

**Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique**



U.S.T.T-B

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple Un But Une Foi

**UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIE DE
BAMAKO**

FACULTÉ DE PHARMACIE (FAPH)

Année universitaire 2012 – 2013

N°/

Thèse

REVUE DE LA LITTERATURE SUR LA TOXICITE ET LES EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX DES ANTIPALUDIQUES

**Présentée et soutenue publiquement le .../.../ 2013 devant la Faculté de
Pharmacie du Mali**

Par

MONSIEUR EVA FREDDY MICHEL

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)

JURY

Président du jury : Professeur Hamar Alassane TRAORE

Membres : Professeur Bouraïma MAIGA

Dr Broulaye TRAORE

Dr Yaya COULIBALY

Directeur de thèse : Professeur Mahamadou DIAKITE

Le Très Bon et Merveilleux Dieu, Son Fils Jésus Christ et le Saint Esprit

Père très saint et plein de grâce, Seigneur Jésus Christ et à toi Esprit Saint. Tu es le seul et unique vrai Dieu, miséricordieux, créateur de tout l'univers et tout ce qui s'y trouve. Merci infiniment pour toutes les grâces dont j'ai et je fais l'objet, merci pour tout ton aide, merci pour la santé, merci pour le courage et pour tous les moments où tu m'as mise à l'école de la vie qui ont été nécessaires pour la réalisation de ce travail, merci de m'aimer autant. **Que Ton Nom Eternel soit loué d'éternité en éternité AMEN**

DEDICACE

Je dédie ce travail à tous les membres de ma famille de Mintyaeminumine et de Meyos particulièrement :

A mon papa Eko Ndo Jean-Pierre

Papa je ne saurais trouver les mots justes pour t'exprimer ma gratitude. Ta patience et ton soutien ne m'ont jamais fait défaut. Merci pour l'éducation que tu m'as inculquée, elle n'a pas été vaine. Ta rigueur dans le travail et les énormes sacrifices consentis à mon endroit ont donné ce modeste travail que je t'offre. Merci, je te serai infiniment reconnaissant et que le Seigneur puisse te prêter longue vie.

A ma maman Evina Mintcha Dorothée

Maman, merci pour toutes les paroles d'encouragement, merci pour toutes les prières adressées au Seigneur pour ma réussite à mes différents examens. Merci, maman de m'avoir donné la vie et pour ta bienveillance. Que le Seigneur t'accorde longue vie pour moi et surtout la bonne santé.

A mes oncles et tantes

Dr Mindja Eko David, Ndo Modérant dit mon papa, maman Rési Colette dit Mima, papa Eko Jean Roger, papa Martin, papa Mekodane Albert dit Mekouri, papa Mvotto Janvier, Lydie, Monique, feu Jacqueline, Moyé dit Arabe, maman Cécile, maman Thérèse Edima, maman Brigitte, maman Rosette, maman Jeannette, Nestor, Mr l'abbé, Louis

Vous avez su activer en moi le gout des études. Si ce travail est une réussite, je le dois à vos conseils, votre soutien et vos encouragements. Permettez moi chers tantes et oncles de vous exprimer tous mes remerciements pour vos grands appuis et toutes vos prières. Recevez toutes ma reconnaissance. Que Dieu bénisse vous et vos familles.

A Doris Lucie Gaëlle Bissa Evina

Merci d'être entré dans ma vie et moi dans la tienne je ne dirais pas ce que je ressens pour toi ici car tu le sais. Sache une seule chose que tu compte beaucoup beaucoup pour moi ma chérie. Que le Seigneur nous accorde ces grâces afin de réaliser nos rêves. Soit bénie ma bien aimée.

A mes frère et cousins

Collins, Trosky, Olivier, Stéphane, Hervé, Nickson, Dr Edoua Brice, Brice moneyékombou, Ella Fernand dit Chico, Béko dit tonton, Pasteur Collins, Emmanuel Avebe dit Abelou, Oyono Eyene Thierry, Zeh Emry dit Savio, Nkomo Nkomo Joseph dit l'hermite, Dr Ze Pierre Arsène, Pierre Kémafobang dit sassus

Vos encouragements et vos soutiens au moment distingué n'ont pas été vains. Que Dieu vous bénisse.

A mes sœurs et cousines

Feu bijou, Vanina, Vanessa, Leticia, Paulette Mva, Darlène dit Nguimgo, Clarisse, Louissette, Oliva Nguéle et toute celles qui ne verrons pas leurs noms, merci pour tout le soutien, que le Seigneur vous assiste dans vos études, travail et l'éducation de vos enfants.

Durant le temps que j'ai passé loin de vous et qui se solde par ce travail, vous m'avez beaucoup manqué, je sais que je vous ai manqué aussi. Que Dieu nous accorde de rattraper ce temps, Qu'il vous donne longue vie, dans la santé et le bonheur car je suis conscient des dures sacrifices consenti pour l'obtention de ce travail. Je vous aime beaucoup.

Au Professeur Mahamadou Diakité

Cher maître les mots me manquent pour vous exprimer ma reconnaissance. Vous avez participé à forger cet homme que je suis aujourd'hui, car vous m'avez initié dans le travail bien fait et dans le raisonnement critique. Ceci tout d'abord en tant que professeur d'immunologie où j'ai beaucoup appris, pour ensuite m'accompagner dans le travail à l'officine où j'ai bénéficié de vos conseils et surtout de votre approche quant à la gestion d'une officine de pharmacie et enfin dans ce travail de thèse où votre approche de la critique scientifique m'a permis de corriger beaucoup de mes faiblesses. Merci cher maître pour le temps que vous avez consenti pour ma formation et que Dieu créateur de l'univers et auteur de toute intelligence vous accorde longue vie afin de transmettre votre connaissance à la génération future et qu'il me permette d'en faire autant.

REMERCIEMENT

A ma deuxième patrie, le Mali

Malgré la faiblesse des ressources tu arrives à assurer l'éducation des dignes fils et filles de notre continent, l'Afrique. Merci très cher Mali de m'avoir accordé la chance de bénéficier de la meilleure des richesses qu'un homme puisse posséder. Je te serai toujours reconnaissant.

A l'Afrique toute entière

Que la recherche de la paix, du savoir et celui du développement soient la priorité de tes dignes fils et filles. Que ce modeste travail contribue à l'amélioration de l'état de santé de ta population.

Aux Dr Mamadou Coulibaly, Dr Sékou Bah, Dr Jérémie Dioné, Dr Amina Gakou, Dr Sidibé Alima Samba, Dr Jule André, Dr Berved Zogoi, Dr Patrick collossom

Vos soutiens tant moral, psychologique et matériel ne m'ont jamais fait défaut. Retrouvez ici ma profonde et mes sincères remerciements pour tout le service rendu.

A mes amis (es) :

André Sidibé et famille, René Keita et famille, Esaie Keita et famille, Moussa Konaté et famille, Ladjó Sogoba dit coache et famille, Marcel Kégné Sipouaca et famille, Benjamin Keita et famille, Dr Housnatou Timbely, Tonton Dramane Timbely, Bibatou, Frank, Fouseiny, Kouakou Celestin Foly et famille, Emmanuel Goita, Ousmane Goita, Lassina Traoré et famille, Mbangueboussa Félicien et famille, Dr crosil Mayap, Dr Nga Delphine, Dr Ze Iombo, Dr Tracy Joyner, Dr Francine Kemayou, Dr Nleme Fleurette, Dr Ebanga Gatien, Elodie Chagop, Danielle Mani Estelle, Emma Nsia, Bilkisou, Dr Sanogo, Dr Drissa Konaté, Dr Séidina, Dr Salam, Dr Ismael, Int. Nafissatou Sissoko, Int. Souleymane I. Mamoudou, Ange Castillas, Justine Takos Donald, Romualde, Cathy.

Merci beaucoup pour votre assistance pendant les moments difficiles je ne pourrais pas vous le rendre et sachez que, à vos côtés j'ai aussi beaucoup appris, que le Seigneur vous bénit abondamment car je sais que vous avez été des étoiles du nord qui m'ont conduis plus près de mon Seigneur Jésus Christ.

A l'église de Bamako Coura

A toutes et tous je sais que vous avez contribués de près ou de loin à être ce que je suis aujourd'hui. A chacun d'entre vous que le Seigneur vous bénit énormément. Merci

A la Chorale Francophone et le Groupe de partage Camerounais de Bamako coura

Ma deuxième famille je ne vous oublierai jamais. Les mots me manquent vraiment. Seulement je sais que je vous aime tous et toute d'une manière particulière. Merci

Aux Pasteurs Daniel Tangara et Dako

Vos messages, vos prédications et votre assistance ont façonnés ma spiritualité et fait de moi cet homme qui aujourd'hui craint Dieu. Merci que le Seigneur continue de vous assister dans cette lourde tâche et vous ouvre les écluses du ciel.

Au laboratoire d'immunogénétique et parasitologie, et de Génomique protéomique du MRTC.

Merci pour votre assistance intellectuelle et humaine car l'esprit d'équipe qui vous anime fait de vous des chercheurs aux grandes qualités d'esprit. Merci

A notre maître et président du jury

Professeur Hamar Alassane TRAORE

Praticien hospitalier-universitaire,

Responsable des cours de sémiologie médicale à la FMOS,

Chef de service de médecine interne à l'Hôpital national du Point G,

Coordonateur du DES de médecine interne,

Président de la commission scientifique de lutte contre le VIH/SIDA,

**Président de la commission médicale de l'établissement du CHU du point
G.**

Votre courtoisie, votre rigueur et l'ampleur de vos connaissances font de vous l'un des grands maîtres de notre faculté. Nous sommes très contents et fiers d'être comptés parmi vos élèves.

Veillez trouver ici cher maître, l'expression de notre admiration et notre sincère reconnaissance.

A notre maître et membre du jury

Professeur Bouraïma MAIGA

Gynécologue Obstétricien

Chef de service de Gynécologie Obstétrique au CHU du point G,

Détenteur d'un diplôme de reconnaissance décerné par le ministère de la femme, de l'enfant et de la famille,

Détenteur d'un ciwara d'excellence en 1997,

Détenteur d'un prix Taraboïrè dans le cadre de la lutte contre la mortalité maternelle en 2006,

Chevalier de l'Ordre National du mali.

Nous vous remercions pour l'accueil spontané et affectueux que vous nous avez accordé. Votre façon particulière d'établir un rapport basé sur la confiance entre le professeur et son élève, remplie d'affection, d'écoute, de rigueur et d'exigence scientifiques et votre simplicité à transmettre aux autres vos connaissances font de vous un maître apprécié. Veuillez cher maître, recevoir ici l'expression de nos sincères remerciements.

A notre maître et membre du jury

Docteur Broulaye TRAORÉ

Chef de service de pédiatrie générale au CHU Gabriel Touré,

Président de l'association Malienne de lutte contre les déficiences mentales chez l'enfant,

Chargé de cours de pédiatrie à l'institut national de formation en science de la santé (INFSS)

Cher maître c'est un grand honneur et une source de joie pour nous de vous compter parmi les membres du jury malgré vos multiples occupations.

La rigueur dans le travail, l'amour du travail bien fait, le souci constant et permanent dans la formation, l'amitié profonde pour vos collaborateurs font de vous un homme très admirable.

Le jugement que vous porterez sur ce modeste travail nous rendra un estimable service car il sera l'expression de votre pratique.

Votre présence dans ce jury nous reconforte énormément.

A notre maître et membre du jury

Docteur Yaya COULIBALY

Docteur en pharmacie

Charger de cours de législation à la faculté de pharmacie

Directeur général de la pharmacie et du médicament au ministère de la santé (DPM)

Cher maître vous nous avez acceptés malgré vos multiples occupations.

Vos qualités humaines et votre générosité fait de vous un homme remarquable.

Nous avons également apprécié votre disponibilité et votre rigueur dans le travail bien fait.

Nous vous prions de recevoir ici cher maître, l'expression de notre profonde gratitude.

A notre maître et Directeur de thèse

Professeur Mahamadou DIAKITIÉ

Docteur en pharmacie,

PhD en génomique humaine,

Professeur titulaire en Immunogénétique et de parasitologie,

Secrétaire du comité d'éthique au Malaria Research and Training Centre (MRTC) et de la faculté de pharmacie (FAPH)

Secrétaire principal de la FMOS

Responsable du laboratoire Immunogénétique du centre de

Recherche et de formation sur le paludisme (MRTC)

Cher maître vous nous avez accepté avec facilité à vos côté et vous nous avez guidés tout au long de notre formation au MRTC. Votre simplicité, votre rigueur, critique et vision scientifique, votre générosité et votre bonté font de vous un exemple à suivre. Vous nous avez appris le sens du travail bien fait, la recherche constante de l'excellence, l'humilité, le respect d'autrui, la justice qui sont des qualités requises pour un bon scientifique. Recevez ici nos remerciements les plus profonds car vous êtes un bon éducateur.

Table des matières

Liste des tableaux.....	17
Liste des figures.....	17
Sigles et Abréviations	19
1. Introduction	21
2. Objectif de l'étude	23
2.1. Objectif général	23
2.2. Objectifs spécifiques	23
3. Généralités sur le paludisme	24
3.1. Groupes à risques de paludisme sévère	24
3.2. Physiopathologie du paludisme.....	24
3.3. Difficultés actuelles du traitement antipalustre.....	25
3.3.1. Chimiorésistance du parasite aux antipaludiques	25
3.3.2. Coût du traitement antipalustre	25
3.3.3. Diagnostic	26
3.4. Traitement actuel du paludisme	26
3.4.1. Traitement de l'accès palustre simple.....	27
3.4.2. Traitement de l'accès palustre grave et compliqué	28
3.4.3. Traitement du paludisme chez la femme enceinte	29
3.4.4. Chimio-prévention du paludisme saisonnier	30
3.4.5. Problèmes liés à la prise en charge des cas de paludisme.....	30
3.5. Médicaments antipaludiques et grossesse.....	32
3.5.1. Terminologie	32
3.5.1.1. Phases du développement humain.....	33

3.5.1.2. Anomalie du développement humain, malformation congénitale....	33
3.5.2. Tératologie, agents tératogènes.....	34
3.5.2.1. Risques de base associés à la grossesse	36
3.5.2.2. Risque malformatif de base	36
3.5.2.3. Autres risques de base associés à la grossesse.....	37
3.5.2.4. Principes de tératogénèse.....	37
3.5.2.4.1. Accessibilité du médicament au produit de conception.....	38
3.5.2.4.2. Relation dose-effet	38
3.5.2.4.3. Sensibilité d'espèce.....	38
3.5.2.4.4. Sensibilité selon le stade de développement au moment de l'exposition	38
3.5.3. Méthodes d'évaluation du risque médicamenteux au cours de la grossesse.....	40
3.5.3.1. Données animales	40
3.5.3.2. Cas isolés.....	41
3.5.3.3. Séries de cas.....	41
3.5.3.4. Registres et bases de données	42
3.5.3.5. Études épidémiologiques.....	42
3.5.3.6. Résumé du risque médicamenteux au cours de la grossesse	42
4. Différents types d'effets indésirables des antipaludiques	47
4.1. Définition d'un effet secondaire	48
4.2. Différents types d'effets indésirables	50
4.2.1. Effet nocebo	50
4.2.2. Effet toxique	51
4.2.3. Effet Idiosyncrasique.....	52

4.3. Intérêt de l'étude des effets secondaires.....	52
4.3.1. Pour le malade et/ou ses proches	52
4.3.2. Pour le médecin clinicien	52
4.3.3. Pour l'industriel	53
4.3.4. Pour le pharmacologue	53
4.3.5. Pour la science	53
4.4. Classification des effets indésirables médicamenteux (EIM).....	53
4.4.1. Classification selon la fréquence	54
4.4.2. Classification selon la nature des EIM	54
4.4.3. Classification des EIM selon le mécanisme.....	55
4.4.3.1. Effets secondaires de type A (dose dépendante).....	55
5. Méthodologie	61
5.1. Cadre d'étude	61
5.2. Type et période d'étude.....	61
5.3. Population d'étude	61
5.4. Critères d'inclusion.....	61
5.5. Critères de non-inclusion	61
5.6. Méthodes de collecte des données	61
6. Evénements indésirables médicamenteux publiés sur les antipaludiques.....	62
6.1. Amino-4-quinoléines (amodiaquine, chloroquine)	62
6.1.1. Amodiaquine	63
6.1.2 Chloroquine.....	68
6.1.3. Toxicité des amino-4-quinoléines au cours de la grossesse	70
6.2. Aryl-amino-alcools (quinine, méfloquine, halofantrine)	71
6.2.1. Quinine	72
6.2.2. Halofantrine.....	80

6.2.3. Méfloquine	83
6.2.4. Autres amino-alcools.....	88
6.2.5. Toxicité des amino-alcools au cours de la grossesse.....	88
6.3. Antifoliques et antifoliniques (pyriméthamine, proguanil, chlorproguanil, dapsons, sulfadoxine, sulfamides, sulfones)	92
6.3.1. Antifoliques.....	92
6.3.2. Antifoliniques	93
6.3.3. Effets indésirables et toxicité des antifoliques et des antifoliniques ...	94
6.3.4. Toxicité des antifoliques et antifoliniques au cours de la grossesse ..	94
6.4. Dérivés de l'artémisinine ou qinghaosu (artémisinine, artéméther, artééther, artésunate)	95
6.4.1. Relation structure-activité de l'artémisinine	98
6.4.2. Relation structure-activité de l'artéméther	98
6.4.3. Relation structure-activité de l'artésunate	100
6.4.4. Relation structure-activité de l'artééther	101
6.4.5. Indications des dérivés de l'artémisinine	101
6.4.6. Effets indésirables et toxicité des dérivés de l'artémisinine.....	102
6.4.7. Toxicité des dérivés d'artémisinine au cours de la grossesse	104
6.5. Antibiotiques (doxycycline et clindamycine)	105
6.5.1. Relation structure-activité de la doxycycline	106
6.5.2. Clindamycine	114
6.5.2.1. Relation structure-activité de la clindamycine	114
6.5.3. Toxicité des antibiotiques au cours de la grossesse	117
6.6. Associations d'antipaludiques	118
6.7. Amino-8-quinoléines	121
6.7.1. Primaquine	122

6.7.2. Tafénoquine	126
6.7.3. Toxicité des amino-8-quinoléines au cours de la grossesse	127
6.8. Antipyrétiques et antalgiques	128
6.8.1. Effets indésirables et toxicité du Paracétamol	129
6.8.2. Profil d'effets indésirables des AINS	131
6.8.3. Profil d'effets indésirables des opioïdes	132
6.9. Traitement du paludisme au cours de la grossesse	133
7. Pharmacogénétique des antipaludiques	136
7.1. Aspects génétiques et variabilité ethnique	138
7.2. Pertinence clinique de la pharmacogénétique	145
7.3. Évaluation de la variabilité génétique des enzymes et des transporteurs métaboliques des médicaments antipaludiques.....	146
7.4. Perspectives de la pharmacogénétique	147
8. Perspectives vaccinales	147
9. Limites de notre étude	149
10. Conclusion et recommandations.....	151
10.1. Conclusion	151
10.2. Recommandations	151
11. Références bibliographiques	158
12. Résumé	181
13. Summary	182

Liste des tableaux

Tableau 1. Classification morphologique des malformations congénitales.....	34
Tableau 2. Quelques exemples de malformations classées en fonction de leur sévérité.....	34
Tableau 3 : Étiologies des malformations.....	35
Tableau 4 : Tératogènes puissants, exemple de l'isotrétinoïne	36
Tableau 5 : Risques de base associés à la grossesse	37
Tableau 6 :Niveaux de conduite définis par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour la prescription d'un médicament pendant la grossesse....	45
Tableau 7 Renseignements à recueillir auprès d'une femme enceinte, utiles à l'évaluation du risque médicamenteux pendant la grossesse.....	47
Tableau 8: Exemple de réactions immunoallergiques	58
Tableau 9: Caractéristiques des différents types d'effets indésirables.....	60
Tableau 10: Liste des principaux ouvrages et sources d'information sur les effets indésirables médicamenteux.....	62
Tableau 11 : Différentes formes des spécialités de quinine.....	76
Tableau 12 : Effets adresses touchant principalement le système nerveux central	90
Tableau 13 : Effets adresses touchant le système digestif	91
Tableau 14 : Effets adresses divers types.....	91
Tableau 15: Fréquence des variations alléliques et origine ethnique.....	142

Liste des figures

Figure 1 Effets potentiels d'un médicament en fonction de la période de développement	39
Figure 2 :Structure de l'amodiaquinel.....	63
Figure 3: Effets neurologiques indésirables de l'amodiaquine à propos de 35 cas chez l'enfant au CHU de Yopougon à Abidjan, Côte d'Ivoire.....	67
Figure 4: Fréquence d'apparition des effets neurologiques indésirables de l'amodiaquine à propos de 35 cas chez les enfants au CHU de Yopougon à Abidjan, Côte d'Ivoire.....	67
Figure 5: Fréquence d'apparition des effets secondaires selon Brasseur et coll. à propos de 13 cas chez les enfants.....	68
Figure 6: Structure chimique de la chloroquine.	68
Figure 7: Structure chimique la quinine	72

Figure 8 : Structure de l'halofantrine	81
Figure 9 : Structure chimique de la méfloquine	84
Figure 10 : Structure chimique de l'artémisinine et de ses dérivés	97
Figure 11 : Structure chimique de l'artémisinine.....	98
Figure 12 : Structure chimique de l'artéméther.....	99
Figure 13 : Structure chimique de l'artésunate	100
Figure 14 : Structure chimique de l'artéether.....	101
Figure 15: Structure chimique de la doxycycline	106
Figure 16 : Structure chimique de la clindamycine	114
Figure 17: Structure chimique de la primaquine	122
Figure 18: Structure de la tafénoquine	126
Figure 19: Palier des antalgiques.....	129
Figure 20 : Mécanisme de toxicité du paracétamol	130
Figure 21 : Bases moléculaires de la variation d'expression en fonction du génotype des antipaludiques.....	139
Figure 22 : Principaux cytochromes impliqués dans le métabolisme des médicaments	143
Figure 23 : Relation entre phénotype, concentration plasmatique et effet clinique	144
Figure 24 : Relation entre métabolisme et pharmacocinétique de la chloroquine et de l'amodiaquine.....	144

Sigles et Abréviations

CHU : centre hospitalo-universitaire

OMS: organisation mondiale de la santé

VIH : virus d'immunodéficience humain

SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise

UNICEF : Le Fonds des Nations unies pour l'enfance

WHO : world Health organisation

CTA : combinaison thérapeutique a base d'artémisinine

FDC : combinaison a dose fixe

SP : sulfadoxine pyriméthamine

CPS : chimioprévention du paludisme saisonnier

TPI_C: traitement préventif intermittent de l'enfant

AQ : amodiaquine

CSCOM : centre de santé communautaire

PNLP : programme national de lutte contre le paludisme

MILD ; moustiquaire imprégnée d'insecticide a longue durée

CPN : consultation prénatale

ONG : organisation non gouvernementale

EIM : effets indésirables médicamenteuses

INH : isoniazide

IEC : inhibiteur den l'enzyme de conversion

CYP: cytochrome P₄₅₀

Ag: antigène

Ac: anticorps

FMPOS: faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie

G6PD: glucose-6-phosphate déshydrogénase

TNF α : tumor necrosis factor alpha

C_{max}: concentration maximale

ECG: électrocardiogramme

RBP: retinol binding protein

DHFR: dihydrofolate réductase

LCR : liquide céphalo-rachidien

MACD : Maladies associées à clostridium difficile

ASAT : aspartate aminotransférase

ALAT : alanine aminotransférase

MLSB : macrolide-lincosamide-streptogramine B

TPI_g: traitement préventif intermittent chez les femmes enceintes

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

NADP : nicotine adénine diphosphate

MMV: medicine for malaria venture

GSK: glaxo smithkline

AINS: anti inflammatoire non stéroïdien

PCR : polymerase chain reaction

DEAQ : deséthyl amodiaquine

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

1. Introduction

« *La Pharmacologie ne peut plus se réduire à une science naïve et aseptique, indifférente aux grandes questions qui se posent aujourd'hui aux forces qui s'affrontent dans ce monde, appauvri et bouleversé.* » Paul Montastruc, *Physiologiste, Pharmacologue*

Le paludisme est une maladie causée par un protozoaire appartenant au genre *Plasmodium*. Ce parasite est transmis d'une personne à une autre par un moustique du genre *Anopheles*. Le paludisme est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans les pays tropicaux (1). Il est estimé à environ 515 (300-660) millions le nombre de cas de paludisme annuel. Cette maladie cause la mort de 1,5 à 2,7 millions de personnes par an dont plus de 90% en Afrique intertropicale seule. En zone d'endémie palustre, les enfants de 1 à 4 ans sont les plus susceptibles de contracter le paludisme et d'en mourir. Près de 50% des décès chez les enfants de moins de cinq ans en Afrique sont causés par le paludisme (2).

