'échecs que de succès. Elle consiste à traiter tous les habitants consentants sans établir le diagnostic du paludisme. Cette approche a l'avantage de toucher les porteurs asymptomatiques, mais sa réussite est conditionnée par la coopération et la participation active de la grande majorité de la communauté. L'OMS recommande une stratégie plus limitative, avec l'administration de primaquine chez les patients dont le diagnostic biologique de paludisme à *P. falciparum* est confirmé.

Des questions d'ordre éthique se posent pour l'utilisation de la primaquine en tant que gamétocytocide. Le traitement n'apporte aucun bénéfice direct à la personne traitée. Il s'agit d'un traitement altruiste, qui bénéficiera à la communauté, en réduisant la transmission du paludisme, mais qui pourrait exposer l'individu au risque d'une éventuelle toxicité médicamenteuse.

D'après l'analyse des données cliniques disponibles, une faible dose unique de primaquine est associée à un risque minime de provoquer des effets secondaires hématologiques, à tel point que le dosage préalable de l'activité enzymatique de la G6PD ne serait pas indispensable [46,53]. Une administration de la dose unique de primaquine serait justifiée, même chez les porteurs asymptomatiques. Toutefois, le

principe de précaution s'impose en Afrique où les données cliniques et épidémiologiques sont rares, voire inexistantes. La variante prédominante du déficit en G6PD en Afrique subsaharienne, appelée A<sup>-</sup>, est associée à un faible taux de déficit et à un moindre risque d'anémie hémolytique. Avant de préconiser l'administration systématique de la primaquine dans un pays africain, il conviendrait de réaliser des études pilotes, en prenant soin de mesurer l'activité enzymatique de la G6PD préalable à la prise de primaquine à dose unique pour confirmer l'innocuité de la primaquine à faible dose chez les populations africaines.

### Cure radicale et élimination du paludisme à *P. vivax* et à *P. ovale* en Afrique

*P. vivax* est endémique en Afrique de l'Est (Soudan, Éthiopie, la corne d'Afrique), à Madagascar et en Afrique de l'Ouest (Mali, Mauritanie). Bien que la présence de l'antigène Duffy à la surface des hématies ait été considérée depuis plus d'un demi-siècle comme une condition nécessaire permettant au parasite d'envahir les hématies, ces dernières années, la présence de *P. vivax* a été signalée chez les populations africaines noires, majoritairement Duffy-négatives, dans plusieurs pays africains francophones comme le Sénégal, le Congo et le Cameroun [16,21,29,34,38]. En effet, plusieurs études récentes ont démontré que les sujets Duffy-négatifs sont susceptibles d'être infectés par *P. vivax* [35,36,68]. Le nombre de patients atteints de paludisme à *P. vivax* alors qu'ils sont Duffy-négatifs semble pour l'instant limité sur le continent africain, à l'exception de Madagascar. L'endémicité de *P. vivax* sur le continent africain est une réalité et, dans certains pays comme la Mauritanie, l'incidence du paludisme à *P. vivax* est en constante augmentation [47]. Quant à *P. ovale*, cette espèce plasmodiale est endémique en Afrique, y compris à Madagascar. *P. vivax* et *P. ovale* peuvent même être sympatriques.

L'objectif du traitement du paludisme à *P. vivax* et à *P. ovale* est l'élimination des stades sanguins asexués et des hypnozoïtes pour prévenir les rechutes. À l'heure actuelle, la primaquine est le seul médicament capable d'éliminer les hypnozoïtes. Son efficacité est établie [22,30]. En l'absence de prise de primaquine, les probabilités de rechute après une primo-infection à *P. vivax* sont estimées à 50 à 60 % en Asie du Sud-Est, à 30 % en Indonésie et 15 à 20 % dans le sous-continent indien [42]. La première rechute de *P. vivax* survient environ cinq à sept semaines après le traitement à la chloroquine lorsqu'il s'agit d'une « souche tropicale » de *P. vivax* (une « souche tempérée » resurgit beaucoup plus tard, souvent près d'un an après l'infection primaire). Le délai de rechute après le traitement par une des CTA dépend de la demi-vie d'élimination du médicament associé aux dérivés de l'artémisinine. Plus la demi-vie d'élimination est longue (comme pour la méfloquine ou

la pipéraquline), plus le délai de l'apparition de la première rechute à *P. vivax* est retardé. Les caractéristiques des rechutes chez *P. ovale* sont peu étudiées et peu connues, mais les rechutes de *P. ovale* surviendraient moins fréquemment que celles de *P. vivax* [55]. La primaquine est de plus en plus associée à la chloroquine dans le traitement de *P. vivax* à la dose de 25 mg base/kg de chloroquine sur trois jours (10, 10 et 5 mg/kg) et de 14 jours de primaquine à 0,25 mg base/kg par jour en Asie du Sud-Est, en Inde ou en Amérique du Sud [12,24,56].