L'une des premières difficultés rencontrées dans le contrôle du paludisme est la planification et l'exécution d'un programme à grande échelle qui requiert des outils et des stratégies de lutte effective, des statistiques fiables sur la distribution du paludisme endémique et épidémique ainsi que l'estimation des populations à risques à chaque niveau d'endémicité. Beaucoup de symptômes fébriles en zone d'endémie s'apparentent au paludisme et la confirmation par un diagnostic parasitologique n'est pas souvent possible, fiable, ou rapide, particulièrement dans les zones rurales (2). Malgré l'importance de ces aspects géographiques, le niveau de compréhension actuelle de la distribution, des déterminants, de la quantification et de la saison à laquelle elle a lieu l'endémicité palustre, est imparfaite.

La stratégie proposée par l'OMS repose sur quatre piliers fondamentaux qui sont le diagnostic précoce, le traitement prompt et adéquat de la maladie, la planification et la mise en œuvre des mesures préventives sélectives et fiables. Les médicaments antipaludiques sont une arme utilisée dans la lutte contre le paludisme d'où la recherche constante de nouveaux médicaments et de vaccins. On sait depuis un certain temps déjà que les maladies et les décès liés aux médicaments sont un problème de santé majeur. D'après les estimations, les réactions indésirables aux médicaments sont une cause de mortalité importante dans certains pays (elles se situent entre le 4^e et le 6^e rang) (3). Le pourcentage des hospitalisations dues à ces réactions oscille entre 10 et 20% (4). Ce phénomène a de graves répercussions

économiques sur les services de soins, et certains pays ne consacrent pas moins de 15 à 20% de leur budget de la santé aux problèmes liés aux médicaments (3).

Comme la résistance aux antipaludiques ainsi que le nombre de voyageurs nationaux ou internationaux continuent à augmenter, le problème que fait face le clinicien dans la prescription des antipaludiques pour la prophylaxie ou le traitement devient de plus en plus complexe. Une importante considération en relation avec la prophylaxie est que les antipaludiques soient donnés aux personnes bien portantes, dans une tentative de les empêcher de devenir malades. Dès lors, dans cette situation, une évaluation crédible du risque/avantage est nécessaire afin d'assurer que le risque de toxicité des antipaludiques ne dépassent pas le risque de tomber malade de paludisme (5). Malheureusement, dans la plupart des situations, l'information qui permet une analyse précise de ce type n'est pas disponible.

La morbidité et la mortalité induites par les antipaludiques pourraient être sensiblement réduites si l'on appliquait une stratégie intégrée de surveillance de l'innocuité des médicaments. Un bon service de gestion de la sécurité des médicaments/de pharmacovigilance est indispensable pour repérer à temps les risques que comportent certains antipaludiques, pour éviter les réactions indésirables et aider les professionnels de la santé et les patients à faire une meilleure évaluation possible risques/avantages pour une pharmacothérapie efficace et sans danger. La pharmacovigilance joue un rôle important dans les décisions en pharmacothérapie, au niveau tant individuel que régional, national ou international. Se poser très souvent la question « *Et si c'était le médicament ?* » est une bonne pratique qui permet souvent d'agir à bon escient sur le traitement, de l'adapter, afin de protéger au mieux le patient. Ceci passe par une bonne connaissance de la place du médicament dans la liste des causes possibles du trouble en question.

Les conséquences cliniques des effets d'un médicament diffèrent largement d'une personne à l'autre. Certains patients sont plus exposés que d'autres à tels ou tels effets indésirables, du fait de caractéristiques individuelles. Certaines caractéristiques des patients sont liées à leurs capacités à métaboliser et éliminer un médicament. La plupart de ces caractéristiques ne sont pas décelables en pratique courante, et concernent surtout l'équipement enzymatique : le cytochrome P450, la glycoprotéine P, etc. Certaines caractéristiques sont détectables en vue d'adapter la prescription, en particulier les altérations de la fonction rénale, ou hépatique. La vulnérabilité des patients est parfois liée à la l'insuffisance d'un organe ou d'une fonction, qui devient facilement débordé quand un médicament ajoute une difficulté à son fonctionnement déjà précaire : insuffisance cardiaque, obstruction intestinale, confusion, etc. La connaissance des profils d'effets indésirables et des grands mécanismes d'action des médicaments antipaludiques est nécessaire pour anticiper les dégâts. Ainsi, nous nous

proposons de faire une revue de la littérature sur la toxicité et les effets indésirables des antipaludiques.

2. Objectif de l'étude

2.1. Objectif général

L'objectif général de cette étude est de :

- Faire la revue de la littérature sur les effets secondaires et la toxicité des antipaludiques.

2.2. Objectifs spécifiques

Pour conduire cette étude, nos objectifs spécifiques sont :

- ✓ déterminer les effets secondaires rencontrés dans l'utilisation des antipaludiques ainsi que leur fréquence dans la littérature ;
- ✓ Décrire la toxicité des antipaludiques et leur fréquence publiée dans la littérature chez les enfants et les femmes enceintes ;
- ✓ proposer un système de pharmacovigilance sur l'utilisation des antipaludiques.

3. Généralités sur le paludisme

3.1. Groupes à risques de paludisme sévère

Le paludisme sévit dans quatre-vingt dix-neuf pays dans le monde. En 2010, 3.3 milliard de personnes étaient estimées vivant dans les zones considérées à risque de paludisme (6). Certains groupes de la population présente un risque beaucoup plus grand de contracter le paludisme, d'en souffrir voire d'en mourir. Il s'agit des enfants de moins de cinq ans, des femmes enceintes, des patients atteints du VIH/SIDA et des voyageurs non immuns. Ces personnes doivent faire l'objet de mesures particulières de protection contre le paludisme vu les conséquences liées à l'infection palustres. Le paludisme pendant la grossesse accroît le risque d'anémies maternelles, de mortinatalité, d'avortement spontané, de faible poids de naissance et de décès néonatal. Les enfants de moins de 5 ans sont à risque de paludisme sévère à partir de 3 à 6 mois, âge à partir duquel l'immunité acquise auprès de la mère commence à se dissiper. La coïnfection paludisme et l'infection du virus de l'immunodéficience acquise (HIV) et l'interaction entre les deux maladies ont des conséquences importantes sur la santé publique.

3.2. Physiopathologie du paludisme

En zone d'endémie palustre comme au Mali, il a été constaté que l'immunité au paludisme se développe au fil du temps en deux étapes : une immunité antitoxique suivie par une immunité antiparasitaire. La grande difficulté du paludisme est d'expliquer comment les parasites, bien que restreintes aux globules rouges (GR), peuvent causer des dommages et des altérations biochimiques dans différents tissus et organes non infectés. Les premiers symptômes du paludisme ne sont pas spécifiques et ressemblent aux symptômes d'une maladie virale systémique mineure. Les différentes espèces plasmodiales peuvent avoir quelques manifestations cliniques uniques et caractéristiques de chaque espèce. Bien qu'il ne soit possible de déterminer chaque espèce lors de l'infection palustre sur la base clinique seule, les différences physiopathologiques parmi les cinq espèces actuellement décrites comme infectant l'homme soulignent leur habilité à causer des manifestations tardives de la maladie.

L'accès palustre simple est caractérisé par des céphalées, une lassitude ou la fatigue, une gêne abdominale et des douleurs musculaires et articulaires, suivies de fièvre à plus de 40°C, des frissons, suivis d'une chute de température accompagné de sueurs abondantes et d'une sensation de froid, d'anorexie, de vomissements et d'une aggravation du malaise.

L'apparition d'un paludisme sévère est soit progressive ou brutale. Avec un début progressif, il est marqué par l'installation d'une fièvre accompagnée de malaise générale avec myalgies, céphalées, douleurs abdominales, nausées, vomissements et parfois de la diarrhée. L'examen clinique attentif révèle une atteinte neurologique (intensité des céphalées ou prostration). Avec un début brutal, il foudroie un sujet en pleine santé, soit un jeune enfant qui en quelques heures, convulse et sombre dans un coma fébrile. C'est un paludisme cérébral associé à une élévation importante de la température (40°C) et est très souvent associé à un mauvais pronostic malgré le traitement.

3.3. Difficultés actuelles du traitement antipalustre

Le traitement antipalustre est basé de nos jours sur l'utilisation des antipaludiques à base de dérivés d'artémisinine. Les antipaludiques sont classés en fonction du stade évolutif du parasite dans l'organisme ou de l'hôte intermédiaire qui est l'homme dans la plupart des cas. Nous distinguons :

- ✓ les **schizonticides tissulaires** qui tuent les schizontes se trouvant dans les tissus ;
- ✓ les **schizonticides sanguins** qui tuent les schizontes présents dans le sang ; et
- ✓ les **gametocytocides** qui tuent les gamétocytes ;

Le traitement du paludisme est actuellement l'un des challenges auquel il faut faire face pour le contrôle du paludisme qui serait dû à l'échec d'efficacité des médicaments jadis recommandés. Les difficultés auxquelles nous faisons face aujourd'hui dans la mise en place d'un traitement antipalustre efficace sont :

3.3.1. Chimiorésistance du parasite aux antipaludiques

La chimiorésistance du *Plasmodium spp* peut se développer à travers plusieurs mécanismes tels que les modifications survenant dans la structure des enzymes/transporteurs impliqués dans le métabolisme ou le transport des antipaludiques. En outre, l'augmentation de cette chimiorésistance peut être liée au comportement des prescripteurs et/ou des patients. Une inobservance des règles de bonne prescription et la non-adhérence des patients aux traitements prescrits peuvent favoriser la survenue ou l'extension de la chimiorésistance (7).

3.3.2. Coût du traitement antipalustre

Le coût du traitement varie en fonction de la résistance des souches et de la compétence du personnel soignant, pharmaceutique et des régions. Les coûts, en termes de charge pour le système de santé et de perte d'activité économique, sont énormes. Dans le monde, 3 lits d'hôpitaux sur 10 sont occupés par les paludéens (3)

. Le paludisme, la pauvreté et le développement sont intrinsèquement liés et l'Afrique au sud du Sahara réunit ce cycle. Selon l'UNICEF, le coût moyen supporté par chaque pays d'Afrique pour la mise en œuvre de programmes antipaludiques peut être évalué à au moins 300 000 dollars américains par an, soit, pour un pays de 5 millions d'habitants, 6 cents dollar américain (300 000 FCFA) environ par habitant (2). Les cas nécessitant une hospitalisation sont plus coûteux. Du point de vue de la collectivité, pour chaque cas évité, le coût de la lutte antipaludique varie entre 2,10 et 260 dollars (1 260 et 156 000 FCFA), compte tenu des caractéristiques écologiques, épidémiologiques ou sociales de chaque région et de la gravité de la maladie (2).

3.3.3. Diagnostic

Malgré le fait que l'agent étiologique du paludisme ait été découvert il y a 127 ans, tout patient africain fébrile serait susceptible de recevoir systématiquement un traitement antipaludique même si cette fièvre est d'origine non paludéenne (par exemple, les infections respiratoires, fièvre typhoïde, maladies virales ou méningite). En outre, si ce patient est atteint de paludisme, l'administration des antibiotiques est aussi possible. Comme les patients fébriles sont incapables de marcher sur une longue distance, la détection précoce et le traitement approprié sont seulement probables si un service de diagnostic parasitaire peut survenir dans un délai de 15 à 20 minutes à partir de la résidence des patients. Globalement, le diagnostic précoce et le traitement approprié sont des éléments de base de la politique actuelle de lutte contre le paludisme. Actuellement, l'OMS conseille de faire un diagnostic de certitude de tout cas de paludisme avant l'administration d'un antipaludique soit en utilisant la microscopie (frottis sanguins épais et mince) ou les tests de diagnostic rapide (TDR). Le choix de la méthode à utiliser dépendant des conditions locales (électricité, coût) et de la présence d'un personnel formé à cet effet. Les TDR sont préconisés dans les régions éloignées où il n'existe pas de laboratoire et de techniciens qualifiés.

3.4. Traitement actuel du paludisme

Le traitement du paludisme implique des mesures complémentaires et des médicaments antipalustres spécifiques. Il est important que les patients infectés par *P. falciparum* reçoivent rapidement un traitement antipalustre sans délai et en cas de complication, l'admission à l'hôpital est recommandée. Ceci est particulièrement vrai pour les enfants de moins de cinq ans, les femmes enceintes et les sujets non-immuns provenant d'un pays non endémique. Les personnes des régions endémiques palustres exposées fréquemment à l'infection palustre développent une immunité partielle à la maladie. Mais cette immunité est spécifique d'espèce, de souche, de stade et décroît rapidement à l'absence de stimulation.

Pour traiter de façon adéquate le paludisme, le diagnostic doit être idéalement confirmé avant le début du traitement. Ceci, du simple fait de la similarité des symptômes avec

plusieurs autres infections courantes dans les pays en développement. Un antipaludique idéal doit réunir plusieurs qualités dont :

- ✓ la rapidité d'action afin d'entraîner l'élimination rapide des parasites intraérythrocytaires,
- ✓ être hautement efficace contre les formes asexuées sanguines,
- ✓ être de faible toxicité et/ou absence de toxicité (avoir un bon index thérapeutique),
- ✓ être accessible pour les résidents des régions endémiques (faible coût), et
- ✓ être réfractaire au développement rapide de la résistance.

Ainsi, le choix du protocole thérapeutique doit être guidé par l'efficacité théorique de la molécule et la faible toxicité : rapport bénéfice /risque.

La plupart des patients infectés par *P. falciparum* peuvent être traités par voie orale. Cependant, ceux avec des signes de paludisme sévère ou ceux incapables d'utiliser la voie orale doivent commencer un traitement par la voie intraveineuse. Ces derniers peuvent revenir à la voie orale dès que possible. Le paludisme sévère, doit être géré dans une unité de soins intensifs où il y a possibilité de monitoring des fluides et des électrolytes. Le paracétamol est utilisé contre la fièvre, les benzodiazépines contre les convulsions. Un apport de glucose en cas d'hypoglycémie peut être nécessaire. Une dialyse précoce contre l'insuffisance rénale doit être instaurée ainsi qu'une ventilation contre un éventuel œdème non-cardio-pulmonaire.

3.4.1. Traitement de l'accès palustre simple

L'objectif du traitement antipaludique non compliqué est de guérir le patient de l'infection le plus rapidement possible. Ici on entend par guérison l'élimination de l'organisme le parasite responsable de la maladie. Ceci prévient l'évolution de la maladie vers la forme compliquée ou grave et une augmentation de la morbidité par un échec du traitement. L'évaluation du traitement est nécessaire pendant un temps pour vraiment apprécier cette guérison. Le but du traitement est de réduire la transmission de l'infection à d'autres, c'est-à-dire pour réduire le réservoir infectieux et de prévenir l'émergence et l'expansion de résistance aux antipaludéens.

La tendance actuelle est le traitement combiné utilisant un dérivé de l'artémisinine associé soit à un amino-4-quinoléine (amodiaquine de préférence), à la luméfantrine, à la pipéraquline ou à la sulfadoxine-pyriméthamine ou méfloquine (2, 8). Depuis 2004, l'OMS encourage vivement tous les pays à passer à ce traitement combiné pour accroître l'efficacité des antipaludiques d'une part et d'autre part pour raccourcir la durée du traitement (donc augmenter la compliance au traitement). Ceci permettra de diminuer ou de retarder l'émergence de parasites résistants. Dans le passé, des niveaux élevés de mauvais diagnostic du paludisme ont été tolérés parce que les médicaments de première ligne telle que la chloroquine étaient relativement moins

chers et non ou peu toxiques. Les nouvelles combinaisons d'antipaludiques, particulièrement celles à base des dérivés de l'artémisinine, sont plus efficaces pour traiter le paludisme, mais sont aussi coûteux. Cela signifie qu'il n'est plus économique de traiter tous les cas suspects (fièvres) comme étant d'origine palustre. De plus, en prenant en compte qu'une large proportion d'autres affections non palustres n'est pas diagnostiquée et traitée, il n'est plus éthique pour les professionnels de santé de cautionner le niveau actuel élevé de faux diagnostics palustres. L'OMS recommande désormais le diagnostic de tous les cas présumés palustres avant traitement soit par la microscopie, soit par les tests de diagnostic rapide (TDR ; Les directives pour le traitement du paludisme 2^{ème} édition WHO, 2010). Le traitement basé sur des symptômes cliniques seuls doit être réservé à des cas où aucun test de diagnostic n'est pas disponible (6).

L'adoption d'un test pour le diagnostic du paludisme est un grand pas dans la lutte contre le paludisme puisqu'il permettra un usage ciblé des CTA pour ceux qui ont effectivement besoin. L'objectif principal est de réduire la résistance aux médicaments et d'aider à identifier les patients qui ont la fièvre mais pas le paludisme afin que des diagnostics alternatifs puissent être faits et un traitement approprié mis en place. L'OMS estime que 80 pays ont adopté en 2010 les CTA comme traitement de première intention de l'accès palustre simple à *P. falciparum*. Les options thérapeutiques actuellement recommandées par l'OMS (2010) sont les suivantes :

- ✓ **Artéméther-Luméfantrine** (*Coartem*®), pour tous les pays du monde),
- ✓ **Artésunate+amodiaquine** (*Coarsucam*®, *ASAQ*® dans les zones où le taux de succès thérapeutique de l'amodiaquine en monothérapie est > 80%),
- ✓ **Artésunate+sulfadoxine-pyriméthamine** (SP ; *Coarinate FDC*®, dans les zones où le taux de succès thérapeutique de la SP en monothérapie est >80%). Au Mali, l'association sulfadoxine-pyriméthamine est actuellement préconisée pour le traitement intermittent chez les femmes enceintes,
- ✓ **Artésunate+méfloquine** (données de toxicités insuffisante pour recommander son utilisation en Afrique) qui est contre-indiquée en cas d'épilepsie, et
- ✓ **La dihydroartémisinine+pipéraquline** (*Malacur*®; dans les zones où la multirésistance est présente).

3.4.2. Traitement de l'accès palustre grave et compliqué

Il est essentiel qu'un traitement efficace antipaludique parentéral (ou rectal) à doses complète soit donné dans les plus brefs délais dans le paludisme grave. Deux classes de médicaments sont disponibles pour le traitement parentéral du paludisme grave: les alcaloïdes du quinquina (quinine et quinidine) et les dérivés de l'artémisinine (artésunate, artéméther et artémotil).

Après un traitement initial par voie parentérale, une fois que le patient peut tolérer un traitement par voie orale, il est essentiel de poursuivre et d'achever le traitement avec un antipaludique efficace par voie orale en utilisant un traitement complet efficace à base de CTA (artéméther-luméfantrine ou artésunate plus amodiaquine ou dihydroartémisinine plus pipéraquline) ou l'artésunate (plus la clindamycine ou la doxycycline) ou de la quinine (plus de la clindamycine ou la doxycycline). La doxycycline est préférée à d'autres tétracyclines, car il ne peut être donnée une fois par jour, et ne s'accumule pas dans l'insuffisance rénale. Mais, comme le traitement par la doxycycline ne commence que lorsque le patient est suffisamment rétabli, les 7-jours nécessaires du traitement par la doxycycline finissent après le traitement par la quinine, l'artéméther ou l'artésunate. Le cas échéant, le traitement à la clindamycine peut être utilisé chez les enfants et chez les femmes enceintes; la doxycycline ne peut être donnée à ces deux groupes. La recommandation actuelle selon les experts est de donner les antipaludiques parentéraux dans le traitement du paludisme grave un fois commencé au moins pendant les premières 24 heures (indépendamment de la capacité du patient à tolérer les médicaments par voie orale plus tôt) ou jusqu'à ce que le patient est sur le point de tolérer un traitement oral, avant de donner le traitement de suivi par voie orale.

Si le traitement complet du paludisme grave, tel que recommandé par l'OMS, n'est pas possible, les patients atteints de paludisme grave doivent recevoir un traitement pré-transfert et renvoyé immédiatement dans un établissement approprié pour un traitement approprié.

- Les options suivantes sont proposées pour le traitement pré-transfert:
 - artésunate rectale ou IM
 - quinine IM
 - artéméther IM.
- Chez les jeunes enfants de moins de 5 ans, l'utilisation de l'artésunate par voie rectale (10 mg/kg) a été démontré efficace pour réduire le risque de décès et d'invalidité permanente.

3.4.3. Traitement du paludisme chez la femme enceinte

La pharmacocinétique des antipaludiques est altérée au cours de la grossesse. Ceci est la conséquence de multiples facteurs : l'expansion du volume de distribution, l'augmentation de la clairance, les changements dans l'adhésion aux protéines, la distribution des lipides et l'absorption des médicaments aussi bien que l'influence des changements hormonaux sur le métabolisme médicamenteux(9). Ces changements peuvent entraîner de faibles concentrations conduisant à une efficacité réduite. En outre, il semble exister une hétérogénéité dans la pharmacocinétique de la sulfadoxine pyriméthamine (SP) au cours de la grossesse liée soit au site d'étude, soit à la diversité

ethnique de la population surtout africaine (10). Le choix d'antipaludiques pour traiter le paludisme au cours de la grossesse dépendrait de l'âge de la grossesse et des caractéristiques régionales de la résistance aux antipaludiques. Malgré la rareté des données, la quinine (avec ou sans la clindamycine) et les combinaisons à base de dérivés d'artémisinine sont maintenant recommandées pour une utilisation thérapeutique en Afrique ou ailleurs.

3.4.4. Chimio-prévention du paludisme saisonnier

Avec l'évolution de l'épidémiologie du paludisme, le paradigme change progressivement, passant d'une approche unique en toute situation au ciblage des stratégies de lutte antipaludique sur des populations spécifiques et/ou en certaines localités pour une efficacité maximale. Conformément à cette approche, l'OMS recommande désormais une nouvelle intervention contre le paludisme à *P. falciparum* : la Chimio-prévention du paludisme saisonnier (CPS). Il a été démontré que celle-ci était efficace à faible coût, sûre et faisable pour prévenir le paludisme chez les enfants de moins de cinq ans en zone de forte transmission saisonnière du paludisme. La CPS, auparavant appelé traitement préventif intermittent de l'enfant (TPIc), se définit comme l'administration intermittente de traitements complets par un médicament antipaludique au cours de la saison du paludisme pour éviter la maladie, l'objectif étant de maintenir des concentrations thérapeutiques en médicament antipaludique dans le sang pendant toute la période où le risque palustre est le plus élevé. Un traitement complet d'amodiaquine et de sulfadoxine-pyriméthamine (AQ+SP) doit être administré aux enfants âgés de 3 à 59 mois à intervalles réguliers d'un mois, en commençant au début de la saison de transmission et en donnant au maximum quatre doses pendant celle-ci (dans la mesure où les deux médicaments conservent une efficacité antipaludique suffisante).

3.4.5. Problèmes liés à la prise en charge des cas de paludisme

En dépit de la gravité de la maladie sur les populations et sur l'économie nationale, le paludisme continue toujours de faire l'objet de *banalisation*, de *négligence* et de *traitement très souvent inapproprié ou mal suivi*. La multiplicité des centres de santé à travers l'ensemble du territoire national n'empêche pas les parents ou grands parents d'enfants malades de *recourir d'abord aux méthodes traditionnelles* dont les effets thérapeutiques sont très souvent peu avérés.

L'*automédication* avec utilisation de décoctions (moins sûres) ou de massage avec du beurre de karité reste encore d'usage dans certaines communautés maliennes pour gérer les cas de fièvre (11).

Les tradithérapeutes, les *vendeurs ambulants de médicaments* (médicaments de la rue), les marabouts ou la vieille guérisseuse du village ou du quartier sont aussi parmi les autres recours des parents pour « soigner » l'enfant en cas de fièvre.

Les *centres de santé ne sont généralement fréquentés* dans les zones rurales ou semi rurales et même urbaines *qu'en cas de complications* (convulsion, vomissements persistants, accès de fièvre, diarrhées aiguës), lorsque les parents ont peur pour la vie de l'enfant. L'ignorance des causes de la fièvre chez l'enfant ou, dans certains cas, la « certitude » des parents face aux cas de fièvre imputables, selon eux, aux aliments (lait, maïs, œufs, mangue, sucre, etc.), aux intempéries (changement de climat, pluie, ensoleillement), aux mauvais esprits (sorciers, djinns, kônô), à la fatigue, poussent à l'adoption de ces comportements traditionnels dans la gestion des cas de fièvre chez l'enfant. Très peu de parents pensent que les piqûres de moustiques peuvent causer le paludisme chez l'enfant.

Par ailleurs, la *cherté du coût des médicaments et les frais de consultation* dans les centres de santé sont souvent des barrières à la fréquentation des structures sanitaires par les parents qui sont confrontés à la pauvreté et au manque de revenus. Souvent, même ceux qui ont des moyens, ne se soucient pas d'envoyer les enfants dans les structures sanitaires. Les actions de santé publique, à travers les Centres de Santé Communautaires (CSCOM), ont largement contribué à faire baisser le taux de prévalence du paludisme au Mali ou à en limiter les conséquences chez les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes. Les autres facteurs pouvant affecter la prise en charge du paludisme incluent :

- i. la faible proportion de prestataires qui appliquent correctement les directives techniques recommandées par le PNLP dans la prise en charge des cas de paludisme (7),
- ii. une mauvaise prise en charge à domicile des cas de paludisme (12),
- iii. l'inobservance du traitement par certains malades,
- iv. l'ignorance de l'existence des nouveaux médicaments antipaludiques,
- v. la mauvaise utilisation du traitement intermittent préventif à base de SP chez la femme enceinte au niveau communautaire notamment par les relais communautaires.
- vi. Une large proportion de CTA n'est pas encore disponible au niveau national surtout en milieu rural.

Par contre, le meilleur moyen de lutter efficacement contre le paludisme est de dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide à longue durée d'action (MILD). Mais, en cas de survenue de la maladie, surtout chez les enfants de moins de cinq ans, le premier réflexe des parents devrait consister à baisser la fièvre en utilisant des serviettes humides à mettre sur le corps de l'enfant. L'enfant devra ensuite être conduit au centre de santé le plus proche pour la prise en charge. Quant aux femmes

enceintes, elles doivent prendre, dans le cadre de la prévention contre le paludisme, 2 ou de préférence 3 doses de SP lors des consultations prénatales (CPN) entre le 2^{ème} mois et le 9^{ème} mois de grossesse. Les autorités politiques, au plan national, doivent de leur côté, améliorer davantage la couverture médicale sur l'ensemble du territoire et promouvoir les connaissances sur les pratiques familiales essentielles. Les chercheurs et les spécialistes en matière de lutte contre le paludisme soulignent en effet que la maladie est évitée dans plus de 90% des cas lorsque l'usage d'une MILD est effectif par les populations en particulier les femmes enceintes et les enfants âgés de moins de cinq ans.

Au Mali, les autorités ont pris des dispositions utiles, en accordant des exonérations aux opérateurs du secteur privé, pour l'importation des moustiquaires imprégnées d'insecticides. Les Organisations non gouvernementales (ONG) nationales et internationales et les institutions internationales installées au Mali ont appuyé les efforts du gouvernement malien pour faciliter l'accès des moustiquaires imprégnées surtout pour les femmes enceintes et les enfants âgés de moins de cinq ans. Il faudra pour cela les rendre disponibles et accessibles pour les couches les plus vulnérables.

Comme tout produit pharmaceutique utilisé dans la médecine humaine, la connaissance des effets secondaires est indispensable pour assurer un traitement efficace des cas de paludisme. La plus part des pays Africains n'ont pas mis en place un système de pharmacovigilance et il existe une méconnaissance globale des effets indésirables médicamenteux (EIM) liés au traitement antipalustre à la fois du personnel soignant et des patients. Aucun médicament n'est totalement dépourvu de risques. Les conditions d'utilisation optimales (médicament de qualité, bonne dose, respect des précautions d'usage) permettent d'éviter leur survenus. Par contre, l'utilisation irrationnelle ou les erreurs humaines (diagnostic erroné, erreur médicamenteuse, interactions médicamenteuses, l'automédication, la non observance, le terrain du patient telle que l'allergie, médicaments de contrefaçon) favorisent largement leur survenue. Il est évident que les difficultés actuelles rencontrées dans la mise en place d'un traitement antipaludique efficient soient nombreuses. Les chapitres suivant seront axés sur les différents types d'EIM.

3.5. Médicaments antipaludiques et grossesse

3.5.1. Terminologie

Afin de mieux appréhender les principes de tératogenèse médicamenteuse, il convient de définir les principaux termes qui s'y rattachent.

3.5.1.1. Phases du développement humain

L'évaluation du risque médicamenteux pendant la grossesse reposant en grande partie sur la chronologie, la connaissance des différentes phases du développement humain constitue un pré-requis incontournable.

La grossesse est classiquement découpée en trimestres d'environ treize semaines d'aménorrhée (SA). Elle peut également être divisée en trois grandes phases de développement : la période péri-implantatoire, la période embryonnaire et la période foetale.

La période péri-implantatoire, ou pré-embryonnaire, s'étend de la conception jusqu'au 12^e jour de grossesse. Elle correspond à la migration du zygote issu de la fécondation vers l'utérus, à sa segmentation et à l'implantation du blastocyste dans l'endomètre.

La période embryonnaire s'étend, quant à elle, du 13^e au 56^e jour post-conceptionnel, soit de la 4^e à la 10^e SA. Cette phase du développement est marquée par la mise en place, selon un calendrier très précis, de l'ensemble des organes (du 21^e au 50^e jour post-conceptionnel pour l'organogenèse cardiaque par exemple).

Enfin, la période foetale débute au 57^e jour post-conceptionnel et s'achève à l'accouchement. Elle est associée à la croissance, la maturation et la fonctionnalisation des organes (13-15).

3.5.1.2. Anomalie du développement humain, malformation congénitale

Une anomalie du développement humain correspond à toute anomalie métabolique, morphologique ou fonctionnelle de l'embryon ou du fœtus.

Une malformation congénitale est, quant à elle, définie comme une anomalie morphologique d'un organe ou d'une région du corps résultant d'un processus anormal du développement, présente à la naissance même si elle n'est pas apparente ou immédiatement décelable (16).

Les termes « anomalie » et « malformation » sont parfois utilisés indifféremment par certains auteurs. Les malformations constituent un groupe d'anomalies très hétérogènes et de sévérité variable (Tableau 1 and Tableau 2) (17).

Tableau 1. Classification morphologique des malformations congénitales

Classification	Conséquences morphologiques
Agénésie	Absence complète d'un organe lié à l'absence de son ébauche
Aplasia	Absence d'un organe provoquée par l'absence de développement de son ébauche
Atrésie	Absence de lumière d'un organe creux
Atrophie	Diminution d'une masse cellulaire consécutive à une dégénérescence cellulaire
Déformation	Anomalie due à une action mécanique externe
Dysplasie	Organisation anormale des cellules composant un tissu ou un organe
Ectopie	Migration anormale ou incomplète d'un organe
Hyperplasie	Excès de développement d'un organe
Hypoplasie	Insuffisance du développement d'un organe

Tableau 2. Quelques exemples de malformations classées en fonction de leur sévérité

Sévérité	Malformations
Majeure	<i>Spina bidifa</i> , fente oro-palatine, communication interventriculaire, atrésie de l'œsophage, hypospadias, pied bot
Mineure	3 ^e fontanelle, lèvre bifide, canal artériel persistant, hernie ombilicale, ectopie testiculaire, <i>Genu valgum</i>

Une malformation majeure est entendue comme une anomalie morphologique interférant sérieusement avec la viabilité, la qualité de vie, le bien-être physique ou l'acceptabilité sociale.

Une malformation mineure correspond, quant à elle, à une malformation sans conséquence médicale ou cosmétique importante (15).

3.5.2. Tératologie, agents tératogènes

La tératologie est une science décrivant les anomalies du développement et étudiant leurs causes.

Un agent tératogène est un facteur exogène capable de provoquer des anomalies congénitales en modifiant le développement embryonnaire ou fœtal (15).

Les malformations relèvent de causes multiples (*tableau 3*) : 20 à 25% d'entre elles seraient d'origine génique ou chromosomique et moins de 10 % seraient liées à des causes environnementales entendues au sens large. L'étiologie précise des malformations congénitales resterait inconnue dans près de 65 % des cas (anomalies polygéniques, multifactorielles...) (18).

Tableau 3 : Étiologies des malformations

Étiologies	Fréquence
Intrinsèques	
Géniques	15-20%
Chromosomiques	5%
Extrinsèques	
Condition maternelle	4%
Pathologies maternelles	3%
Substances chimiques dont médicaments	< 1%
Inconnues	65%

Aucune entrée de table d'illustration n'a été trouvée. La notion fortement ancrée de « barrière placentaire » protectrice a longtemps freiné l'identification des agents tératogènes. Il faut attendre le drame du thalidomide (13), dans les années 1960, pour qu'elle soit réellement réfutée et que le premier lien entre une exposition médicamenteuse et la survenue de malformations soit mis en évidence.

Les agents tératogènes aujourd'hui identifiés sont de nature variée : agents infectieux (virus de la rubéole, virus varicelle-zona, cytomégalovirus, toxoplasme...), médicaments (thalidomide, rétinoïdes, acide valproïque...), autres agents chimiques (méthylmercure, solvants...) ou encore physiques (exposition répétée à des radiations ionisantes...). La part des malformations congénitales majeures liées à une exposition médicamenteuse au cours de la grossesse serait inférieure à 5 %, voire à 1 % des cas selon les auteurs (15) and (18). Les médicaments identifiés comme agents tératogènes sont par ailleurs associés à un risque malformatif plus ou moins élevé.

Les tératogènes puissants, exceptionnels, sont associés à une fréquence de malformations de l'ordre de 20 à 30% (thalidomide, lénalidomide, isotrétinoïne, acitrétine...) (*Tableau 4*).

Tableau 4 : Tératogènes puissants, exemple de l'isotrétinoïne

Risque tératogène	Syndrome malformatif dans 20-25% des cas
Tableau malformatif	Système nerveux central (SNC) : hydrocéphalie, malformations cérébelleuses, microcéphalie... Cœur : tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux, communications interventriculaires Thymus : aplasie, ectopie, hypoplasie. Oreilles : anotie, microtie, aplasie du conduit auditif externe... Œil : microphthalmie. Face : dysmorphie
Recommandations	Utilisation contre-indiquée pendant la grossesse. Contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant 1 mois après l'arrêt
Surveillance renforcée	Restrictions de prescription et de délivrance, carnet patiente Suivi national renforcé de pharmacovigilance

Les tératogènes moins puissants sont associés à une fréquence de malformations de l'ordre de 6 à 10% (acide valproïque, lithium, antivitamines K) ou à un risque accru de malformations spécifiques sans augmentation du risque global de malformations majeures (carbamazépine, misoprostol...)(14).

3.5.2.1. Risques de base associés à la grossesse

Les malformations relèvent de causes multiples. En dehors de toute exposition médicamenteuse, le risque zéro n'existe donc pas.

3.5.2.2. Risque malformatif de base

La fréquence réelle des malformations congénitales ne peut être déterminée, essentiellement en raison du biais lié aux fausses couches spontanées. Le nombre total de produits de conception potentiellement sujets aux malformations et le nombre réel de produits de conception malformés ne peuvent en effet être connus avec précision. C'est pourquoi la fréquence des malformations congénitales est par convention décrite sous forme de taux de prévalence plutôt que de taux d'incidence (16, 19, 20).

Dans la population générale, il est estimé que 2 à 3 % des enfants naissent avec une malformation congénitale majeure (13, 14, 16, 18, 21). On parle classiquement de « risque malformatif de base ». Ce risque est plus élevé si l'on tient compte des anomalies morphologiques mises en évidence après la période néonatale : la fréquence des malformations majeures est alors estimée entre 6 et 7 % (15, 18).

Dans les pays Européens telle que la France, les données de prévalence proviennent des registres de malformations (registre de Paris, registre d'Alsace, registre des malformations en Rhône-Alpes (REMERA), Centre d'études des malformations congénitales en Auvergne (CEMC-Auvergne) et registre de Bretagne). Ils se trouvent tous regroupés au sein du réseau européen Eurocat (*European Concerted Action on*

Congenital Anomalies and Twins). Seules les anomalies morphologiques majeures sont recensées dans ces registres.

La prévalence des malformations congénitales mineures serait quant à elle estimée entre 10 et 15 % (15, 18). Aucune donnée n'existe sur la prévalence des malformations congénitales au Mali.

3.5.2.3. Autres risques de base associés à la grossesse

D'autres risques associés à la grossesse ont été évalués dans la population générale (*Tableau 5*) : perte embryonnaire précoce, fausse couche spontanée, mort fœtale tardive, mortalité néonatale, prématurité, hypotrophie (15, 18).

Tableau 5 : Risques de base associés à la grossesse

Issue ou événement de la grossesse	Taux dans la population générale
Perte embryonnaire précoce (avant que la grossesse ne soit connue)	10 à 45%
FCS (< 22 SA)	15%
Mort fœtale (> 22 SA)	9,8 ‰
Mortalité néonatale (< 28 jours de vie)	9,9 ‰
Prématurité (< 37 SA)	6,4-9,2%
Hypotrophie (poids de naissance < au 10e percentile en fonction de l'âge gestationnel)	7%
Malformations congénitales majeures à la naissance à 1 an	2-3% 6-7%
Malformations congénitales mineures	10-15%

3.5.2.4. Principes de tératogénèse

La capacité d'un médicament à induire une malformation est régie par quatre grands principes de tératogénèse : « *Un effet tératogène dépend de l'administration d'un xénobiotique spécifique, à une dose déterminée, à une espèce génétiquement sensible, à une période sensible du développement.* » (22).

3.5.2.4.1. Accessibilité du médicament au produit de conception

Le potentiel tératogène d'un médicament dépend avant tout de sa capacité à atteindre les tissus en développement. Deux types de paramètres doivent ainsi être considérés : les caractéristiques physicochimiques de la molécule et l'âge gestationnel.

La masse moléculaire, la liposolubilité, le degré d'ionisation ou encore la liaison aux protéines plasmatiques d'une molécule conditionnent, en effet, son passage transplacentaire. Ainsi, une molécule de masse moléculaire inférieure à 600 Daltons (cas de la majorité des médicaments), très liposoluble, non ionisée et peu liée aux protéines plasmatiques est capable de traverser le placenta par diffusion passive.

Plusieurs modifications physiologiques survenant au cours de la grossesse sont, par ailleurs, en faveur d'une perméabilité placentaire accrue : augmentation de la surface d'échange (de 3 à 13 m² à terme), diminution de l'épaisseur du placenta (de 25 à 2 µm à terme) et augmentation du débit sanguin utérin (de 85 à 500 mL/minute à terme).

3.5.2.4.2. Relation dose-effet

Un effet tératogène est en principe un effet dose-dépendant : plus la dose d'un médicament tératogène augmente, plus les atteintes sont attendues, fréquentes et sévères. Il existerait, par ailleurs, pour chaque exposition, une dose seuil en-dessous de laquelle aucun effet tératogène ne serait observé (18).

3.5.2.4.3. Sensibilité d'espèce

Les différences parfois majeures observées entre les espèces, en termes de patrimoine génétique, de voies de métabolisation, de structures placentaires ou encore de liaison aux protéines plasmatiques peuvent expliquer une sensibilité variable aux médicaments. Aussi, un agent reconnu comme tératogène chez une espèce peut ne causer aucune anomalie chez une autre. Une substance peut être associée à des anomalies similaires chez plusieurs espèces, mais avec une fréquence très variable. Enfin, un agent tératogène peut causer des anomalies très différentes d'une espèce à l'autre (18).

3.5.2.4.4. Sensibilité selon le stade de développement au moment de l'exposition

Les conséquences éventuelles d'une prise médicamenteuse au cours de la grossesse varient en fonction de la période d'exposition (*figure 1*).