Contrairement au traitement gamétocytocide, le traitement antirechute consiste à administrer de multiples prises de primaquine, à une dose plus élevée, ce qui augmente le risque des effets indésirables. Le risque de l'anémie hémolytique aiguë entraînant le décès d'un patient est réel mais limité [43]. Durant les six décennies d'utilisation du médicament, 14 cas mortels ont été associés à la prise de primaquine, dont six avec un déficit en G6PD avéré. Le risque de mortalité dû à la prise de primaquine est estimé à 1 sur 621 428 [46]. Lors d'une série de vastes campagnes de traitement de masse à titre préventif du paludisme à *P. vivax* menées entre les années 1960 et 2000 en Corée du Nord, en Afghanistan, au Tadjikistan et en Azerbaïdjan, seule une dizaine de cas d'effets indésirables graves, ne nécessitant pas d'hospitalisation, ont été rapportés parmi plus de huit millions d'individus qui ont reçu la primaquine pendant au moins 14 jours, sans dépistage préalable du déficit en G6PD [32]. La prévalence du déficit en G6PD atteint 38 % dans certains de ces pays. Ces observations semblent suggérer que les effets toxiques du traitement antirechute avec la primaquine sont rares. Toutefois, il faut souligner que la plupart de ces données, y compris l'état de déficit en G6PD, sont fondées sur des études menées en dehors de l'Afrique.

Une des clés pour garantir une utilisation rationnelle de la primaquine sur le terrain est le dépistage du déficit en G6PD. La méthode de référence pour mesurer l'activité enzymatique est fondée sur la spectrophotométrie. La spectrophotométrie n'est pas une technologie adaptée pour le terrain où vit la majorité des patients atteints de paludisme. Pour pallier cet inconvénient, deux TDR d'un déficit en G6PD sont en cours d'évaluation et de validation [2,31,61]. Il est à noter que le dosage de G6PD pourrait être normal pendant une crise hémolytique aiguë ou après transfusion, dû au nombre de réticulocytes élevé. Il est donc impératif de faire le dosage au moins deux semaines après l'hémolyse [10].

La primaquine en tant qu'antihypnozoïte semble poser moins de problèmes éthiques. La probabilité de réactivation des hypnozoïtes est suffisamment élevée pour justifier le traitement antirechute, avec un bénéfice direct pour le patient. En cas de déficience en G6PD, la primaquine ne doit pas être prescrite. Les rechutes successives seront traitées avec des schizonticides sanguins sans la primaquine.

La stratégie consistant à traiter par primaquine les patients légèrement ou modérément déficitaires en G6PD semble risquée, avec une balance bénéfique/risque probablement défavorable. Faute de données cliniques solides, l'administration de la primaquine semble peu recommandée à l'heure actuelle chez les sujets déficitaires en G6PD, quel que soit le niveau d'activité enzymatique, pour prévenir les rechutes, d'autant plus que dans la grande majorité des cas, les paludismes à *P. vivax* et à *P. ovale* restent bénins. À notre avis, il serait plus prudent de traiter la primo-infection par la chloroquine ou par une CTA, sans la primaquine, chez les patients déficitaires en G6PD, de surveiller les fièvres et les autres symptômes évocateurs du paludisme jusqu'à deux ans après la primo-infection, de déterminer l'origine des fièvres et de traiter chaque rechute confirmée avec un schizonticide sanguin (chloroquine ou CTA). Seules les études cliniques multicentriques, dans lesquelles le niveau d'activité de G6PD est mesuré en parallèle avec le traitement antirechute à la primaquine et où les patients sont suivis étroitement, pourraient nous guider à définir l'utilisation de la primaquine en tant qu'antihypnozoïte chez les patients déficitaires en G6PD.