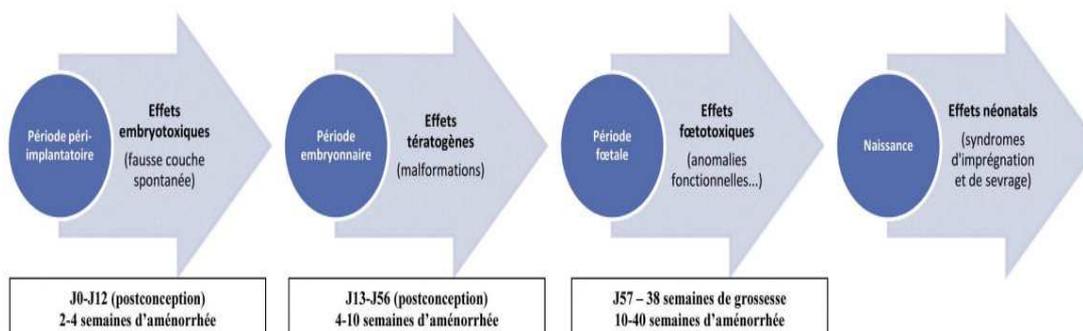


Figure 1 Effets potentiels d'un médicament en fonction de la période de développement (17)

La période péri-implantatoire est souvent associée à la loi « du tout ou rien » : mort embryonnaire ou absence d'effet (loi validée en expérimentation animale pour les radiations ionisantes). Les conséquences d'une exposition médicamenteuse au cours de cette période semblent toutefois limitées en raison des faibles échanges materno-fœtaux. Le principal risque attendu est celui d'une fausse couche spontanée passant inaperçue (13-15).

Il convient néanmoins de prendre en compte la durée d'élimination du médicament, pouvant conduire à une exposition fœtale supérieure à la durée de prise du médicament.

La période embryonnaire étant marquée par la mise en place de tous les organes, elle est associée à un risque maximal d'atteintes morphologiques. Un médicament administré au cours de cette phase du développement peut ainsi être responsable d'effets tératogènes. Par exemple, le risque de malformations cardiaques est augmenté en cas d'exposition au lithium entre le 21^e et le 50^e jour postconceptionnel, soit pendant la période d'organogenèse cardiaque (14, 15).

Une exposition médicamenteuse pendant la période fœtale peut être associée à des effets fœtotoxiques immédiats ou retardés. Ces derniers se traduisent par un défaut de maturation d'un ou plusieurs organes (il n'est plus question d'anomalie morphologique au sens strict), des anomalies fonctionnelles réversibles ou non (anti-inflammatoires non stéroïdiens et insuffisance cardiaque/rénale), de possibles effets carcinogènes à distance (diéthylstilbestrol et cancer du vagin) ou encore par une interférence avec le développement cérébral à l'origine de troubles neurocomportementaux (acide valproïque et diminution du quotient intellectuel) (13, 15). Les effets potentiels d'une exposition médicamenteuse *in utero* sur le développement à long terme restent toutefois très difficiles à évaluer.

En cas de traitement maternel prolongé jusqu'à l'accouchement ou débuté à proximité de l'accouchement, le nouveau-né peut rester exposé au médicament

plusieurs jours, voire plusieurs semaines après la naissance. La durée de cette exposition est dépendante de ses capacités d'élimination, souvent réduites du fait de fonctions métaboliques encore immatures. Un syndrome d'imprégnation, lié aux propriétés pharmacologiques de la molécule, peut alors être observé (benzodiazépines et hypotonie axiale, troubles de la succion) (13, 14).

La naissance peut, par ailleurs, constituer un arrêt brutal du traitement reçu *in utero*, et exposer ainsi le nouveau-né à un syndrome de sevrage (benzodiazépines et hyperexcitabilité, agitation, trémulations). Le délai d'apparition de ce type d'effets est fonction de la demi-vie d'élimination de la molécule (13, 14).

La connaissance de la période d'exposition apparaît donc incontournable pour évaluer une possible association entre une prise médicamenteuse et la survenue d'une anomalie congénitale (chronologie). Cette période d'exposition doit bien-entendu tenir compte de la durée d'élimination de la molécule, celle-ci pouvant être considérée comme presque totale au terme de 5 à 7 demi-vies.

3.5.3. Méthodes d'évaluation du risque médicamenteux au cours de la grossesse

Les femmes enceintes sont presque systématiquement exclues des essais cliniques pour des considérations éthiques évidentes. Les données animales constituent donc souvent la seule source d'informations disponible lors de la mise sur le marché d'un médicament. Les données cliniques s'enrichissent ensuite avec l'exposition, volontaire ou non, de femmes enceintes au nouveau médicament. Les observations isolées et les séries de cas publiées dans les années suivant la commercialisation du médicament restent néanmoins d'interprétation délicate. La réalisation d'études épidémiologiques, comportant un nombre significatif de patientes exposées, peut alors apparaître nécessaire.

3.5.3.1. Données animales

Les essais de toxicité pour la reproduction font partie des études précliniques exigées pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Ils ont principalement pour buts d'identifier un risque tératogène majeur, voire d'éventuels organes cibles, d'évaluer une relation dose-effet ou encore d'étudier un mécanisme de tératogénicité.

Ils comprennent trois segments représentant les différentes étapes de la reproduction, conformément aux recommandations ICH (*International Conference on Harmonization*) (23). Les essais de segment I et II correspondent respectivement à des études de fertilité et de tératogénicité. Les essais de segment III évaluent, quant à eux, le développement pré- et postnatal, ainsi que la parturition.

Ces études devraient idéalement être conduites chez une espèce animale présentant une physiologie et un métabolisme, semblables à ceux de l'espèce humaine, des conditions d'approvisionnement et d'élevage aisées, plusieurs fœtus par femelle et une durée de gestation brève. En pratique, les essais de segments I et III sont réalisés chez

le rat tandis que les essais de segment II sont obligatoirement conduits chez deux espèces animales, un rongeur (le rat le plus souvent) et un non rongeur (le lapin le plus souvent). Cette réglementation a fait suite au drame du thalidomide, dont le potentiel tératogène n'avait pu être identifié à partir des seules études précliniques réalisées chez le rat (tératogénicité chez le lapin mise en évidence *a posteriori*).

L'absence d'effet tératogène chez l'animal peut être considérée comme rassurante, les données animales étant reconnues pour avoir une bonne valeur prédictive négative : « *En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours des études bien conduites sur deux espèces.* » (24). Il convient néanmoins de rester prudent avant toute extrapolation à l'Homme et de s'assurer notamment du respect des bonnes pratiques de laboratoire (BPL). L'interprétation des données animales positives est plus délicate, en raison notamment des différences interespèces en matière de sensibilité évoquées précédemment. La valeur prédictive positive des données animales augmente si de mêmes effets tératogènes sont observés dans différentes espèces. L'extrapolation à l'Homme apparaît envisageable si la dose tératogène chez l'animal est proche de la dose maximale recommandée chez l'Homme, et si aucune toxicité maternelle n'est associée aux effets observés sur la descendance (14). En effet, en cas de toxicité maternelle, l'extrapolation est encore plus délicate, les effets observés sur la descendance pouvant être des effets directs de la molécule ou des effets dus à la toxicité maternelle.

3.5.3.2. Cas isolés

Bien que difficilement interprétables, les observations cliniques isolées constituent le plus souvent les seules données humaines disponibles dans les années suivant la commercialisation d'un médicament. Elles ont une valeur d'alerte et ce, d'autant qu'il semble exister un tableau spécifique d'anomalies chronologiquement compatible avec la période d'exposition ou une concordance avec les données animales. Il convient d'ailleurs de préciser que la plupart des agents tératogènes chez l'Homme connus aujourd'hui a été identifiée grâce à la notification d'observations isolées (15). L'accumulation de cas isolés, sans anomalie rapportée, peut, d'autre part, constituer un élément rassurant.

3.5.3.3. Séries de cas

Les séries de cas proviennent essentiellement des services d'information sur les tératogènes. En France, ce sont les centres régionaux de pharmacovigilance et d'information sur le médicament (CRPV) et le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT)(14) qui recueillent les appels de professionnels de santé, voire de patientes elles-mêmes, concernant la gestion d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse. Ils procèdent à un recueil initial des données relatives à la patiente, à la grossesse et à l'exposition, puis réalisent une expertise et un suivi de la grossesse exposée. Les informations colligées sont saisies dans des bases de données

spécifiques de suivis de grossesses. Ces suivis sont utiles à l'identification de signaux ou permettent au contraire d'apporter des éléments rassurants. En pratique, il est admis que si l'on dispose de 50 grossesses exposées à un médicament donné au premier trimestre sans malformation rapportée, il est possible d'exclure un risque tératogène significatif et de rassurer une patiente exposée involontairement (25).

3.5.3.4. Registres et bases de données

Les registres de malformations, de grossesse et de naissances peuvent être croisés avec les bases de données de remboursement de médicaments dans le cadre de la réalisation d'études épidémiologiques de type cas-témoins.

3.5.3.5. Études épidémiologiques

Les études épidémiologiques ont pour objectif d'évaluer une association entre une exposition médicamenteuse et la survenue de malformations. Classiquement les études cas-témoins sont distinguées des études de cohorte. Les études cas-témoins, rétrospectives, consistent à comparer un groupe de sujets présentant un événement donné (nouveau-nés malformés) à un groupe de sujets ne présentant pas cet événement (nouveau-nés sans malformation ou présentant une malformation d'un autre type), quant à leur exposition à un facteur de risque (exposition médicamenteuse *in utero*). Ce type d'études présente divers avantages tels que la possibilité d'effectifs réduits, un coût limité, une réponse rapide ou encore une bonne sensibilité. Elles sont particulièrement adaptées à l'évaluation d'événements rares. Elles sont en revanche sujettes à un certain nombre de limites, notamment à des biais de sélection et de mémoire.

Les études de cohorte consistent, quant à elles, à comparer un groupe de sujets exposés à un possible facteur de risque (femmes enceintes exposées à un médicament) à un groupe de sujets non exposés (femmes enceintes non exposées ou exposées à un médicament non tératogène) quant à la survenue d'un événement (malformations, fausse couche spontanée...)(14). Ces études prospectives échappent notamment au biais de mémoire. Elles requièrent néanmoins des effectifs importants et sont peu adaptées à l'étude d'évènements rares.

Chacune des méthodes utilisées pour évaluer les effets d'un médicament sur la reproduction ne permet pas à elle seule d'affirmer ou d'infirmer l'accroissement d'un risque. C'est en effet la convergence des données, la prise en compte de la chronologie et de la vraisemblance biologique d'une malformation qui conduisent à considérer une molécule comme tératogène ou non.

3.5.3.6. Résumé du risque médicamenteux au cours de la grossesse

L'évaluation du risque médicamenteux pendant la grossesse se présente dans trois situations distinctes : cas d'une pathologie maternelle à traiter, cas d'une patiente

enceinte signalant une exposition à un traitement et identification d'une anomalie chez le fœtus ou le nouveau-né.

L'évaluation du risque médicamenteux chez une femme traitée planifiant une grossesse (cas d'une pathologie chronique) ou chez une femme enceinte devant être traitée (cas d'une pathologie aiguë intercurrente) constitue la situation la plus confortable, la démarche étant préventive. La règle de prescription consiste alors à choisir le médicament ayant fait la preuve de son efficacité dans la pathologie à traiter, le mieux évalué pendant la grossesse et présentant le meilleur rapport bénéfice-risque pour le couple mère-enfant. À défaut, il faudra opter pour un médicament présentant un important recul d'utilisation, largement prescrit chez la femme en âge de procréer et sans signal identifié chez la femme enceinte, les molécules récentes, sauf en l'absence d'alternative, devant être évitées. Dans tous les cas, le médicament choisi devra être prescrit à posologie efficace. Concernant les pathologies chroniques et les affections aiguës survenant à proximité de l'accouchement, il conviendra d'évaluer les effets néonataux potentiels du médicament afin de prévoir une surveillance adaptée du nouveau-né. Le désir d'allaiter pourra aussi orienter le choix du traitement.

L'évaluation du risque chez une femme enceinte signalant une exposition à un traitement antipaludique représente la situation la plus fréquente et la plus délicate. Il s'agit là encore d'apprécier le rapport bénéfice-risque pour le couple mère-enfant, afin de conclure à la poursuite ou à l'arrêt du médicament, et de définir la prise en charge de la grossesse. Le but de l'expertise est d'éviter toute interruption de grossesse injustifiée ou tout arrêt brutal du traitement pouvant faire courir le risque d'une décompensation ou d'un déséquilibre de la pathologie maternelle et entraîner des conséquences majeures chez la mère et son enfant (traitement psychotrope ou antiépileptique). En cas de risque tératogène plus ou moins étayé, une surveillance des organes cibles du fœtus pourra être proposée telle qu'une échographie cardiaque fœtale en cas d'exposition au lithium entre le 21^e et le 50^e jour postconceptionnel.

L'évaluation du risque après identification d'une anomalie chez le nouveau-né constitue une démarche diagnostique rétrospective. Il s'agit alors d'évaluer l'association entre l'exposition médicamenteuse et l'anomalie constatée (imputabilité basée sur la chronologie, la sémiologie et la bibliographie).

Enfin, la période la plus à risque correspond à une période où la femme peut encore ignorer sa grossesse (entre 4 et 10 SA ou entre le 13^e et le 56^e jour postconceptionnel). Il paraît donc important de considérer les femmes en âge de procréer comme toutes susceptibles d'être enceintes (14), notamment lors de la délivrance de médicaments en vente libre.

Les prescripteurs doivent avant tout se référer au Résumé des caractéristiques du produit (RCP), dans lequel figure la conduite à tenir définie, par exemple, en France par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et/ou l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Cinq niveaux d'utilisation du médicament au cours de la grossesse, du plus restrictif au plus ouvert, ont en effet été arrêtés en fonction des données issues des études réalisées chez l'animal et des données issues de femmes enceintes exposées (26, 27) (*Tableau 6*) :

- ✓ **utilisation contre-indiquée** durant toute ou partie de la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace : médicaments pour lesquels un risque malformatif ou fœtotoxique est prouvé dans l'espèce humaine ;
- ✓ **utilisation déconseillée** durant toute ou partie de la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace, mais non formellement proscrite si le bénéfice thérapeutique est suffisamment important compte-tenu des incertitudes : médicaments pour lesquels il existe une suspicion d'effet malformatif ou fœtotoxique ;
- ✓ **utilisation à éviter par prudence** durant toute ou partie de la grossesse : médicaments pour lesquels les données animales sont rassurantes mais les données cliniques restent parcellaires, voire sont absentes (cas d'un grand nombre de médicaments) ;
- ✓ **utilisation envisageable** durant toute ou partie de la grossesse : médicaments pour lesquels les données existantes sont globalement rassurantes mais doivent être enrichies ;
- ✓ **utilisation possible** durant toute ou partie de la grossesse : médicaments pour lesquels les données sont nombreuses et rassurantes

Tableau 6 : Niveaux de conduite définis par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour la prescription d'un médicament pendant la grossesse (26)

Données issues de femmes enceintes exposées	Données issues des études réalisées chez l'animal	
	Absence d'effet malformatif	Données non concluantes ou effet tératogène
Effet tératogène ou fœtotoxique démontré	Contre-indiquée	Contre-indiquée
Effet tératogène ou fœtotoxique supposé ou suspecté	Déconseillée	Déconseillée
Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	À éviter par prudence au cours de la grossesse	Déconseillée
Entre 300 et 1 000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	Utilisation envisageable au cours de la grossesse	À éviter par prudence au cours de la grossesse
Plus de 1 000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	Utilisation possible au cours de la grossesse	Utilisation possible au cours de la grossesse

Ces libellés restent néanmoins peu informatifs et nécessitent d'être complétés par des données plus précises et actualisées.

Le système de classification de la *Food and Drug Administration* (FDA), longtemps utilisé par les professionnels de santé pour guider leurs décisions, a aujourd'hui plus ou moins été abandonné. Cette classification, qui consiste à attribuer des cotes aux médicaments (A, B, C, D et X) en fonction des données précliniques et humaines, présente en effet plusieurs limites :

- poids prépondérant des études animales ;
- non-prise en compte de la chronologie ;
- manque de mise à jour des données (15).

Les CRPV et le CRAT, chargés d'assurer des missions d'information et d'expertise sur les risques tératogènes et fœtotoxiques des médicaments, peuvent apporter une aide aux professionnels de santé. Ces organismes assurent, en effet, une veille bibliographique, ont accès à des bases de données spécialisées et disposent d'ouvrages de référence. Leur analyse du rapport bénéfice-risque pour le couple mère-enfant les conduit à émettre une réponse personnalisée, en fonction, entre autres, de la situation clinique et des alternatives thérapeutiques disponibles.

Le signalement, par les professionnels de santé, aux CRPV et au CRAT de grossesses exposées à des médicaments récents contribue, par ailleurs, à enrichir les données d'évaluation (*Tableau 7*)(15).

En résumé on peut retenir :

- ✓ Au total, 2 à 3% des enfants naissent avec une malformation majeure ; la cause est médicamenteuse dans moins de 50 % des cas.
- ✓ Le risque médicamenteux pendant la grossesse dépend du médicament lui-même et de la période d'exposition.
- ✓ Il faut considérer les patientes en âge de procréer comme des patientes susceptibles d'être enceintes.
- ✓ La période embryonnaire représente la période de la grossesse la plus à risque d'effets tératogènes.
- ✓ Il faut tenir compte de la durée d'élimination de la molécule.
- ✓ Il est primordial de limiter le recours aux médicaments dont le rapport bénéfice-risque est jugé trop faible pour le couple mère-enfant.
- ✓ L'arrêt brutal d'un traitement expose à une décompensation/un déséquilibre de la pathologie maternelle.
- ✓ Les tératogènes puissants, justifiant d'envisager une interruption de grossesse, sont très peu nombreux. Toute décision est prise au cas par cas.
- ✓ Les risques fœtotoxiques et néonataux des médicaments ne doivent pas être sous-estimés.
- ✓ Il ne faut pas hésiter à demander un avis spécialisé auprès d'un centre régional de pharmacovigilance ou du Centre de référence sur les agents tératogènes.

Tableau 7 Renseignements à recueillir auprès d'une femme enceinte, utiles à l'évaluation du risque médicamenteux pendant la grossesse

Typologie des données	Conséquences morphologiques
Données démographiques	Âge
Données obstétricales	Antécédents obstétricaux : gestité, parité, nombre de fausses couches spontanées, d'interruptions de grossesse (volontaires et médicales), de grossesses extra-utérines ; assistance médicale à la procréation Grossesse en cours : date des dernières règles, date de début de grossesse
Antécédents médicaux	Personnels Familiaux
Habitudes toxiques	Alcool, tabac, substances illicites
Traitements médicamenteux	Dénomination, posologie, indication, période d'exposition de chaque médicament (penser à l'automédication)

4. Différents types d'effets indésirables des antipaludiques

Selon l'OMS, les effets secondaires sont responsables de 6,5% d'admission dans les centres de soins et hôpitaux (28). Ils représentent la grande majorité de l'iatrogénie et constituent l'essentiel des efforts de recherche de la pharmacovigilance des grands organismes nationaux et internationaux de santé. Les effets secondaires chiffrés constituent le dénominateur du rapport bénéfice/risque qui caractérise chaque thérapie guidant ainsi la politique sécuritaire qui a pour objectif de réduire voire d'annihiler les risques au sein de la population. Les effets secondaires sont importants à connaître pour les raisons suivantes:

- ✓ la gravité de l'effet secondaire, allant de la sensation d'inconfort aux décès;
- ✓ l'incidence des effets secondaires, se situant approximativement à 6,5% des malades recevant un médicament et expliquant les 6,5% des admissions à l'hôpital ;
- ✓ le coût, estimé, par exemple aux Etats Unis, à trois milliards de dollar/an ;
- ✓ la qualité de vie, rapidement détériorée au plan individuel et collectif par les effets secondaires ;
- ✓ la relation médecin-malade, hautement dépendante des effets secondaires et du succès du traitement ;

- ✓ l'histoire des thérapies démontre que ce n'est que récemment que l'on est passé de l'équation "richesse des effets secondaires = puissance thérapeutique" à l'objectif du "risque zéro".

Si l'on souhaite éviter aux personnels soignant d'user de sa raison pour jouer à l'apprenti sorcier ou au médecin clinicien de reproduire l'erreur, une réflexion sur les principes guidant l'étude des effets secondaires s'impose avant toute référence aux encyclopédies, aux traités ou bases de données sur les accidents médicamenteux. Cette démarche devrait permettre de prédire, prévenir et de traiter rapidement l'effet secondaire du médicament.

4.1. Définition d'un effet secondaire

Généralement en médecine et en pharmacologie en particulier, un **effet secondaire** ou **effet latéral** est un effet survenant en plus de l'effet primaire (ou principal) désiré lors d'une thérapie, pour une indication donnée. Un effet secondaire peut être **désirable**, **indésirable** ou **neutre** selon les cas. Par exemple, l'effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine peut être souhaitable ou non lors de sa prescription contre une fièvre.

La définition d'un effet secondaire dépend de la définition de son effet primaire, qui est l'effet recherché. Par exemple, l'administration du minoxidil pour faire baisser la pression artérielle, s'est avéré délicat d'emploi pour cet usage, mais s'est révélé faire repousser les cheveux (29). On en a fait une lotion, transformant l'effet secondaire en effet primaire. Un effet indésirable médicamenteux est également toute réaction résultant d'un :

- mésusage,
- overuse,
- underuse,
- usage abusif,
- syndrome de sevrage,
- pharmacodépendance,
- erreur médicamenteuse,
- inefficacité thérapeutique,
- effet sur le produit de conception, et
- produit défectueux ou de mauvaise qualité.

Qu'un effet secondaire d'un traitement indiqué soit bénéfique, néfaste ou neutre dépend de son contexte clinique. Par exemple, une substance utilisée lors d'une chimiothérapie peut entraîner une alopecie. Celle-ci pourrait être qualifiée de **bénéfique** par exemple si le patient était infecté de poux, de **néfaste** si le patient

accordait une grande importance sentimentale à sa chevelure, ou de **neutre** si le patient était déjà chauve avant le début du traitement et que ça lui est complètement égal.

Plusieurs termes sont préconisés pour désigner un effet indésirable : effet latéral, effet accessoire, effet secondaire, effet nocif, etc. le terme le plus approprié est « **effet indésirable médicamenteux** ou *adverse drug reaction en anglais* »

Selon la définition commune à l'OMS et à la Communauté Européenne, on entend par effet indésirable une « réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique », ou résultant d'une mauvaise utilisation du médicament. Plusieurs termes sont préconisés pour désigner un effet indésirable : effet latéral, effet accessoire, effet secondaire, effet nocif, etc. c'est également toute réaction résultant d'un : mésusage, usage abusif, syndrome de sevrage, pharmacodépendance, erreur médicamenteuse, inefficacité thérapeutique, effet sur le produit de conception, produits défectueux ou de mauvaise qualité.

Tous les médicaments ont des effets et ceux-ci sont jugés indésirables quand ils induisent l'apparition de troubles, de gênes ou de symptômes supplémentaires à ceux préexistants. Le cas de la thalidomide est un autre exemple d'effet indésirable. Ainsi, un effet indésirable peut être résumé en une équation simple : Effets indésirables = iatrogénie médicamenteuse.

Ce sont des effets indésirables autres que l'exagération toxique de l'effet utile attendu, qui se manifestent aux doses thérapeutiques usuelles, et qui traduisent de ce fait une imparfaite spécificité d'action du médicament.

Un effet latéral régulièrement observé peut trouver utilisation en thérapeutique : par exemple on sait depuis longtemps que l'aspirine fait saigner, mais le mécanisme antiagrégant plaquettaire est maintenant utilisé contre la thrombose après démonstration en essai clinique.

Les effets latéraux qui nous intéressent ici sont les **effets indésirables médicamenteux**(ou *adverse*, c'est encore de l'anglais). Ils constituent le risque accepté de tout traitement médicamenteux, et le «dénominateur» du **rapport bénéfice/risque** (encore rarement quantifié) par lequel on tente de définir l'utilité d'un médicament par rapport à ses concurrents. Les deux caractéristiques d'un effet indésirable médicamenteux (EIM) qu'il est important de prendre en compte sont sa **fréquence** (incidence rapportée à la consommation) et sa **gravité**. Elles se montrent souvent opposées en pratique : les EIM graves sont rares, puisqu'un médicament responsable

d'un EIM à la fois grave et fréquent est généralement abandonné, sauf à être vraiment irremplaçable.

Les EIM les plus graves, rares et imprévisibles sont des effets de mécanisme auto-immun (hépatites, épidermolyses, cytopénies sanguines : «foie / peau / sang») et les effets tératogènes. Comme les effets toxiques à long terme ou retardés, ils sont généralement mal connus au moment de la commercialisation du médicament. Ce n'est qu'après avoir observé un grand nombre de prescriptions que l'on pourra établir une relation de cause à effet entre le médicament et un EIM, et quantifier sa dangerosité, d'autant plus tôt que les observations auront été mieux exploitées. D'où l'indispensable nécessité (imposée par la loi) de la surveillance permanente des effets indésirables par la collectivité médicale, et de la notification de toute observation aux organismes de santé par le canal des centres de pharmacovigilance.

4.2. Différents types d'effets indésirables

Les différents effets indésirables médicamenteux sont :

4.2.1. Effet nocebo

L'alter égo négatif du placebo ou effet nocebo a été décrit pour la première fois en 1961 et, est à l'origine de symptômes indésirables dans les études cliniques et dans la pratique médicale quotidienne. Décrit il y a des siècles, le concept de placebo (en latin : "Je plairai") renvoie à des substances chimiquement inactives qui améliorent les symptômes de nombreuses pathologies, en moyenne chez un tiers des patients (30). Ces molécules inertes sont classiquement utilisées comme témoins dans les tests de médicaments. Les effets bénéfiques d'un placebo, dont certains peuvent être constatés objectivement, sont surtout le reflet des attentes des malades vis-à-vis d'un traitement et de la force de conviction des prescripteurs. Par un mécanisme en miroir, le phénomène nocebo (en latin : "Je nuirai") renvoie aux effets secondaires d'un placebo ou d'un médicament induits par l'appréhension du patient ou une suggestion négative du corps médical. L'effet nocebo reste encore peu étudié.

C'est une réponse indépendante de la nature physique ou chimique de la substance: Effet placebo « nocif » par exemple la somnolence – peut influencer l'observance des traitements. Il s'agira soit d'un événement intercurrent, tout à fait indépendant de la situation, soit d'un événement qui survient du fait de l'interaction entre le malade et le médecin, effet psychogène. C'est pourquoi chaque fois qu'un effet (non désiré ou désiré) est observé après la prise de médicaments par un individu, on ne sait pas si on observe un effet lié à la molécule active ou un effet placebo/nocebo. C'est de là que découle la nécessité d'essais comparatifs, portant sur des nombres suffisants de sujets.

4.2.2. Effet toxique

Lorsqu'un individu absorbe des produits chimiques, divers effets biologiques peuvent se produire et se révéler bénéfiques (ex. : l'amélioration de la santé après l'administration d'un médicament) ou néfastes (ex. : une atteinte pulmonaire suivant l'inhalation d'un gaz corrosif). La notion d'effet toxique suppose des conséquences nocives pour l'organisme. Le fait d'inhaler, de toucher et même d'ingérer des substances chimiques n'entraîne pas nécessairement un effet toxique. Par exemple, le dioxyde de carbone (CO₂) est un métabolite du corps humain expiré par les poumons qui se trouve également dans l'environnement. Il cause l'asphyxie s'il est présent en quantité suffisante dans un espace clos ou mal ventilé. Paradoxalement, l'absorption d'une substance en faible quantité peut s'avérer très toxique et provoquer des lésions graves, tandis que l'absorption en grande quantité d'une autre substance peu toxique peut produire un effet bénin. L'effet toxique est ainsi lié à la notion de toxicité.

La **toxicité** englobe l'ensemble des effets néfastes d'un toxique sur un organisme vivant. Autrement dit, il s'agit de la capacité inhérente à une substance chimique de produire des effets nocifs chez un organisme vivant et qui en font une substance dangereuse. L'effet néfaste est lié à la **dose**, à la **voie d'absorption**, au **type** et à la **gravité** des lésions ainsi qu'au **temps** nécessaire à l'apparition d'une lésion.

Un **effet aigu** se fait sentir dans un temps relativement court (minutes, heures, jours), tandis qu'un **effet chronique** ne se manifeste qu'après un temps d'exposition relativement long et de façon permanente (semaines, mois, années). Un **effet local** survient au point de contact, tandis qu'un **effet systémique** survient à un endroit éloigné du point de contact initial.

L'effet toxique est le résultat d'un processus souvent complexe et il peut entraîner une série de réactions physiologiques et métaboliques. La gravité, l'intensité et la nature des symptômes liés à une exposition à un toxique varient en fonction de plusieurs facteurs tels que la toxicité du produit, la dose reçue, la voie d'exposition et la susceptibilité de l'organisme. L'évaluation et le pronostic sont très variables et sont liés aux symptômes ainsi qu'à leur évolution

Les effets toxiques des antipaludiques peuvent être classés de diverses façons, selon, par exemple :

- la durée : aiguë, chronique ;
- le type d'action : locale, systémique ;
- le mécanisme d'action : stimulant, inhibiteur ;
- la voie de pénétration : respiratoire, cutanée, digestive ;

- le tissu ou l'organe affecté : sang (hématotoxique), foie (hépatotoxique), rein (néphrotoxique), le système nerveux (neurotoxique) ;
- la nature de l'effet : irritant, sensibilisant, asphyxiant, cancérogène ;
- l'utilisation : pesticides, savons, solvants ;
- l'étiquetage : matière corrosive ; et
- la famille chimique : hydrocarbures aromatiques, alcools.

La classification des toxiques est donc abordée de plusieurs points de vue. Elle dépend souvent du domaine d'application, de l'objectif poursuivi par un organisme ou même du champ d'activité d'un individu.

Les effets toxiques sont liés à la dose et/ou à la durée (et qui surviendrait chez tous les malades si on augmentait suffisamment la dose). Certains effets indésirables ne sont qu'une exagération de l'effet recherché: hypoglycémie, accidents hémorragiques. D'autres sont indirectement liés à l'effet recherché par la présence de sites d'action semblables à celui qu'on vise et d'une sélectivité imparfaite des molécules existantes par exemple : alpha bloquant du sphincter. D'autres effets sont la manifestation d'un effet dissocié de l'effet recherché ; si cette propriété induit un effet gênant, le médicament n'aura l'AMM que si sa fréquence et sa gravité sont acceptables, compte tenu du bénéfice apporté: fréquence faible ou à des doses supra thérapeutiques. Si les doses à risque sont très proche des doses thérapeutiques, il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite.

4.2.3. Effet Idiosyncrasique

Il est lié aux caractéristiques propres du patient. C'est la prédisposition particulière de l'organisme qui fait qu'une personne réagit d'une manière personnelle à l'influence des antipaludiques (due à son background génétique).

4.3. Intérêt de l'étude des effets secondaires

4.3.1. Pour le malade et/ou ses proches

Lors de la prescription, une information claire et réaliste sur les risques encourus est un droit. Cette information vient en complément de la notice jointe à tout conditionnement de médicaments et des conseils donnés par le pharmacien. Elle contribue à améliorer l'observance médicamenteuse.

4.3.2. Pour le médecin clinicien

Le postulat selon lequel "toute substance exogène administrée à l'homme est susceptible d'induire un effet nocif" doit présider à tout acte médical de prescription d'antipaludique. En conséquence, tout diagnostic doit faire évoquer une origine

iatrogène, l'étape suivante étant d'établir le lien entre l'événement constaté et l'administration médicamenteuse, avant de déclarer (notification) l'observation au centre de Pharmacovigilance le plus proche. La connaissance des effets secondaires sera d'une aide précieuse dans le **choix** d'un médicament à l'intérieur d'une même classe pharmacologique ou thérapeutique voire dans l'adaptation à un terrain ou à un âge particulier.

4.3.3. Pour l'industriel

L'effet secondaire reste un souci constant quel que soit le stade de développement du produit. La définition précoce du **profil de sécurité** du médicament conditionnera son avenir voire son abandon ou son retrait du marché. A l'inverse, la mise en évidence d'effets non souhaités peut-être à la base de l'innovation, avec par exemple, la mise au point de formes galéniques nouvelles limitant l'effet secondaire (formes à libération prolongée, patch cutané, etc.) ou encore l'orientation vers des indications futures insoupçonnées. Notons que chaque industrie pharmaceutique possède aujourd'hui son département de Pharmacovigilance.

4.3.4. Pour le pharmacologue

La pharmacie hospitalière est une véritable spécialité qui peut jouer un rôle dans la pharmacovigilance et dans la pharmacoépidémiologie et de contribuer à la santé publique. Son rôle sera de collecter les données sur les effets secondaires, de les valider, d'alerter et d'informer avec si possible explication du mécanisme pharmacologique en jeu. Tout ceci se fait en réseau et en collaboration étroite avec les structures en charge du médicament et de la sécurité Sanitaire des produits de Santé. Il interviendra également au niveau du contrôle de la publicité sur le médicament, le risque ne pouvant être masqué ou tronqué auprès du corps médical ou du public.

4.3.5. Pour la science

L'intérêt croissant porté à la sécurité, à la notion de risque et de **veille sécuritaire** a considérablement stimulé la recherche méthodologique. L'utilisation des mathématiques de l'événement rare envahit aujourd'hui ce domaine. Ces méthodes facilitent la détection, activent les décisions réglementaires et surtout permettent de pronostiquer l'ampleur potentiel d'un phénomène à partir de quelques observations (ces techniques ont récemment été appliquées lors des affaires de l'encéphalopathie spongiforme et des encéphalites à prions).

4.4. Classification des effets indésirables médicamenteux (EIM)

Conventionnellement, nous pouvons subdiviser les effets secondaires en réactions de type A et en réactions de type B (bizarre ou idiosyncrasique) car ils sont les plus

fréquemment rencontrés. A ces deux types peuvent s'ajoutés quatre nouveaux types faisant un total de six classés de A à F.

Une classification plus récente à été prise en considération, ceci en fonction d'autres facteurs ;

- les réactions dose dépendantes,
- les réactions temps dépendantes,
- les réactions dépendant de la susceptibilité du patient

Cette nouvelle façon de classer les effets secondaires est en constante évolution de nos jours. A titre d'exemple, l'hyperpyrexie peut survenir à toute dose chez une personne (dose dépendante). Celle-ci peut survenir dès la première dose (temps dépendant) et la susceptibilité de la personne peut être due à son patrimoine génétique comportant un mutant du récepteur S de la ryanodine.

La classification des EIM peut se faire selon : la fréquence, la nature, le mécanisme de survenue, la prévisibilité et la gravité.

4.4.1. Classification selon la fréquence

Selon la fréquence, on peut distinguer :

- un EIM fréquent, si la fréquence de survenue est supérieure à 5% ;
- un EIM occasionnel, si la fréquence de survenue se situe entre 0,1% et 5% ;
- un EIM rare, si la fréquence de survenue est inférieure à 0,1%.

4.4.2. Classification selon la nature des EIM

Selon sa nature, un EIM peut être classé comme :

- aucune spécificité d'organe
- réaction aiguë, subaiguë ou chronique ;
- bénigne ou grave ou sévère ou modéré
- précoce ou tardive.
- Prévisible ou non prévisible
- Prévisible ou imprévisible

Comme exemple d'EIM d'apparition tardive, nous pouvons citer le cas du diéthylstilbestrol (31-34):

- 1938 – synthèse du diéthylstilbestrol par Dodds aux Etats-Unis ;
- 1946 – proposition dans le traitement des menaces d'avortement spontané et les complications de la grossesse ;
- 1953 – les effets comparatifs concluent à son inefficacité et soulignent déjà ses dangers ;

- 1970-1971 – aux USA, découverte de plusieurs cancers du vagin chez les jeunes filles de 15 à 22 ans dont les mères avaient été traitées par le diéthylstilbestrol au cours de leurs grossesses ;
- Interdiction de son utilisation obstétricale ;
- 1981-1988 – de nombreuses observations d'anomalies utérines et de stérilité chez les jeunes femmes dont la mère avait reçu du diéthylstilbestrol au cours de sa grossesse. Chez le garçon, soumis *in-utero* au diéthylstilbestrol, la fréquence des cancers ne semble pas augmentée mais les anomalies testiculaires, sans diminution de la fertilité, seraient plus fréquentes.

Un EIM grave est un EIM à l'origine :

- D'un décès,
- D'une menace pour la vie du patient au moment de l'apparition de l'événement,
- D'une nécessité d'hospitalisation ou d'une prolongation d'hospitalisation,
- De séquelles ou incapacité notable et durable (incapacité signifiant toute impossibilité à réaliser des gestes de la vie courante),
- D'une anomalie congénitale ou d'une atteinte périnatale.

Un EIM sévère est un effet indésirable nécessitant en plus de l'arrêt du médicament des soins supplémentaires.

Un EIM modéré est un effet indésirable banal ou l'effet indésirable n'est ni grave, ni sévère.

La conduite à tenir en EIM grave :

Selon les bonnes pratiques de pharmacovigilance, « *tout effet indésirable grave doit faire l'objet d'une notification immédiate dans les 24 heures au centre national de pharmacovigilance* ».

4.4.3. Classification des EIM selon le mécanisme

La classification des EIM selon le mécanisme a permis une meilleure compréhension des EIM, de préconiser une conduite à tenir adaptée par EIM et de prévenir les EIM. Ainsi, selon le mécanisme, un EIM peut être classé comme **type A** (*Augmented*, pharmacologique), **type B** (*Bizarre* ; immunoallergique ou non immunoallergique) et **type C** (*Continuous*, prise chronique).

4.4.3.1. Effets secondaires de type A (dose dépendante)

Ces effets correspondent à l'extériorisation exagérée d'une propriété pharmacologique d'un médicament administré à dose thérapeutique usuelle. A titre d'exemples, il est classique de citer la bradycardie due aux antagonistes des récepteurs bêta, l'hémorragie due aux anticoagulants, la somnolence des anxiolytiques de types

benzodiazépines, l'ensemble des signes "atropiniques" dus aux antidépresseurs tricycliques (sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation visuelles, rétention urinaire). Les effets de type A sont prévisibles et entièrement explicables par les propriétés pharmacologiques du médicament. Ils sont dépendants de la posologie, de l'incidence et de la morbidité élevée. En général, la mortalité est très faible. Ces effets secondaires sont globalement détectés dès le stade préclinique.

Généralement, les effets secondaires de type A sont des réactions proportionnelles à la dose du médicament administrée et qui est relativement lié à la pharmacocinétique du médicament en question. Par exemple l'hypoglycémie induite par la quinine lors du traitement du paludisme. Leur fréquence varie de 0,5 à 30% et le délai de survenue est suggestif. Il est surtout détecté lors des essais cliniques et lors des notifications spontanées.

Le mécanisme fait intervenir :

- Les **propriétés pharmacocinétiques du médicament** (résorption, distribution, métabolisme et élimination). Ces perturbations aboutissent à un effet toxique du médicament en rapport avec :
- **Exagération de l'effet thérapeutique** par modification des concentrations du médicament au niveau de leur site d'action. C'est le cas de l'hypoglycémie sous hypoglycémifiants oraux et de l'hémorragie sous anti vitamine K.
- **Toxicité des métabolites** au niveau de certains organes cibles. C'est le cas de l'ototoxicité des aminosides, la rétinopathie induite par la chloroquine.

Les facteurs de risque dépendent de l'âge, de la fonction rénale (insuffisance rénale), de la fonction hépatique (insuffisance hépatique) et des interactions médicamenteuses.

- Les **propriétés pharmacodynamiques du médicament**, c'est le cas d'une **réaction liée à l'effet principal du médicament**. On peut prendre l'exemple de la cytopénie et des antimétabolites, l'hémorragie sous anticoagulant, le syndrome extrapyramidal des antiémétiques « activité antidopaminergique ». c'est le cas aussi d'une **réaction liée à l'effet latéral du médicament**: sécheresse de la bouche sous antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques, neuroleptiques phénothiaziniques « activité anticholinergique ».
- Les **propriétés pharmaceutiques du médicament**, un **produit périmé ou altéré** peut entraîner l'inefficacité du médicament ou augmenter sa toxicité. Par exemple, on peut citer la toxicité des tétracyclines périmées. **Une modification des paramètres de libération du produit** comme observée dans la toxicité œsophagienne des comprimés de KCl, la perte du caractère de « libération

prolongée » de certaines formes de théophylline quand elles sont absorbées avec les aliments.

La conduite à tenir devant un EIM de type A consiste à:

- Diminuer la dose, faire le dosage plasmatique pour ajuster la posologie (lithium, théophylline, digitaliques, INH, antivitamines K) ;
- Arrêt définitif du médicament (rare), c'est le cas d'une toux sous inhibiteur de l'enzyme de conversion, IEC.

4.4.3.2. Effets secondaires de type B

Le mécanisme peut être immunoallergique ou non-immunoallergique (pseudo anaphylaxie, idiosyncrasie). Leur fréquence est rare (< 1%) et le délai de survenue est suggestif. On peut observer une mortalité importante qui n'est pas associée à la dose du médicament. Ces effets secondaires de type B sont détectés lors des notifications spontanées et lors des études épidémiologiques. Les mesures réglementaires peuvent aboutir souvent au retrait du médicament. Ce type d'effets secondaires est en général imprévisible ou classé comme bizarre, correspondent à des réactions inattendues et inexplicables par les propriétés pharmacologiques du produit en question. A titre d'exemples, il est classique de citer l'hyperthermie maligne des anesthésiques généraux, la porphyrie aiguë, l'hépatotoxicité de l'halothane ou de la tacrine (Cognex®), l'aplasie médullaire due au chloramphénicol et plus généralement les réactions immunologiques, les accidents allergiques et anaphylactiques. Ces effets secondaires ne sont pas décelés au stade préclinique ou lors des phases précoces de développement mais commencent à être décrits, en général en post-autorisation de mise sur le marché (AMM). Ils sont idiosyncratiques, avec une faible fréquence d'apparition et souvent très influencés par des facteurs immunologiques et génétiques.

Les réactions immunoallergiques nécessitent une sensibilisation de plusieurs jours ou lors d'une même prise immédiate, retardée. La ré-administration du médicament entraîne une récurrence souvent plus grave. La prévision est quasi-impossible avant l'AMM (essais précliniques, essais cliniques). Le métabolisme des médicaments est particulièrement sujet à la variabilité génétique causée par un polymorphisme du système du transport ou du métabolisme des antipaludiques (cytochrome P450). Les études sur les microsomes du foie humain et les cellules recombinantes présentant un polymorphisme du gène *CYP2C8* ont démontré que le *CYP2C8*2* diminuait l'activité métabolique de l'amodiaquine de 50% et que l'activité métabolique de l'amodiaquine était diminuée de 85% chez les personnes présentant l'allèle *CYP2C8*3* par rapport au type sauvage du *CYP2C8*1* (35). D'un point de vue clinique, le polymorphisme des gènes de transport des médicaments peut contribuer à la variabilité des réponses aux médicaments entre les personnes (35). Un exemple typique est la mutation dans la

structure des récepteurs beta-2 adrénergique qui atténue l'efficacité des bronchodilatateurs utilisés en thérapie et influence la sévérité de la maladie.

Tableau 8: Exemple de réactions immunoallergiques

Organe	Type de manifestation
Peau	Urticaire Rash maculopapuleux Eczéma Vasculaire Syndrome de Lyell, syndrome de Steven Johnson
Hématologique	Thrombopénie Agranulocytose Anémie hémolytique Anémie
Hépatique	Hépatite cholestatique Hépatite cytolytique
Poumon	Pneumonie (éosinophile, alvéolaire, interstitielle)
Systemique	Anaphylaxie Maladie sérique Lupus érythémateux disséminé
Rénale	Néphrite interstitielle Glomérulonéphrite

Les réactions non immunoallergiques ou pseudo-anaphylactiques sont similaires à une réaction allergique due à la libération directe d'histamine secondaire à la dégranulation des basophiles, sans réaction Ag-Ac, donc en l'absence de sensibilisation préalable.