## Perspectives

Les porteurs asymptomatiques de gamétocytes matures de *P. falciparum* et d'hypnozoïtes de *P. vivax* et de *P. ovale* représentent des points faibles et négligés dans la lutte contre le paludisme, qui pourraient entraver le processus d'élimination du paludisme en Afrique. Pourtant, l'utilisation de la primaquine permettrait d'y remédier. La question est de savoir comment utiliser cette molécule de manière adaptée et sans risque sur le continent africain. À ce jour, à part quelques pays africains anglophones, aucun pays africain francophone, à l'exception de l'Algérie, de Djibouti et de Mayotte (France), n'a adopté la primaquine comme une partie intégrante de la lutte contre le paludisme à *P. vivax* ou à *P. ovale* [44].

## Élimination du paludisme

Il n'est pas certain que l'élimination du paludisme à *P. falciparum* doive nécessairement s'appuyer sur un gamétocytocide efficace. Suite à une recommandation formulée par l'OMS, la nouvelle politique d'utilisation systématique de la primaquine en tant que gamétocytocide a été adoptée dans plusieurs pays d'endémie, notamment en Amérique du Sud, en Asie du Sud-Est, en Inde et en Iran [43]. Les résultats de la mise en œuvre de cette politique seront instructifs pour l'Afrique. Des études pilotes sous contrôle médical strict, multicentriques si possible, seront nécessaires pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la dose unique de primaquine chez les patients légèrement ou modérément déficitaires en G6PD en Afrique. Une feuille de route destinée à

optimiser l'utilisation de la primaquine en tant que gamétocytocide en Afrique a été proposée [17]. Ces propositions pourraient servir de point de départ pour intégrer la primaquine dans la chimiothérapie antipaludique en Afrique.

## Antirechute

Quant au traitement antirechute de *P. vivax* et de *P. ovale*, il faut d'abord relativiser le problème dans le contexte africain. Malgré la crainte de découvrir une incidence plus importante d'infections à *P. vivax* sur le continent africain, la part du paludisme à *P. vivax* reste très limitée, par rapport à *P. falciparum*, à l'exception de Madagascar et de la zone saharienne en Mauritanie [29,35,37]. Le poids du paludisme à *P. ovale* dépasse rarement 6 % de la totalité du paludisme dans un pays africain [18,19]. *P. ovale* est sensible à tous les médicaments actuellement disponibles, y compris à la chloroquine. *P. vivax* peut être responsable de formes graves du paludisme, comme observé en Océanie, mais à ce jour, ce problème n'a pas été rapporté en Afrique. Vu la faible part que constitue le paludisme à *P. vivax* et à *P. ovale* par rapport au paludisme à *P. falciparum* et que la maladie reste, jusqu'à preuve du contraire, bénigne sur le continent africain, il est possible de temporiser et d'adopter la stratégie de ne pas administrer la primaquine pour éliminer les hypnozoïtes et de traiter chaque rechute avec un schizonticide sanguin. Cette temporisation permettrait la mise à jour des données épidémiologiques sur le continent et la réévaluation de la situation d'ici quelques années. Cependant, cette attente ne pourrait pas être justifiée dans un pays comme la Mauritanie où le nombre de cas de *P. vivax* semble augmenter d'année en année. Il ne faut pas sous-estimer la morbidité due aux multiples rechutes, surtout chez les enfants africains.

Bien que la lutte contre le paludisme à *P. vivax* et à *P. ovale* n'ait jamais été une priorité en Afrique, les pays qui s'apprentent à entrer dans la phase de préélimination du paludisme seront obligés de faire face au problème posé par ces deux espèces plasmodiales, plus compliquées à éliminer en raison des multiples rechutes. Les phénotypes des souches de *P. vivax* et de *P. ovale* circulant en Afrique sont peu connus. Une étude montre que les rechutes représentent quatre infections sur cinq à *P. vivax* et au moins trois sur cinq à *P. ovale* chez des enfants en Papouasie-Nouvelle-Guinée et suggère l'utilisation de campagnes d'administration de masse en associant la primaquine à un schizonticide sanguin pour éliminer *P. vivax* et *P. ovale* [57]. Des données épidémiologiques de base constituent des préalables incontournables et comportent la mise à jour de la cartographie de la déficience en G6PD chez les hommes et les femmes, la répartition de l'antigène Duffy, la répartition de *P. vivax* et de *P. ovale* et le poids de la population porteuse asymptomatique, en particulier ceux qui vivent avec une faible parasitémie indécélable avec la technologie existante, sur le continent africain.