Les médicaments les plus souvent impliqués dans ce type de réaction sont :

- l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- les produits de contraste radiologique,
- les narcotiques (la codéine),
- les curares.

La réaction idiosyncrasique :

En médecine, c'est la disposition personnelle particulière, généralement innée, à réagir à l'action des agents extérieurs, physiques ou chimiques.

En pharmacovigilance, on peut observer :

- Une réaction qualitativement anormale (génétiquement déterminée),
- une réaction non liée à une action pharmacologique,
- Une réaction ressemble à une réaction d'hypersensibilité, mais n'implique pas un mécanisme immunologique,
- les réactions par lesquelles le mécanisme n'est pas clair.

Les exemples de réactions idiosyncrasiques incluent :

- L'hypertension oculaire sous corticoïdes, qui concerne 5% de la population et la transmission autosomique récessive ;
- l'hyperthermie maligne sous anesthésie générale, qui survient chez 1/15 000 personnes. Elle a un caractère familial et on observe une augmentation idiopathique du calcium sarcoplasmique ;
- l'hépatite à l'halothane ;
- l'hyperplasie gingivale à la phénytoïne ayant un caractère familial.

La conduite à tenir face à un EIM de type B se fait comme suit :

- au plan individuel, arrêt définitif du médicament impliqué, établissement d'une liste d'éviction des produits susceptibles de déclencher ce type de réaction.
- Au niveau réglementaire, le retrait quand la fréquence de survenue devient préoccupante.

4.4.3.3. Effets secondaires de type C

Ils surviennent après une augmentation de la fréquence d'une maladie spontanée survenant après une prise chronique d'un médicament. La relation cause à effet est souvent difficile à établir : imputation douteuse.

La chronologie d'apparition par rapport à la prise du médicament est non suggestive (retardée). Ce sont des réactions médicamenteuses atypiques avec possibilité de facteurs de confusion.

Le mécanisme des effets secondaires de type est inconnu. Sa fréquence est rare et < 1%. Le délai de survenue est non suggestif retardé, le taux de mortalité est faible et n'est pas dose-dépendante. Ces effets sont difficilement détectables et reproductibles. Ils sont observés lors des études de cohorte. Ils aboutissent le plus souvent au retrait du médicament

Tableau 9: Caractéristiques des différents types d'effets indésirables

Effets indésirables	Type A	Type B	Type C
Fréquence	+++ 1%	< 1%	Rare
Dose dépendance	Oui	Non	Non
Chronologie d'apparition	± suggestive	Très suggestive	Non suggestive
Mortalité	+	+++	+
Mécanisme	Pharmacologique	Immunoallergique	Toxicité chronique
Arrêt commercialisation	-	+	-
Réversibilité	+	+	-
Ré-administration	Possible	Contre-indiquée	Contre-indiquée

4.4.3.4. Effets secondaires non dus aux médicaments

Il peut être paradoxal d'évoquer ici les événements ou notifications qui sont indépendantes de toute prise médicamenteuse. En fait, nous verrons que très souvent les rapports sur les effets secondaires ne sont pas issus d'études contrôlées ou comparatives, que le "degré zéro" de plainte fonctionnelle n'existe pas chez l'être humain et surtout que l'administration de placebo, même chez le volontaire sain s'accompagne systématiquement d'un cortège d'effets secondaires (**effet nocebo**). Ces constats rendent compte du "bruit de fond" inhérent à toute analyse des effets secondaires, de la difficulté d'établir un lien de **causalité** entre un traitement et un

événement rapporté ou mesuré et surtout nous interrogent sur la notion de **bien-être** d'un individu à un instant donné.

5. Méthodologie

5.1. Cadre d'étude

Les publications scientifiques que nous avons exploitées dans ce travail sont des études qui ont été faites dans différentes régions du monde. Cependant, nos recherches ont surtout concerné les zones endémiques palustres telles que l'Afrique au sud du Sahara, l'Asie du Sud-est et l'Amérique du Sud.

5.2. Type et période d'étude

Cette revue de la littérature est du type rétro-prospective. Cette revue nous permettra d'avoir les différentes réactions adverses des antipaludiques afin d'améliorer la prise en charge du paludisme chez les femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans dans l'avenir. Nous avons exploité les publications scientifiques de 1960 à nos jours.

5.3. Population d'étude

Notre étude a concerné toutes les publications scientifiques sur les antipaludiques conduites dans différentes régions y compris les essais cliniques, les études de pharmacovigilance avec un intérêt particulier chez les deux groupes cibles (les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes).

5.4. Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans notre étude toutes les publications scientifiques disponibles sur PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) qui ont rapporté des cas de réactions secondaires aux antipaludiques sans limite d'âge.

5.5. Critères de non-inclusion

Les publications scientifiques non disponibles sur PubMed et/ou non disponible localement n'ont pas été incluses dans cette revue de la littérature. Les effets secondaires similaires provoqués par d'autres classes de médicaments n'ont pas été aussi prises en compte.

5.6. Méthodes de collecte des données

Cette étude est basée sur la revue de la littérature. Les articles utilisés dans cette étude ont été choisis à partir des différentes banques de données existantes. Pour retrouver les articles utiles à notre travail, nous avons utilisé le moteur de recherche « Google »,

les banques données telles que Elsevier, Biomed, Pubmed, Pubchem, Drug Focus, Informa healthcare, ChemMedChem (www.chemmedchem.org), Redmed, the cochrane library (www.thecochranelibrary.com), The Lancet (www.thelancet.com), martindale, British National formulary, thesaurus, www.medecinescomplete.com, et l’OMS (www.who.int/publications).

Comme termes de recherche, nous avons utilisé les mot-clé tel que malaria, paludisme, *antimalarial drug toxicity* (toxicité des antipaludiques), *antimalarial adverse reactions* (réactions secondaires des antipaludiques, *adverse drug event* ou *adverse drug reaction* (événements indésirables médicamenteux, **EIM**) ; *adverse drug reaction classification* (classification des EIM) ; *adverse drug reaction mechanisms* (mécanismes des EIM) ; et *embryotoxicity of antimalarial drugs* (embryotoxicité des antipaludiques). Les thèses disponibles à la bibliothèque de la FMPOS de Bamako ont été aussi consultées. Malgré tout, certains articles références dans les bases de données n’ont pu être exploités à cause du manque d’accessibilité.

Tableau 10: Liste des principaux ouvrages et sources d'information sur les effets indésirables médicamenteux.

Publications	Maison d'édition
Dictionnaire Vidal	Editions du Vidal
Textbook of adverse drug reactions	Oxford medical publications
Martindale	Royal pharmaceutical society
Meyler's side effects of drugs	Editions Elsevier
Side effects of drugs annual	Editions Elsevier
Iatrogenic diseases	Oxford medical publications
Inpharma	Editions adis
Pharmacoepidemiology and drug safety	Editions Wiley
Base de données Medline	National Library of medicine, NIH

6. Evénements indésirables médicamenteux publiés sur les antipaludiques

6.1. Amino-4-quinoléines (amodiaquine, chloroquine)

Ce sont des molécules de synthèse les plus largement distribuées et la chloroquine représente assurément l'un des produits ayant été le plus utilisé au monde au cours de ces cinquante dernières années (36, 37).

6.1.1. Amodiaquine

6.1.1.1. Propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques

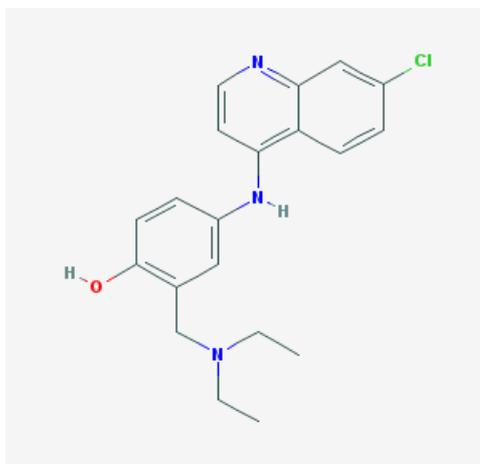


Figure 2 :Structure de l'amodiaquine ($C_{20}H_{22}ClN_3O$), 4-(7-chloro-4-quinolyamino)-2- diéthylaminométhylphénol.

Le chlorhydrate d'amodiaquine est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Il est rapidement transformé dans le foie en métabolite actif, la déséthylamodiaquine qui contribue pour l'essentiel de son activité antipaludique (38). Il n'y a pas de données suffisantes sur l'élimination de plasma demi-vie terminale de déséthylamodiaquine. Amodiaquine et la déséthylamodiaquine ont été détectés dans l'urine plusieurs mois après l'administration de l'amodiaquine.

Après administration par voie orale, le chlorhydrate d'amodiaquine est rapidement absorbé. Après administration orale d'amodiaquine (600 mg) à 7 adultes mâles en bonne santé, le pic de concentration de l'amodiaquine est de 32 ± 3 ng/ml à $0,5 \pm 0,03$ h (38). Les concentrations maximales de l'amodiaquine dans le sang total et dans le concentré cellulaire étaient de 60 ± 10 et 42 ± 6 ng / ml, respectivement, atteint à $0,5 \pm 0,1$ hr à la fois. Ensuite, la concentration de l'amodiaquine a diminué rapidement, et n'était pas détectable au delà de 8 heures (39).

- Le pic de la concentration plasmatique moyenne du métabolite (déséthylamodiaquine) était de 181 ± 26 ng/ml. Le temps d'atteindre le pic dans le sang total et dans le concentré cellulaire était de $2,2 \pm 0,5$ et $3,6 \pm 1,1$ heures respectivement.
- Le temps de demi-vie de distribution observé après une injection intraveineuse (3 mg de base par kg de plus sur 10 minutes) à sept hommes volontaires adultes en bonne santé (moyenne géométrique de 1,7 ; entre 0,4 et 55 minutes) a été nettement plus rapide que celle observée après perfusion intraveineuse (10 mg base par kg sur 4 heures) à 10 patients adultes atteints de paludisme à *P. falciparum* (moyenne géométrique 22,2 ; intervalle de 5 à 126 minutes). Les

profils de temps de concentration plasmatique étaient biphasiques. Après injection en bolus, le volume apparent du compartiment central (1,1 ; entre 0,3 et 3,6 l/kg) était un quart de celui estimé après la perfusion (4,6 ; gamme de 0,5 à 29,3 L / kg).

L'amodiaquine est une pro-drogue pour le métabolite actif antipaludique déséthylamodiaquine. Ses propriétés pharmacocinétiques sont semblables à celles de la chloroquine, bien que le volume de distribution (Vd) est plus petit (17 à 34 l/kg) et la demi-vie terminale d'élimination est de 1 à 3 semaines (38, 40). L'amodiaquine et le déséthylamodiaquine ont été détectés dans l'urine plusieurs mois après l'administration de l'amodiaquine.

- Même si aucune donnée n'est disponible pour l'amodiaquine, la chloroquine, une structure similaire amino-4 quinoléine avec le même spectre d'activité, avec le profil des effets indésirables et de poids moléculaire similaires, est connue pour traverser la barrière placentaire.

Le chlorhydrate d'amodiaquine (3 mg de base kg⁻¹) a été administré par injection intraveineuse à débit constant pendant 10 min à sept hommes volontaires adultes en bonne santé, et par perfusion à débit constant (10 mg base kg⁻¹) sur des patients adultes sur 4 heures à 10 patients adultes admis à l'hôpital avec un paludisme à *P. falciparum*(40). Après injection intraveineuse chez des volontaires, il y avait des variations considérables dans le profil de concentrations plasmatiques entre les sujets ; les concentrations plasmatiques maximales varient entre 65 et 1921 ng/ml. Une équation biexponentielle a été ajustée aux données du temps de concentration plasmatique. Après la perfusion intraveineuse, il y avait aussi une variabilité considérable entre les patients avec des concentrations plasmatiques post-perfusion variant entre 82 et 836 ng/ml. Le temps du profil de concentration plasmatique était biphasique. Il n'y avait pas de phase d'élimination terminale longue mesurable, et le principal métabolite, le déséthylamodiaquine n'a pas été détecté dans les échantillons de plasma. Il n'y avait aucune toxicité grave dans les deux groupes. Lors de l'injection intraveineuse, il y avait une baisse significative de la pression artérielle systolique chez quatre sujets (moyenne de chute 16 mmHg) mais il n'y avait pas de changement significatif de la fréquence cardiaque (40).

Les caractères de base faible et de lipophilie de l'amodiaquine sont responsables, tout au moins partiellement, du taux élevé d'accumulation de l'amodiaquine dans la vacuole digestive du parasite (40). Les études sur la relation-structure activité de l'amodiaquine, ont permis l'identification dans ce type de structures plusieurs éléments pharmacophores, favorables à l'activité antiparasitaire : i) le noyau 4-aminoquinoléine ; ii) la présence de deux atomes d'azote basiques (quinoléique et au niveau de la chaîne latérale amino) ; iii) l'atome de chlore en position 7 sur le noyau 4-aminoquinoléine ; et

iv) la chaîne latérale amino-alkyle. La position particulière du groupement 4'-hydroxyle et de la fonction diéthylamino permet une interaction par liaison d'hydrogène intramoléculaire qui rend la molécule active.

6.1.1.2. Effets indésirables et toxicité de l'amodiaquine

L'amodiaquine a été délaissée à cause de sa grande toxicité quand elle est utilisée en prophylaxie. Cependant, l'amodiaquine semble être un bon médicament pour traiter le paludisme en Afrique. Elle est efficace sur les parasites présentant une résistance modérée à la chloroquine. Elle est moins chère et n'a pas le goût amer de la chloroquine, un avantage pour son utilisation pédiatrique (41, 42). Utilisée en prophylaxie pendant de nombreuses années, l'amodiaquine s'est montrée très toxique avec des cas mortels de toxicité hépatique et de la moelle osseuse (43). L'agranulocytose survient en général entre cinq et 14 semaines de prophylaxie et a été associée à une hépatite chez certains voyageurs. Des cas d'agranulocytoses et d'hépatites ont été signalés lors de l'administration prolongée d'amodiaquine en prophylaxie (37, 44). Le risque de développer l'agranulocytose est estimé à 1 sur 2 000 – 2 200, avec un risque de mort de 1 cas sur 31 300, et 1 sur 15 650 pour des atteintes hépatiques sérieuses. L'amodiaquine peut aussi entraîner une neutropénie dans de rares occasions quand elle est utilisée pour le traitement des arthrites rhumatoïdes. L'amodiaquine semble induire directement une toxicité hépatique à travers la production d'intermédiaires imino de quinine ou pourrait interagir avec des IgG anti-amodiaquines (45). L'amodiaquine semble ne pas avoir la toxicité sérieuse cardiaque de la chloroquine (46, 47). Cependant, elle ne doit pas être recommandée chez la femme enceinte ou allaitante à l'absence de données suffisantes. A cause de l'insuffisance de données sur la sécurité de l'amodiaquine au cours de la grossesse, il existe un besoin urgent d'évaluer sa tolérance et sa toxicité au cours de la grossesse avant son éventuelle utilisation dans le traitement préventif intermittent du paludisme au cours de la grossesse (48). Une récente étude au Ghana (900 femmes enceintes, 225 par bras) a démontré que malgré quelques effets secondaires (pas de toxicité hépatique ni d'anomalie du nombre des leucocytes), l'amodiaquine est efficace pour le traitement du paludisme au cours de la grossesse (49). L'amodiaquine ne doit pas être utilisée en prophylaxie. Une réaction allergique antérieure est une contre-indication de l'amodiaquine.

Les principaux effets secondaires associés à l'amodiaquine sont l'hépatotoxicité et l'agranulocytose qui ont été essentiellement observées chez les personnes utilisant l'amodiaquine en prophylaxie pendant plusieurs années (41, 44). Le métabolite associé à ces effets est l'amodiaquine quinone-imine (AQI) qui est le résultat de la métabolisation oxydative de l'amodiaquine. Ce métabolite de l'amodiaquine lie de manière covalente les groupements thiol de GSH intracellulaire ou des protéines et peut ainsi soit augmenter le stress oxydatif, soit inactiver des protéines essentielles. Les

effets indésirables sont similaires à ceux provoqués par la chloroquine chez les patients avec le paludisme. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont la nausée, les vomissements, les douleurs abdominales, la diarrhée, les démangeaisons et souvent des bradycardies (41). L'amodiaquine en utilisation prophylactique est hépatotoxique et peut induire une agranulocytose. Cette toxicité est due aux propriétés immunogénétique de la quinone-imine produite par auto-oxydation de la drogue mère.

Dû fait que l'amodiaquine se concentre dans le foie, elle devrait être utilisée avec beaucoup de précautions chez les patients alcooliques et présentant une maladie hépatique d'où l'existence d'un risque d'aggravation d'une pathologie hépatique sous-jacente. Ainsi, l'amodiaquine est contre-indiquée en cas de maladies graves du foie. Cette même contre-indication est valable pour les patients sous traitement d'un ou plusieurs médicaments avec des effets hépatotoxiques. De même, l'amodiaquine est contre-indiquée chez les patients présentant un dysfonctionnement du tissu sanguin, en cas de risque d'aggravation d'une agranulocytose existante qui peut être fatale pour le patient. Elle est aussi contre-indiquée chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité aux amino-4-quinoléines, notamment à l'amodiaquine.

La toxicité sévère est observée chez les sujets après un traitement à long cours (par exemple, cas de neuromyopathie, de rétinopathie) ou comme une réaction idiosyncratique (exemple, érythème multiforme, toxicité de la moelle osseuse). Ces réactions sont très rares et ont été observées chez les personnes soumises à une chimioprophylaxie au long cours (50, 51). Les effets toxiques des amino-4-quinoléines varient énormément et ceci d'un auteur à un autre. Les effets toxiques ici présentés sont issues de deux études faites au Sénégal et en Côte d'Ivoire pays d'Afrique de l'Ouest. Les résultats issus de l'étude faite à propos de 35 cas chez les enfants en Côte d'Ivoire sont présentés ci-dessous (52) ;

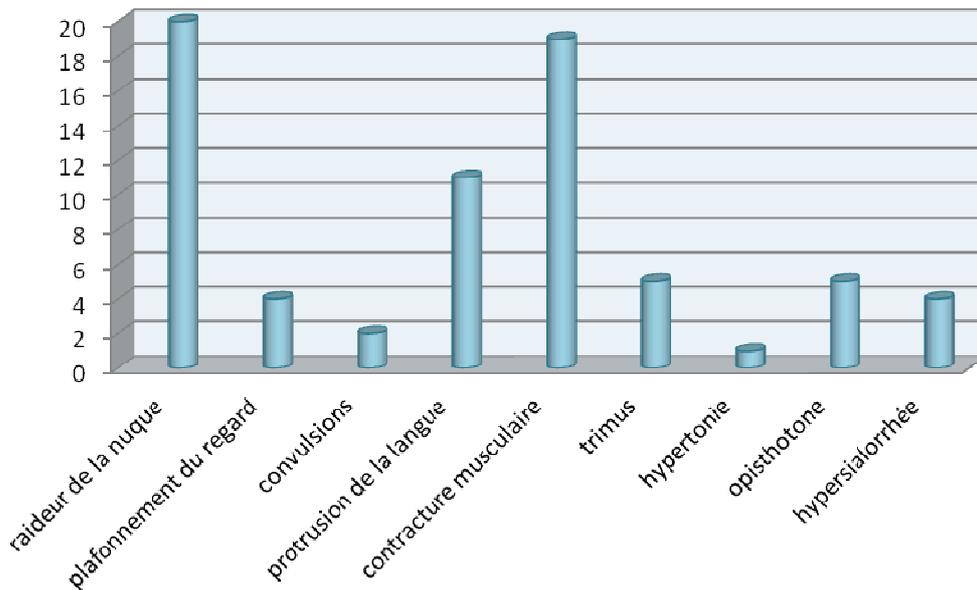


Figure 3: Effets neurologiques indésirables de l'amodiaquine à propos de 35 cas chez l'enfant au CHU de Yopougon à Abidjan, Côte d'Ivoire (52).

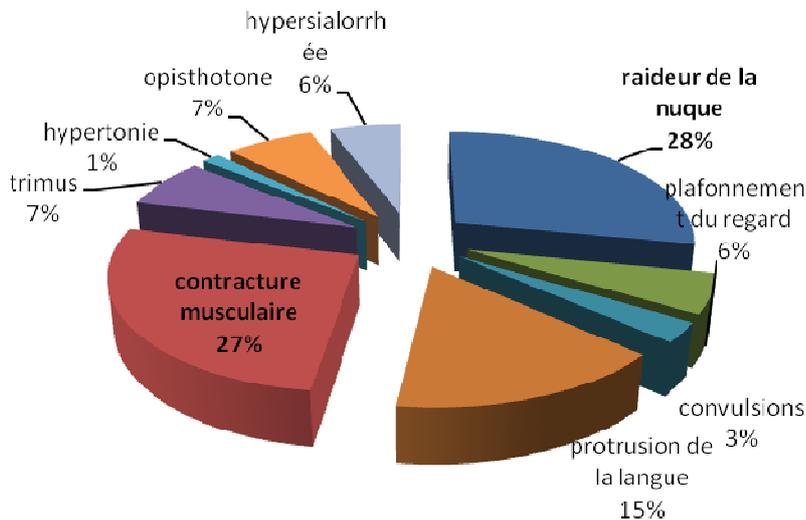


Figure 4: Fréquence d'apparition des effets neurologiques indésirables de l'amodiaquine à propos de 35 cas chez les enfants au CHU de Yopougon à Abidjan, Côte d'Ivoire (52).

Selon cette étude à propos de 35 cas chez les enfants quant à l'utilisation de l'amodiaquine, il ressort que les raideurs de la nuque et la contracture musculaire étaient plus représentées parmi les effets toxiques répertoriés.

Dans la deuxième étude conduite au Sénégal par Brasseur P. et coll. 2005 (53) premièrement à propos de 13 cas chez les enfants de 1-5 ans où il ressort les résultats suivant :

Quatre (04) cas de vomissement nécessitant l'arrêt du traitement soit 30,8% ; deux (02) cas de douleurs abdominales soit 15,4%, trois (03) cas de vertiges soit 23,1%, trois (03) cas d'allergies soit 23,1% et un (01) cas de prurit soit 7,7%.

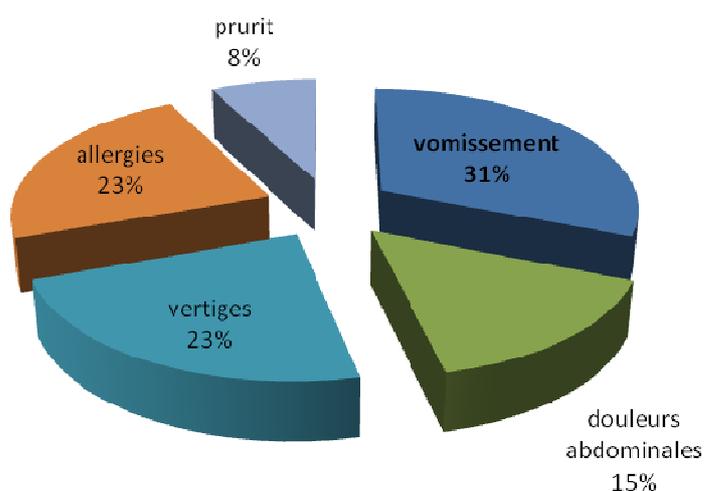


Figure 5: Fréquence d'apparition des effets secondaires selon Brasseur et coll. à propos de 13 cas chez les enfants (53).

6.1.2 Chloroquine

6.1.2.1. Relation structure-activité

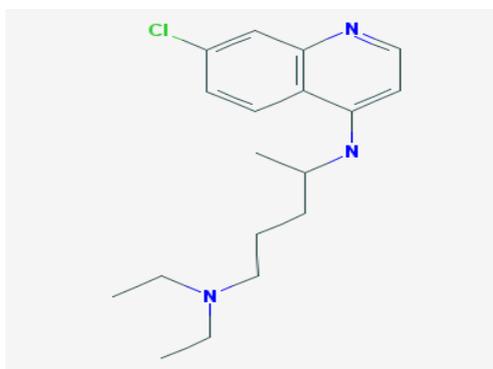


Figure 6: Structure chimique de la chloroquine.

Les amino-4-quinoléïnes sont des dérivés de la chloro-7-quinoléïne substitués en 4 par une chaîne de type dialkylamine. La chloroquine a pour formule chimique brute $C_{18}H_{26}ClN_3$ [N-(7-chloroquinolin-4-yl)-N,N-diéthyl-pentane-1,4-diamine]. Les 5 atomes de carbones entre les deux atomes d'azotes de la chaîne latérale semblent conférer à la chloroquine sa grande activité antipaludique. Il existe dans la chaîne latérale un centre de chiralité qui permet l'obtention de deux énantiomères avec des activités différentes. Le produit utilisé est le mélange racémique des deux énantiomères.

6.1.2.2. Indications

La Chloroquine est utilisée en :

- **Parasitologie** : pour le traitement curatif et préventif du paludisme
- **Rhumatologie** : pour le traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde ;
- **Dermatologie** : contre le lupus érythémateux discoïde, contre le lupus érythémateux subaigu, dans le traitement d'appoint ou prévention des rechutes du lupus systémiques, pour la prévention des lésions.

Aucun cas de résistance de *P. ovale* et de *P. malariae* n'a été détecté avec la chloroquine, bien qu'une étude provenant de Sumatra en Indonésie portant sur plusieurs patients présentant une infection persistante de *P. malariae* pendant huit jours malgré les concentrations adéquates sanguines de chloroquine, suggère qu'une possible résistance de *P. malariae* pourrait se développer à la chloroquine (54).

6.1.2.3. Contre-indications

La chloroquine a peu de contre-indications qui sont surtout limitées aux patients allergiques ou ayant eu une dose exagérée à la chloroquine lors d'une utilisation antérieure. Cependant, la chloroquine est contre-indiquée en cas d'épilepsie, de maladies rénales et/ou hépatiques graves. L'OMS conseille également de ne pas utiliser la chloroquine en cas de psoriasis. Certains praticiens surtout dans les pays anglophones déconseillent de donner la chloroquine aux sujets présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (déficit en G6PD), bien qu'il n'existe aucune évidence d'hémolyse provoquée par la chloroquine chez ces déficients en G6PD. La chloroquine inhibe aussi la libération et l'action du TNF- α (55).

La chloroquine doit être utilisée avec prudence en cas de maladies hépatiques ou dans de graves désordres gastro-intestinaux, neurologiques ou sanguins. Si de tels désordres surviennent au cours du traitement le médicament doit être arrêté. Pour les patients recevant un traitement à long terme, un contrôle ophtalmologique et neurologique est recommandé tous les trois à six mois.

6.1.2.4. Effets indésirables et toxicité de la chloroquine

La large diffusion de la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine est hélas devenue un facteur limitant son emploi. En plus des problèmes de prurit plus volontiers rencontrés chez les sujets à peau noire, des troubles oculaires peuvent parfois apparaître après une très longue utilisation. Ce prurit est un facteur limitant l'adhérence au traitement, qui débute 6 – 24 heures après absorption de la chloroquine et touche tout le corps, particulièrement les palmes des mains et des pieds, et peut souvent durer plusieurs jours jusqu'à l'élimination complète de la molécule de l'organisme. Les antihistaminiques ont peu d'effets sur le prurit provoqué par la prise de chloroquine. Des symptômes mineurs tels que maux de tête, malaise, vision trouble, difficulté de se concentrer, douleurs épigastriques, peuvent survenir après une prise de la chloroquine (43). Il est postulé que l'effet de l'ingestion chronique de la chloroquine aggravée par la toxicité chronique de la lumière pourrait être responsable de la dégénérescence maculaire observée chez les adultes (56).

La chloroquine a une marge thérapeutique très faible et ses effets toxiques sont très liés à la dose ingérée. Une dose unique de 20 mg/kg est considérée comme toxique et des doses aussi faibles que 30 mg/kg ont été toujours fatales (47, 50). Une dose de chloroquine de 5 g est un facteur prédictif fatal chez un adulte. **Le diazépam est un antidote spécifique de la chloroquine.** La chloroquine administrée par voie parentale peut provoquer une hypotension létale. Elle ne doit jamais être administrée par injection intraveineuse.

La chloroquine est très bien tolérée chez la femme enceinte en traitement curatif ou préventif. Elle peut être utilisée pendant les trois trimestres que dure la grossesse. La chloroquine passe dans le lait maternel en petite quantité avec un temps de demi-vie de 8,8 jours (57). La dose qu'un enfant allaité reçoit au sein est estimée à 0,7% de la dose quotidienne maternelle, et 4,2% pendant 9 jours (58, 59). La chloroquine peut être utilisée sans conséquence par la femme qui allaite. Bien que la rétinopathie de la chloroquine soit bien connue, les effets secondaires cardiaques sont rarement signalés, mais dans certains cas peuvent être graves et irréversibles. Ainsi deux cas de transplantation d'organes ont été décrits dans la littérature (60). Ils comprennent des troubles de la conduction (bloc de branche, bloc auriculo-ventriculaire) et la cardiomyopathie - souvent avec l'hypertrophie, la physiologie restrictive et une insuffisance cardiaque congestive (61).

6.1.3. Toxicité des amino-4-quinoléines au cours de la grossesse

Les effets adverses des amino-4-quinoléines au cours de la grossesse ont été bien documentés chez les patientes traitées pour lupus systémique et l'arthrite rhumatoïde,

où des doses jusqu'à 500 mg par jour d'hydroxychloroquine étaient utilisées (51). Ces données et d'autres récentes (62) suggèrent que l'hydroxychloroquine est sûre chez les femmes enceintes ayant des maladies systémiques. Bien que la chloroquine soit supposée être associée à un plus grand risque de toxicité rétinienne que l'hydroxychloroquine (63, 64), les expériences avec la chloroquine comme médicament prophylactique au cours de la grossesse confirment que le médicament peut être utilisé avec assurance (65) même au 1^{er} trimestre. Il existe 755 cas d'exposition à la chloroquine au cours du 1^{er} trimestre, publiés dans la littérature (66-71).

La chloroquine a été impliquée dans la toxicité fœtale dans certaines études (67, 72) (73) récemment ont démontré que la clairance de la chloroquine était augmentée au cours du 1^{er} trimestre (74). Ils ont suggéré que des doses élevées dans la prophylaxie doivent être étudiées, mais l'implication (si aucune) des doses thérapeutiques est inconnue. Aucune augmentation du taux d'avortement (études puissantes pour détecter seulement les différences larges de plus de 5%) n'a été retrouvée avec le traitement à la chloroquine sur 85 épisodes de *P. vivax* (chloroquine base de 25 mg/kg sur 3 jours) au 1^{er} trimestre (<13 semaines d'âge gestationnel estimé), lorsqu'il est comparé au taux d'avortement dans la population générale sur 3 030 femmes suivies de façon prospective, qui n'étaient pas atteintes de paludisme (18,3% et 17,8%, respectivement ; (70)).

Aucune étude sur la toxicité de l'amodiaquine chez la femme enceinte n'est publiée. En particulier, il n'existe aucun cas d'exposition à l'amodiaquine au cours du 1^{er} trimestre (10). Les publications sur l'utilisation de l'amodiaquine au cours de la grossesse sont rares (75). Steketee et al. (76) ont traité 23 femmes enceintes ayant fait un échec thérapeutique sous la chloroquine en prophylaxie et ont rapporté un taux de guérison de 78% mais n'ont publié aucune information sur les effets secondaires ou sur l'issue de la grossesse (77). Les études résumant l'utilisation de l'amodiaquine au cours de la grossesse concluent sur la nécessité de mener des études sur les effets secondaires de l'amodiaquine car les données actuelles sont insuffisantes pour recommander son utilisation pendant la grossesse, particulièrement comme traitement intermittent.

6.2. Aryl-amino-alcools (quinine, méfloquine, halofantrine)

Alcaloïde naturel du quinquina, la quinine est la plus ancienne et la plus utilisée de ces amino-alcools. Ses propriétés pharmacologiques et en particulier la possibilité de l'administrer par voie intraveineuse ou intrarectale en font le médicament de choix lors du traitement du paludisme grave, d'autant plus qu'il existe peu de résistances à ce produit celles-ci sont surtout présentes en Asie. Aux doses thérapeutiques (25 mg/kg/j de quinine base en 3 prises pendant 5 à 7 jours), les effets secondaires sont limités (troubles auditifs avec bourdonnements d'oreilles, vertiges, etc.) mais les surdosages entraînent rapidement des troubles cardiaques graves (78). La voie intramusculaire doit être la plus possible évitée compte tenu des risques de nécroses locales et de paralysie

sciatique qui lui sont rattachés ainsi que son manque d'efficacité dans des formes déjà trop évoluées. Les essais concluants de l'administration en intrarectale de ce produit devraient pouvoir pallier à cet inconvénient majeur dans un futur proche.

6.2.1. Quinine

La quinine alcaloïde extrait de l'écorce d'un arbre tropical, le quinquina, appartient au groupe aryle amino-alcool des médicaments antipaludiques. C'est un composé très basique et est donc toujours présenté sous forme de sel (79). Diverses préparations existent, y compris les sels de chlorhydrate, de dichlorhydrate, de sulfate, de bisulfate et de gluconate. Le sel de dichlorhydrate est le plus largement utilisé. La quinine a une action schizonticide rapide contre les parasites intraérythrocytaires du paludisme. Elle est également gamétocytocide pour *Plasmodium vivax* et *Plasmodium malariae*, mais pas pour *Plasmodium falciparum*. La quinine possède également des propriétés fébrifuges mais non analgésiques.

6.2.1.1. Relation-structure activité

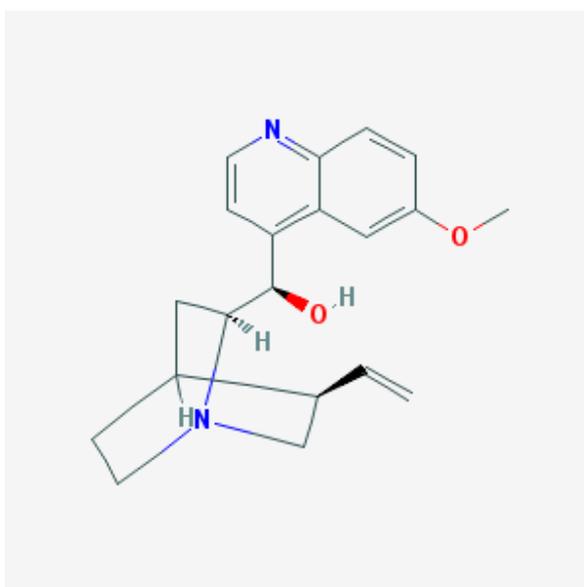


Figure 7: Structure chimique la quinine (R)-(6-méthoxyquinolin-4-yl)((2S,4S,8R)-8-vinylquinuclidin-2-yl) méthano avec pour formule chimique brut $C_{20}H_{24}N_2O_2$

Le sulfate de quinine se présente sous forme de poudre cristalline blanche qui devient foncée à l'exposition à la lumière. Il est inodore et a un goût très amer persistant. Il est seulement légèrement soluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme et l'éther. Les capsules de sulfate de quinine sont fournies pour l'administration orale sous forme de gélules contenant 324 mg de quinine sulfate sous forme de principe actif, soit l'équivalent de 269 mg de base libre. La quinine est un diastéréoisomère de la quinidine. C'est un alcaloïde qui possède des propriétés antipyrétique, analgésique et

surtout antipaludique. Elle cristallise en fine aiguilles incolores, très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, le chloroforme, le benzène, les huiles de pétrole. Fortement lévogyre, elle a une saveur amère prononcée.

Elle possède un noyau quinoléique, relié par une fonction alcool secondaire à un noyau quinuclidique portant une chaîne vinyle. La quinine est un schizonticide sur toutes les espèces de *Plasmodium*, avec quelques rares résistances en Asie du Sud-est et en Amérique du Sud. Elle a un effet gamétocytocide faible.

Le mécanisme d'action anti-paludéen de la quinine est inconnu. La quinine inhibe la synthèse des acides nucléiques, la synthèse des protéines et la glycolyse chez *Plasmodium falciparum* et peut se lier avec hémozoïne dans les érythrocytes parasités. Cependant, le mécanisme précis de l'activité antipaludique du sulfate de quinine n'est pas complètement élucidé. La quinine est rapidement absorbée à la fois par voie orale et parentérale, atteignant des concentrations maximales dans l'intervalle de 1-3 heures (80). Elle est distribuée dans les fluides corporels et est fortement liée aux protéines, principalement à l'alpha-1-glycoprotéine acide. La capacité de liaison dans le plasma est dépendante de la concentration, mais aussi dépend des niveaux de l'alpha-1 glycoprotéine acide, ce qui rend les comparaisons entre différentes études difficiles (81).

La quinine traverse facilement la barrière placentaire et se retrouve dans le liquide céphalo-rachidien. L'excrétion est rapide, approximativement 80% de la dose administrée sont éliminés par biotransformation hépatique et les 20% restants sont excrétés sous forme inchangée par le rein (82, 83). La demi-vie de la quinine varie entre 11 et 18 heures (84, 85). Plusieurs caractéristiques pharmacocinétiques de la quinine diffèrent selon l'âge du sujet et sont également affectées par le paludisme. Le volume de distribution est aussi bien faible chez les jeunes enfants que chez les adultes et le taux d'élimination est plus lent chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes. Chez les patients atteints de paludisme aigu, le volume de distribution est réduit et la clairance systémique est plus lente que chez les sujets sains. Ces changements sont proportionnels à la gravité de la maladie. En conséquence, les niveaux plasmatiques de quinine sont plus élevés chez les patients atteints de paludisme. L'attachement de la quinine aux protéines est élevé chez les patients atteints de paludisme par suite d'une augmentation de la concentration circulante de l'alpha-1 glycoprotéine acide (86).

6.2.1.2. Indications

La quinine est utilisée :

- dans le traitement des accès palustres graves et compliqués.

- dans le traitement des crampes musculaires, mais n'est plus utilisée en raison de sa faible efficacité et des risques mortels potentiels (notamment hématologiques, cardiaques et allergiques).
- dans la régulation cardiaque car la quinine a un effet sur les palpitations cardiaques.

6.2.1.3. Contre-indications

Les capsules de sulfate de quinine sont contre-indiquées chez les patients présentant les éléments suivants:

-l'**intervalle QT prolongé**. Un cas d'arythmie ventriculaire mortelle a été rapporté chez un patient âgé ayant un intervalle QT prolongé à l'inclusion, qui a reçu du sulfate de quinine par voie intraveineuse pour le traitement du paludisme à *P. falciparum*,

- le **déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)**, l'hémolyse peut survenir chez les patients présentant un déficit en G6PD recevant quinine.

- **des réactions d'hypersensibilité connue à la quinine** ; celles-ci incluent, mais ne sont pas limitées à, ce qui suit :

- la thrombocytopénie, le purpura thrombopénique idiopathique (PTI) et le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ;
- le syndrome hémolytique et urémique ;
- la fièvre bilieuse hémoglobinurique (hémolyse intravasculaire aiguë, hémoglobinurie et l'hémoglobinémie) ;

- l'**hypersensibilité connue à la méfloquine ou la quinidine**: la sensibilité croisée à la quinine a été documentée.

- **la myasthénie**. La quinine a une activité de blocage neuromusculaire, et peut exacerber une faiblesse musculaire.

- **la névrite optique**. La quinine peut exacerber une névrite optique active.

6.2.1.4. Effets indésirables et toxicité de la quinine

La quinine a un faible index thérapeutique et les effets indésirables associés à son utilisation sont considérables (87). Les effets indésirables les plus fréquemment observés à des concentrations thérapeutiques sont connus sous le nom de cinchonisme, avec des formes douces, y compris les acouphènes, une légère baisse de l'audition, des céphalées et des nausées. Les bourdonnements auditifs sont généralement dépendants de la concentration et sont réversibles (88). Les manifestations plus graves incluent les vertiges, les vomissements, les douleurs abdominales, la diarrhée, la perte auditive marquée et les troubles visuels y compris la

perte de vision. Une hypotension peut survenir si le médicament est administré trop rapidement et la thrombose veineuse peut survenir à la suite d'injections intraveineuses (82). L'administration intramusculaire est douloureuse et peut entraîner des abcès stériles. L'hypoglycémie est encore un autre effet secondaire fréquent de la quinine (86, 89) et constitue un problème particulier chez les femmes enceintes (90). L'hypoglycémie a été signalée chez jusqu'à 32% des patients recevant un traitement par la quinine (89). Cependant, dans des études plus récentes, l'hypoglycémie est survenue chez seulement 3% des adultes et 2,8% des enfants africains recevant la quinine (91, 92). Les effets secondaires moins fréquents mais plus graves de la quinine comprennent des éruptions cutanées, l'asthme, une thrombopénie, une lésion hépatique et la psychose (92).

La quinine peut affecter presque tous les systèmes du corps. Les événements indésirables les plus fréquents liés à l'utilisation de la quinine sont un ensemble de symptômes appelé "cinchonisme", qui se produit dans une certaine mesure chez presque tous les patients prenant la quinine. Les symptômes de cinchonisme se caractérisent par des céphalées, la vasodilatation et la sudation, les nausées, l'acouphène, la surdité, les vertiges ou les étourdissements, une vision floue, et la perturbation de la perception des couleurs. Des symptômes plus graves de cinchonisme incluent les vomissements, la diarrhée, la douleur abdominale, la surdité, la cécité et les troubles du rythme cardiaque ou de la conduction. La plupart des symptômes de cinchonisme sont réversibles et disparaissent avec l'arrêt de la quinine.

La quinine est présentée sous forme de plusieurs spécialités pour l'administration injectable ou orale (tableau...ci-dessous). Pour le choix de la posologie, il est important de connaître les concentrations en quinine-base car la plupart des effets indésirables de la quinine semble être liés à la dose. En outre, certaines spécialités contiennent des sulfites comme excipients pouvant entraîner ou aggraver des réactions anaphylactiques.

Tableau 11 : Différentes formes des spécialités de quinine

Spécialité	Produit actif	Présentation-composition	Equivalence en quinine-base et proportion
Quinoforme[®]	Formiate de quinine	Solution injectable : ampoules de 2 ml contenant 500 mg de sel	219 mg/ml soit 87,6%
Quinimax solution injectable[®]	Gluconate de quinine et de quinidine, chlorhydrate de cinchonine et de cinchonidine	Solution injectable : ampoules de 1 ; 2 ; 4 ml contenant par ml : gluconate de quinine : 192,56 mg ; gluconate de quinidine : 5,29 mg ; chlorhydrate de cinchonine : 1,06 mg et chlorhydrate de cinchonidine : 1 mg	120 mg/ml soit 62,3% d'alcaloïdes-base
Quinimax comprimés[®]	Chlorhydrate de quinine et de quinidine, de cinchonine et de cinchonidine	Comprimés : chlorhydrate de quinine : 587,25 mg ; chlorhydrate de quinidine : 15,42 mg ; chlorhydrate de cinchonine : 4,24 mg et chlorhydrate de cinchonidine : 4,03 mg	480 mg/comprimé soit 81,7% (500 mg d'alcaloïdes-base par comprimé)
Dichlorhydrate de quinine[®]	Dichlorhydrate de quinine	Solution injectable : ampoules de 10 ml contenant 100 mg ou 300 mg de sel	Solution a 1% : 8,17% mg/ml Solution a 3% : 24,5% mg/ml
Quinine[®]	Chlorhydrate de quinine	Comprimés à 250 mg et 500 mg de sel	204 mg/comprimé et 409 mg/comprimé soit

			81,7%
--	--	--	-------

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le sulfate de quinine. La plupart de ces réactions semblent être rare, mais l'incidence réelle est inconnue.