## Diagnostic

On compte sur les progrès scientifiques, notamment en matière de diagnostic, non seulement de l'espèce plasmodiale et spécifiquement des gamétocytes, mais aussi du déficit en G6PD. La sensibilité des TDR du paludisme actuellement disponibles devrait être améliorée pour détecter *P. ovale* (et *Plasmodium malariae*). On peut espérer que d'autres techniques de diagnostic d'une sensibilité et spécificité élevées et adaptées sur les lieux des soins soient mises au point dans l'avenir proche.

## Études cliniques et pharmacologiques

Malgré la recommandation de l'OMS, il existe quelques lacunes et difficultés à résoudre. La sécurité de la primaquine, même à une faible dose, n'est pas totalement assurée chez les enfants anémiés soit d'origine nutritionnelle, soit en raison d'une drépanocytose. Étant donné le polymorphisme important du gène codant la G6PD, il n'est pas certain qu'au niveau individuel les patients africains puissent être tous classés sous la « variante A<sup>-</sup> » associée à un niveau modéré du déficit en G6PD. Il faudrait aussi évaluer et établir une corrélation entre le niveau de risque d'anémie hémolytique aiguë et le niveau d'activité enzymatique de G6PD (un déficit « modéré », « intermédiaire » ou « sévère ») selon le genre et l'ethnie en Afrique. Les interactions médicamenteuses entre la primaquine et d'autres médicaments qu'un patient est susceptible de prendre (comme les antirétroviraux) sont également peu connues.

La mise en œuvre d'essais cliniques en Afrique s'impose afin d'optimiser la posologie de la primaquine adaptée aux patients africains. La distinction entre une nouvelle infection, une rechute (à partir des hypnozoïtes) et une recrudescence (réapparition des parasites présents au jour 0 après un traitement d'une efficacité partielle) est techniquement difficile à établir, même avec les outils moléculaires actuels. Ainsi, la notion d'une « résistance » à la primaquine n'est pas aisée à définir.

## Nouveaux médicaments

La tafénoquine suscite quelques espoirs, mais elle est un dérivé appartenant aux amino-8-quinoléines qui partagent les mêmes inconvénients que la primaquine [15,52]. Les résultats des études cliniques en cours montreront dans quelle mesure la tafénoquine pourrait apporter un plus par rapport à la primaquine (traitements de plus courte durée en raison d'une demi-vie très longue de la tafénoquine, mais qui de fait rend impossible son utilisation en cas de déficit en G6PD, car l'anémie hémolytique est alors irréversible contrairement à celle observée avec la primaquine). Il existe d'autres pistes à exploiter, comme par exemple les modifications chimiques de

la primaquine ou le développement clinique du bleu de méthylène qui possède une activité gamétocytocide élevée ainsi qu'une activité schizonticide sanguine *in vitro* sur *P. falciparum* et *P. vivax* [14,27,48,60,63].

## Conclusion

Un consensus sous-régional appuyé par des actions concrètes est indispensable pour définir la place de la primaquine dans la lutte contre le paludisme en Afrique. Dans les pays africains en phase d'élimination du paludisme à *P. falciparum*, l'association CTA–primaquine devrait augmenter l'efficacité globale du traitement en diminuant la transmission des gamétocytes viables aux moustiques, sans pour autant exposer les patients au risque de graves effets secondaires hématologiques. Vu la rareté de données sur l'épidémiologie de la G6PD en Afrique, l'idéal serait de mesurer l'activité enzymatique de la G6PD préalable à l'administration de la primaquine, même à une faible dose unique de 0,25 mg base/kg, au moins dans un premier temps. En revanche, la primaquine ne doit pas être prescrite pour le traitement radical de *P. vivax* ou de *P. ovale* en cas de déficience en G6PD. Cela suppose la disponibilité d'un outil de diagnostic fiable du niveau de l'activité de G6PD sur le terrain. Il est urgent de mener des études et des interventions, au niveau sous-régional, pour adapter les grandes lignes de conduite recommandées par l'OMS à la situation épidémiologique spécifique de chaque pays pour consolider les acquis de la lutte contre le paludisme, renforcer la collaboration sous-régionale et aller de l'avant.

**Liens d'intérêts :** Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

1. Abay SM (2013) Blocking malaria transmission to anopheles mosquitoes using artemisinin derivatives and primaquine: a systematic review and meta-analysis. *Parasit Vectors* 6:278
2. Adu-Gyasi D, Asante KP, Newton S, et al (2015) Evaluation of the diagnostic accuracy of CareStart™ G6PD deficiency rapid diagnostic test (RDT) in a malaria endemic area in Ghana, Africa. *PLoS One* 10:e0125796
3. Arnold J, Alving AS, Hockwald RS, et al (1955) The antimalarial action of primaquine against the blood and tissue stages of falciparum malaria (Panama, P-F-6 strain). *J Lab Clin Med* 46:391–7
4. Ashley EA, Recht J, White NJ (2014) Primaquine: the risks and the benefits. *Malar J* 13:418
5. Baird JK, Basri H, Subianto B, et al (1995) Treatment of chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* with chloroquine and primaquine or halofantrine. *J Infect Dis* 171:1678–82
6. Baird JK, Rieckmann KH (2003) Can primaquine therapy for vivax malaria be improved? *Trends Parasitol* 19:115–20

7. Baird JK, Wiady I, Sutanihardja A, et al (2002) Therapeutic efficacy of chloroquine combined with primaquine against *Plasmodium falciparum* in northeastern Papua, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 66:659–60
8. Basco LK, Bickii J, Ringwald P (1999) In-vitro activity of primaquine against the asexual blood stages of *Plasmodium falciparum*. *Ann Trop Med Parasitol* 93:179–82
9. Bouchaud O, Doumbo O, Gaye O, et al (2008) Mémento thérapeutique du paludisme en Afrique. Doin Éditions, 137 p
10. Cappellini MD, Fiorelli G (2008) Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 371:64–74
11. Centers for Disease Control and Prevention (2015) Treatment of malaria: guidelines for clinicians (United States), 8 p
12. Cheoyman A, Ruenweeraut R, Muhamad P, et al (2015) Patients' adherence and clinical effectiveness of a 14-day course of primaquine when given with a 3-day chloroquine in patients with *Plasmodium vivax* at the Thai-Myanmar border. *Acta Trop* 152:151–6
13. Collins WE, Jeffery GM (1996) Primaquine resistance in *Plasmodium vivax*. *Am J Trop Med Hyg* 55:243–9
14. Coulibaly B, Zougrana A, Mockenhaupt FP, et al (2009) Strong gametocytocidal effect of methylene blue-based combination therapy against falciparum malaria: a randomised controlled trial. *PLoS One* 4:e5318
15. Crockett M, Kain KC (2007) Tafenoquine: a promising new antimalarial agent. *Expert Opin Investig Drugs* 16:705–15
16. Culleton R, Ndounga M, Zeyrek FY, et al (2009) Evidence for the transmission of *Plasmodium vivax* in the Republic of the Congo, West Central Africa. *J Infect Dis* 200:1465–9
17. Eziefula AC, Gosling R, Hwang J, et al (2012) Rationale for short course primaquine in Africa to interrupt malaria transmission. *Malar J* 11:360
18. Faye FB, Konaté L, Rogier C, Trape JF (1998) *Plasmodium ovale* in a highly malaria endemic area of Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 92:522–5
19. Faye FB, Spiegel A, Tall A, et al (2002) Diagnostic criteria and risk factors for *Plasmodium ovale* malaria. *J Infect Dis* 186:690–5
20. Fernando D, Rodrigo C, Rajapakse S (2011) Primaquine in vivax malaria: an update and review on management issues. *Malar J* 10:351
21. Fru-Cho J, Bumah VV, Safeukui I, et al (2014) Molecular typing reveals substantial *Plasmodium vivax* infection in asymptomatic adults in a rural area of Cameroon. *Malar J* 13:170
22. Galappaththy GNL, Omari AAA, Tharyan P (2007) Primaquine for preventing relapses in people with *Plasmodium vivax* malaria. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD004389
23. Galappaththy GNL, Tharyan P, Kirubakaran R (2013) Primaquine for preventing relapse in people with *Plasmodium vivax* malaria treated with chloroquine. *Cochrane Database Syst Rev* (10):CD004389
24. Gonzalez-Ceron L, Rodriguez MH, Sandoval MA, et al (2015) Effectiveness of combined chloroquine and primaquine treatment in 14 days versus intermittent single dose regimen, in an open, non-randomized, clinical trial, to eliminate *Plasmodium vivax* in southern Mexico. *Malar J* 14: 426
25. Graves PM, Gelband H, Garner P (2014) Primaquine or other 8-aminoquinoline for reducing *Plasmodium falciparum* transmission. *Cochrane Database Syst Rev* (6):CD008152
26. Haut Conseil de la santé publique (2015) Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2015 (à l'attention des professionnels de santé). *Bull Epidemiol Hebd* 21–22:363–421
27. Held J, Jeyaraj S, Kreidenweiss A (2015) Antimalarial compounds in phase II clinical development. *Expert Opin Investig Drugs* 24:363–82
28. Hill DR, Baird JK, Parise ME, et al (2006) Primaquine: report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. *Am J Trop Med Hyg* 75:402–15
29. Howes RE, Reiner RC Jr, Battle KE, et al (2015) *Plasmodium vivax* transmission in Africa. *PLoS Negl Trop Dis* 9:e0004222
30. John GK, Douglas NM, von Seidlein L, et al (2012) Primaquine radical cure of *Plasmodium vivax*: a critical review of the literature. *Malar J* 11:280
31. Kim S, Nguon C, Guillard B, et al (2011) Performance of the CareStart™ G6PD deficiency screening test, a point-of-care diagnostic for primaquine therapy screening. *PLoS One* 6:e28357
32. Kondrashin A, Baranova AM, Ashley EA, et al (2014) Mass primaquine treatment to eliminate vivax malaria: lessons from the past. *Malar J* 13:51
33. Lanners HN (1991) Effect of the 8-aminoquinoline primaquine on culture-derived gametocytes of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Parasitol Res* 77:474–81
34. Mbenda HGN, Das A (2014) Molecular evidence of *Plasmodium vivax* mono and mixed malaria parasite infections in Duffy-negative native Cameroonians. *PLoS One* 9:e103262
35. Ménard D, Barnadas C, Bouchier C, et al (2010) *Plasmodium vivax* clinical malaria is commonly observed in Duffy-negative Malagasy people. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:5967–71
36. Mercereau-Puijalon O, Ménard D (2010) *Plasmodium vivax* and the Duffy antigen: a paradigm revisited. *Transfus Clin Biol* 17:176–83
37. Mint Lekweiry K, Ould Ahmedou Salem MS, Basco LK, et al (2015) Malaria in Mauritania: retrospective and prospective overview. *Malar J* 14:100
38. Niang M, Thiam LG, Sow A, et al (2015) A molecular survey of acute febrile illnesses reveals *Plasmodium vivax* infections in Kedougou, south-eastern Senegal. *Malar J* 14:281
39. OMS (1989) Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bull World Health Organ* 67:601–11
40. OMS (1997) Management of uncomplicated malaria and the use of antimalarial drugs for the protection of travellers. Report of an informal consultation. Genève, 18–21 September 1995, WHO/MAL/96.1075 Rev. 1, 98 p
41. OMS (2001) The use of antimalarial drugs. Report of an informal consultation. Genève. WHO/CDS/RBM/2001.33, 144 p
42. OMS (2010) Guidelines for the treatment of malaria. Second edition. World Health Organization, Geneva
43. OMS (2012) The safety and effectiveness of single dose primaquine as a *P. falciparum* gametocytocide. Bangkok, Thailand, 19 p
44. OMS (2014) World malaria report 2014. World Health Organization, Geneva, 242 p
45. OMS (2014) Voyages internationaux et santé. Mises à jour 2014 (en ligne)
46. OMS (2015) Guidelines for the treatment of malaria. 3rd edition. World Health Organization, Geneva, 317 p
47. Ould Ahmedou Salem MS, Mint Lekweiry K, Mint Deida J, et al (2015) Increasing prevalence of *Plasmodium vivax* among febrile patients in Nouakchott, Mauritania. *Am J Trop Med Hyg* 92:537–40
48. Pascual A, Henry M, Briolant S, et al (2011) In vitro activity of profeblue (methylene blue) on *Plasmodium falciparum* strains resistant to standard antimalarial drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 55:2472–4
49. Pradines B, Mamfoumbi MM, Tall A, et al (2006) In vitro activity of tafenoquine against the asexual blood stages of *Plasmodium falciparum* isolates from Gabon, Senegal, and Djibouti. *Antimicrob Agents Chemother* 50:3225–6
50. Price RN, Nosten F, Luxemburger C, et al (1996) Effects of artemisinin derivatives on malaria transmissibility. *Lancet* 347:1654–8



51. Pukrittayakamee S, Vanijanonta S, Chantra A, et al (1994) Blood-stage antimalarial efficacy of primaquine in *Plasmodium vivax* malaria. *J Infect Dis* 169:932–5
52. Rajapakse S, Rodrigo C, Fernando SD (2015) Tafenoquine for preventing relapse in people with *Plasmodium vivax* malaria. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD010458
53. Recht J, Ashley E, White N (2014) Safety of 8-aminoquinoline antimalarial medicines. World Health Organization, Geneva, 225 p
54. Reeve PA, Toaliu H, Kaneko A, et al (1992) Acute intravascular haemolysis in Vanuatu following a single dose of primaquine in individuals with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Trop Med Hyg* 95:349–51
55. Richter J, Franken G, Mehlhorn H, et al (2010) What is the evidence for the existence of *Plasmodium ovale* hypnozoites? *Parasitol Res* 107:1285–90
56. Rishikesh K, Kamath A, Hande MH, et al (2015) Therapeutic assessment of chloroquine-primaquine combined regimen in adult cohort of *Plasmodium vivax* malaria from a tertiary care hospital in southwestern India. *Malar J* 14:310
57. Robinson LJ, Wampfler R, Betuela I, et al (2015) Strategies for understanding and reducing the *Plasmodium vivax* and *Plasmodium ovale* hypnozoite reservoir in Papua New Guinean children: a randomised placebo-controlled trial and mathematical model. *PLoS Med* 12:e1001891
58. Sanofi-Aventis (2015) Renseignements thérapeutiques. Primaquine, 11 p
59. Shekalaghe S, Drakeley C, Gosling R, et al (2007) Primaquine clears submicroscopic *Plasmodium falciparum* gametocytes that persist after treatment with sulphadoxine-pyrimethamine and artesunate. *PLoS One* 2:e1023
60. Suwanarusk R, Russell B, Ong A, et al (2015) Methylene blue inhibits the asexual development of vivax malaria parasites from a region of increasing chloroquine resistance. *J Antimicrob Chemother* 70:124–9
61. Tinley KE, Loughlin AM, Jepson A, Barnett ED (2010) Evaluation of a rapid qualitative enzyme chromatographic test for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Am J Trop Med Hyg* 82:210–4
62. Vaidya AB, Lashgari MS, Pologe LG, Morrisey J (1993) Structural features of *Plasmodium* cytochrome *b* that may underlie susceptibility to 8-aminoquinolines and hydroxynaphthoquinones. *Mol Biochem Parasitol* 58:33–42
63. Vale N, Moreira R, Gomes P (2009) Primaquine revisited six decades after its discovery. *Eur J Med Chem* 44:937–53
64. Vinetz JM, Clain J, Bounkeua V, et al (2011) Chemotherapy of malaria. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (eds) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Twelfth edition, McGraw-Hill Companies, Inc., New York, pp 1383–418
65. Wernsdorfer WH, Trigg PI (eds) (1987) Primaquine: pharmacokinetics, metabolism, toxicity and activity: proceedings of a meeting of the scientific working group on the chemotherapy of malaria, UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, held in Geneva, Switzerland, 27–28 February 1984, 164 p
66. White NJ, Ashley EA, Recht J, et al (2014) Assessment of therapeutic responses to gametocytocidal drugs in *Plasmodium falciparum* malaria. *Malar J* 13:483
67. White NJ, Qiao LG, Qi G, Luzzatto L (2012) Rationale for recommending a lower dose of primaquine as a *Plasmodium falciparum* gametocytocide in populations where G6PD deficiency is common. *Malar J* 11:418
68. Wurtz N, Mint Lekweiry K, Bogreau H, et al (2011) Vivax malaria in Mauritania includes infection of a Duffy-negative individual. *Malar J* 10:336