Généraux: fièvre, frissons, sueurs, bouffées vasomotrices, asthénie, syndrome pseudo-lupique et réactions d'hypersensibilité.

Hématologiques: agranulocytose, hypoprothrombinémie, thrombopénie, coagulation intravasculaire disséminée, anémie hémolytique, syndrome hémolytique et urémique, purpura thrombotique thrombocytopénique, purpura thrombopénique idiopathique, pétéchie, ecchymoses, hémorragie, coagulation, fièvre bilieuse, leucopénie, neutropénie, pancytopénie, anémie aplasique et lupus.

Neuropsychiatriques: maux de tête, confusion, altération de l'état mental, convulsions, coma, désorientation, tremblements, agitation, ataxie, réaction dystonique aiguë, aphasie et suicide.

Dermatologiques: éruptions cutanées, y compris des éruptions urticariennes, papuleuse ou scarlatineuse, prurit, dermatite bulleuse, dermatite exfoliative, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème pigmenté fixe, réactions de photosensibilité, dermatite de contact allergique, une nécrose cutanées, et vascularite.

Respiratoires: asthme, dyspnée, œdème pulmonaire.

Système cardiovasculaire: douleurs à la poitrine, vasodilatation, hypotension, hypotension orthostatique, tachycardie, bradycardie, palpitations, syncope, bloc auriculo-ventriculaire, fibrillation auriculaire, un rythme irrégulier, contractions ventriculaires, prématurées, allongement espace QT, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, torsades de pointe et arrêt cardiaque.

Gastro-intestinaux: nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, irritation gastrique, et une œsophagite.

Hépatobiliaires: hépatite granulomateuse, l'hépatite, la jaunisse et des tests fonctionnels hépatiques anormaux.

L'ototoxicité est un effet adverse très connu de la quinine. Une perte de l'activité auditive a été signalée chez certains adultes en Thaïlande avec une résolution spontanée à l'arrêt du traitement (43). De toxicités sérieuses ont été rarement rapportées dans la littérature ; de même une perte de vision temporaire ou permanente a été aussi décrite chez certains sujets, perte liée le plus souvent à une overdose. L'incidence de ces effets indésirables dans le paludisme sévère est de moins de 0,1%.

L'hypoglycémie est un effet adverse significatif affectant plus de 10% de patients traités pour paludisme sévère avec la quinine, induite par une hypersécrétion d'insuline. Ce phénomène est exagéré en cas de grossesse. Une hypoglycémie profonde survient chez environ 50% des femmes enceintes atteintes de paludisme grave et traitées avec la quinine. Dès lors, la quinine ne doit jamais être administrée par voie intraveineuse. La quinine pourrait aussi provoquer un allongement de l'espace QT. Le prurit, l'urticaire, une dépigmentation de la peau sont des manifestations fréquentes de l'hypersensibilité à la quinine. D'autres effets cutanés, rarement rapportés, incluent les rashes cutanés, la photosensibilité, la vascularite cutanée, et l'hépatite granulomateuse.

La quinine a été utilisée à but abortif, qui s'est traduit par une mortalité et une morbidité maternelle élevée avec de possibles anomalies congénitales touchant le système auditif et nerveux (43). Cependant la quinine à dose thérapeutique est relativement sûre chez la femme enceinte en dehors de son effet hypoglycémiant. La quinine passe à travers le placenta et est excrétée dans le lait maternel. La concentration moyenne de quinine dans le placenta est estimée à 30% de la concentration maternelle. La quinine à dose normale peut être utilisée chez la femme enceinte ou allaitante.

Dans certains cas, on observe des réactions exceptionnelles : prurit, urticaire ou érythème, hémorragies sous cutanées ou sous muqueuses et des œdèmes au niveau des paupières, des muqueuses et des poumons. L'hémoglobinurie et l'asthme sont rares. Les lésions rénales, aboutissant à une insuffisance rénale aiguë et à une anurie, sont fréquentes au stade terminal chez les paludéens.

L'anurie, cas rare, est une conséquence de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, syndrome associant hémolyse massive, hémoglobinémie et hémoglobinurie. Bien qu'on ait autrefois attribué ce phénomène à une mauvaise utilisation de la quinine. Les effets indésirables, plus ou moins prononcés selon la dose, se limitent essentiellement à l'appareil cardiovasculaire, à l'appareil digestif et au système nerveux central. En général, ils sont la conséquence d'une quantité perfusée excessive, mais l'accumulation de la quinine est possible après administration par voie orale.

Les échecs thérapeutiques avec la quinine pourraient également s'expliquer par divers profils pharmacocinétiques du médicament. On sait que les propriétés pharmacocinétiques et les réponses thérapeutiques de la quinine varient avec l'âge, la grossesse, l'immunité et la gravité de la maladie (93). Une autre explication possible aux échecs de traitement à la quinine peut être une mauvaise observance. Le traitement prolongé avec la quinine et les graves problèmes de tolérabilité peuvent conduire à une mauvaise observance et, ainsi, par conséquent, à des résultats thérapeutiques mauvais (94-96).

6.2.1.5. Interactions médicamenteuses

L'association de la quinine avec l'astémizole est contre-indiquée en raison d'un risque majoré de survenue de troubles du rythme ventriculaire, notamment les torsades de pointe. L'association de la quinine avec la méfloquine est déconseillée, en raison d'un risque majoré d'apparition de crises convulsives. Il serait important d'administrer la méfloquine au moins 12 heures après l'arrêt de la quinine. La quinine est un substrat de la P-gp et est principalement métabolisé par le cytochrome CYP3A4. D'autres enzymes, y compris le CYP1A2, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2D6, et le CYP2E1 peuvent contribuer au métabolisme de la quinine.

Les antiacides contenant de l'aluminium et/ou le magnésium peuvent retarder ou diminuer l'absorption de la quinine. L'administration concomitante de ces antiacides avec des capsules de sulfate de quinine, devrait être évitée. Les antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne) sont des inducteurs du CYP3A4 et peuvent diminuer les concentrations plasmatiques de la quinine si elle est utilisée simultanément avec des capsules de sulfate de quinine.

Tabagisme (inducteur du CYP1A2): chez les gros fumeurs sains de sexe masculin, la moyenne de la quinine sous la courbe après l'administration d'une dose unique de 600 mg était inférieure à 44%, la Cmax moyenne était inférieure à 18% et la demi-vie était plus courte (7,5 heures contre 12 heures) comparés à leurs homologues non-fumeurs. Cependant, chez les patients atteints de paludisme qui ont reçu le traitement complet de 7 jours de quinine, fumer la cigarette produit seulement une diminution de 25% de la médiane de la quinine sous la courbe et une diminution de 16,5% de la Cmax médiane, ce qui suggère que la clairance déjà réduite de la quinine dans l'accès palustre simple peut avoir diminué l'effet d'induction métabolique du tabagisme. Parce que le tabagisme ne semble pas influencer le résultat thérapeutique chez les patients atteints de paludisme, il n'est pas nécessaire d'augmenter la dose de quinine dans le traitement du paludisme aigu chez les gros fumeurs de cigarettes.

6.2.1.6. Surdosage de quinine

Le surdosage de la quinine peut être associé à des complications graves, y compris la déficience visuelle, l'hypoglycémie, les troubles du rythme cardiaque et la mort. La déficience visuelle peut aller de troubles de la vision et de la perception des couleurs défectueuse, le rétrécissement du champ visuel à la cécité permanente. Le cinchonisme se produit chez presque tous les patients atteints d'une surdose de quinine. Les symptômes vont des maux de tête, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la diarrhée, des acouphènes, des vertiges, des troubles de l'audition, des sueurs, des bouffées de chaleur et une vision floue, la surdité, la cécité, les arythmies cardiaques graves, une hypotension et un collapsus circulatoire. La toxicité du système nerveux central (sommolence, troubles de la conscience, ataxie, convulsions, dépression respiratoire et coma) a également été rapportée avec

l'overdose de quinine, ainsi que l'œdème pulmonaire et un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte.

La plupart des réactions toxiques sont liées à la dose, mais certaines réactions peuvent être idiosyncrasiques en raison de la sensibilité variable de patients aux effets toxiques de la quinine. La dose létale de la quinine n'a pas été clairement définie, mais les décès ont été rapportés après l'ingestion de 2 à 8 grammes chez les adultes.

La quinine, comme la quinidine, possède des propriétés anti-arythmiques de classe I. La cardiotoxicité de la quinine est due à son action inotrope négative et de son effet sur la conduction cardiaque, entraînant une diminution du taux de dépolarisation et de conduction et une action potentielle élevée et une période réfractaire efficace.

Les modifications de l'électroencéphalogramme (ECG) observées après le surdosage de la quinine comprennent une tachycardie sinusale, la prolongation PR, l'inversion de l'onde T, le bloc de branche regroupé, l'augmentation de l'intervalle QT, et un élargissement du complexe QRS. Les propriétés alpha-bloquant de la quinine peuvent entraîner une hypotension et exacerber une dépression myocardique en diminuant la perfusion coronaire. Le surdosage de la quinine a été également associé à une hypotension, au choc cardiogénique et au collapsus circulatoire, aux arythmies ventriculaires, y compris tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, rythme idioventriculaire et torsades de pointe, ainsi que la bradycardie et le bloc auriculo-ventriculaire.

La quinine est rapidement absorbée et les tentatives pour enlever le sulfate de quinine résiduelle de l'estomac par lavage gastrique peuvent ne pas être efficaces. Le charbon activé à doses multiples a montré une diminution des concentrations plasmatiques de la quinine.

La diurèse acide forcée, l'hémodialyse, l'hémoperfusion de colonne de charbon et l'échange de plasma n'ont pas été jugés efficaces pour augmenter de manière significative l'élimination de la quinine.

6.2.2. Halofantrine

L'halofantrine est un phénanthrène méthanol qui peut être considéré comme bio isostère des quinolyl-4 méthanols de type méfloquine. Comme cette dernière, elle présente dans sa structure des groupements lipophiles (CF, -Cl) dont le rôle semble essentiel à l'activité ; en revanche, elle ne possède qu'un seul atome de carbone asymétrique et l'atome d'azote de la chaîne latérale n'est pas hétérocyclique. Le chlorhydrate d'halofantrine est très peu soluble dans l'eau.

Comme la méfloquine, l'halofantrine est actif sur les formes sanguines asexuées de tous les *Plasmodium*. La résorption par voie digestive est inconstante, mais la

concentration plasmatique culmine en général au bout d'environ 6 heures. La prise de repas riches en matières grasses augmente la biodisponibilité du composé.

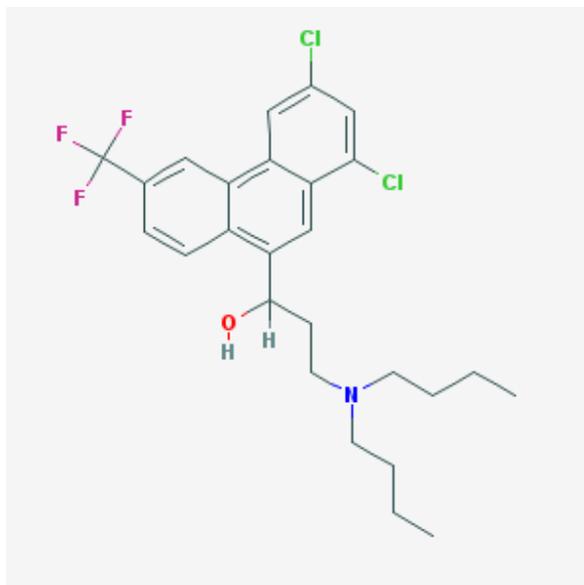


Figure 8 : Structure de l'halofantrine

L'halofantrine est le 3-dichloro-6-(trifluorométhyl) phénanthrène-9-yl] propan-1-ol.

Par voie orale, la résorption est partielle et surtout sujette à des variations individuelles importantes. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 3 à 6 heures et sont elles aussi très variables.

Le métabolisme conduit à un seul métabolite qui est le dérivé débutylé, (20 à 30%), il participe à l'activité du produit. L'élimination est essentiellement fécale sous forme libre ou métabolisée. La demi-vie d'élimination présente elle aussi des variations individuelles importantes. Elle est de l'ordre de 24 à 48 heures pour l'halofantrine et de 48 à 96 heures pour son métabolite principal.

6.2.2.1. Indications

L'utilisation de ce médicament doit être limitée au traitement à l'hôpital ou au dispensaire. L'halofantrine doit être réservée au traitement des crises aiguës du paludisme à *P. falciparum* dû à des souches polypharmacorésistantes, après diagnostic parasitologique ou diagnostic clinique approfondi.

6.2.2.2. Contre-indications

L'halofantrine est contre-indiquée :

- chez les enfants de moins d'un an ;
- au cours de la grossesse ;
- en cas d'antécédents familiaux d'allongement congénital de l'intervalle Q-T ;
- au moment de la prise d'autres médicaments ou présence d'un trouble clinique provoquant un allongement de l'intervalle Q-T ;
- en cas de cardiopathie préexistante ;
- au cours du traitement par la méfloquine au cours des trois semaines précédentes.

6.2.2.3. Effets indésirables et toxicité de l'halofantrine

La plus sérieuse toxicité de l'halofantrine est cardiaque (47, 97). L'halofantrine a un effet quinidine-like sur le muscle cardiaque qui induit une conduction intracardiaque lente (augmente les intervalles PR et QRS) et prolonge la repolarisation (augmente l'intervalle QT). Cette dernière est bien connue comme prédisposant pour le développement d'arythmie ventriculaire (43). Elle est associée à la mort subite. La toxicité cardiaque est imprédictible parce qu'on ne peut pas prédire l'absorption de l'halofantrine, qui peut être augmentée par les aliments gras. Le prolongement significatif de l'espace QT survient avec des doses standard ou élevées (24 mg/kg/jour pendant 3 jours) et est directement corrélé avec des niveaux sanguins d'halofantrine (98, 99).

L'halofantrine est contre-indiquée chez la femme enceinte ou allaitante à l'absence de données suffisantes. L'halofantrine est potentiellement mortelle et ne doit pas être administrée en cas de prolongement de l'espace QT, en cas de problèmes cardiaques connus, de maladies congénitales cardiaques. L'administration concomitante de médicaments prolongeant l'intervalle QT est à proscrire (anti-dépressant tricycliques, phénothiazines, antihistamines, érythromycine) et chez les enfants de moins d'un an (99).

L'utilisation de la méfloquine et de l'halofantrine, qui avait suscité, au moment de la mise sur le marché de celles-ci, de grands espoirs pour le traitement des accès simples à *P. falciparum* chimiorésistant, a dû être nuancée du fait de leur coût et du recensement progressif d'effets secondaires préoccupants. Troubles dermatologiques (éruptions allergiques), gastro-intestinaux (nausées, vomissements), cardiologiques (bradycardies, allongement de l'espace QT), hématologiques (anémies, agranulocytoses) et neuropsychiques (hallucinations, dépressions, convulsions) limitent à présent leur prescription (51, 100). La très longue demi-vie de la méfloquine reste cependant un atout pour son utilisation en prophylaxie hebdomadaire dans les zones de chloroquinorésistance (5 mg/kg/semaine sans dépasser 1 comprimé à 250 mg/semaine) et son action complémentaire dans certaines associations.

L'halofantrine garde l'intérêt d'une assez bonne tolérance et de sa durée de traitement complet qui, en 12 heures (trois prises de 8mg/kg espacées de 6 heures, sans dépasser 2 comprimés à chaque prise), permet une bonne observance bien meilleure que les traitements sur plusieurs jours. Un interrogatoire sur d'éventuels antécédents cardiaques, et si possible la vérification de l'intégrité de l'électrocardiogramme (absence d'allongement de QT) doivent précéder ce traitement.

Ces deux médicaments sont encore officiellement contre-indiqués chez la femme enceinte bien que plusieurs études aient démontré l'absence d'effets tératogènes de la méfloquine chez la femme enceinte (101-103). Chez l'enfant de moins de 10 ou 15 kg, l'halofantrine et la méfloquine sont déconseillées.

6.2.2.4. Surdosage

Actuellement, on ne possède pas d'expérience clinique du traitement du surdosage. Cependant, des vomissements provoqués ou un lavage gastrique peuvent être utiles s'ils sont pratiqués immédiatement après l'ingestion.

6.2.3. Méfloquine

La méfloquine, 4-aminoquinoly-carbinole est un schizontocide sanguin synthétisé en 1971 qui, comme la chloroquine, est actif sur les formes sanguines asexuées de tous les *Plasmodium*. Elle est en outre active sur les gamétocytes de *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* et est active sur la plupart des souches de *Plasmodium* résistantes aux amino-4-quinoléines. Cependant, certaines souches de *P. falciparum* sont résistantes à ce produit. La résorption est rapide par voie digestive. Le composé est presque entièrement lié aux protéines sériques, et sa demi-vie d'élimination plasmatique varie de 15 à 30 jours. Une très faible fraction de la dose administrée est excrétée inchangée dans les urines.

La méfloquine (Lariam[®]), une quinoléine synthétique introduite à la fin des années 1970 pour la prévention et le traitement du paludisme, a été liée à une large gamme d'effets indésirables cardiovasculaires, gastro-intestinaux et des effets neuropsychiatriques. Particulièrement préoccupant, les rapports d'une association entre l'utilisation de la méfloquine et l'anxiété et la dépression sévère, des troubles cognitifs et, plus inquiétant encore, la psychose et la violence ont été rapportés dans la littérature (104, 105).

6.2.3.1. Relation structure-activité

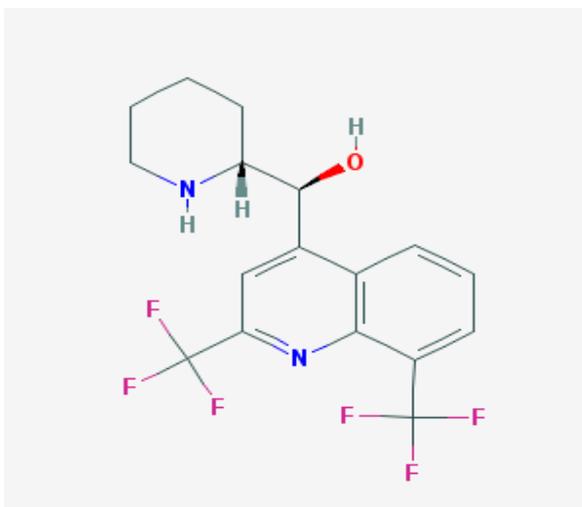


Figure 9 : Structure chimique de la méfloquine (C₁₇H₁₆F₆N₂O)
DL-érythro-2-pipéridyl-2,8-bis (trifluorométhyl)-4-quinoléinéméthanol

Comme la quinine, la méfloquine est un quinolyl-4 méthanol. La méfloquine est un érythro racémique, qui est une structure simplifiée de la quinine. Elle fait étalage d'une forte activité contre les souches de *Plasmodium* chloroquino résistantes. Elle se caractérise par :

- ✓ un noyau quinoléine substitué par des groupements trifluorométhyles en position 2 et 8 ;
- ✓ un cycle pipéridinique,
- ✓ Ces deux hétérocycles sont reliés par un groupement hydroxyméthylène.

L'ensemble comporte 2 atomes de carbone asymétriques, d'où l'existence de 2 racémiques (érythro et thréo). Le diastéréo isomère le plus actif et le moins toxique possède la configuration érythro (comme la quinine). Le groupement trifluorométhyle en position 8 permet d'obtenir une activité antimalarique maximale. Le groupement trifluorométhyle en position 2 permet d'éviter l'oxydation biologique en cette position et prolonge la durée d'action. Ce groupement favorise aussi la diminution du risque de phototoxicité.

L'activité antipaludique de la méfloquine comme d'autres arylamino-alcool n'est pas toujours claire. Elle diffère un peu de l'activité des 4-amino-quinoléines. Récemment, il a été proposé que les arylamino alcool agissent sur la même cible membranaire que les 4-amino-quinoléines, en inhibant la libération des ions Ca²⁺ ainsi empêchant la fusion des vésicules contenant l'hémoglobine avec les vacuoles digestives.

Deux métabolites ont été identifiés chez l'homme. Le principal métabolite, l'acide 2,8-bis-trifluorométhyl-4-quinoléine carboxylique, est inactif sur *Plasmodium falciparum*.

Dans une étude chez des volontaires sains, le métabolite acide carboxylique est apparu dans le plasma 2 à 4 heures après une dose unique par voie orale. La concentration plasmatique maximale, qui était environ 50% plus élevée que celle de la méfloquine, a été atteinte après 2 semaines. Par la suite, les taux plasmatiques du métabolite principal et de la méfloquine ont diminué à un rythme similaire. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques du métabolite principal était de 3 à 5 fois supérieure à celle de la molécule mère. L'autre métabolite, un alcool était seulement présent en quantités infimes.

6.2.3.2. Indications

La méfloquine est utilisée dans :

- le traitement des accès palustres non compliqués provoqués par des souches polypharmacorésistantes de *P. falciparum*.
- La méfloquine est aussi utilisée à la suite du traitement par la quinine du paludisme grave et compliqué mais après un intervalle de 12 heures après l'arrêt de la quinine.
- Traitement préventif des personnes qui se rendent dans les zones et régions où les souches polypharmacorésistantes de *P. falciparum* sont très fréquentes.
- En association avec l'artémisinine et ses dérivés pour le traitement du paludisme à *P. falciparum*.

6.2.3.3. Contre-indications

La méfloquine est contre-indiquée chez les personnes :

- prenant d'autres médicaments à visée cardiaque en particulier les bêtabloquants, les antagonistes calciques car il existe un risque majoré d'une bradycardie sinusale asymptomatique.
- chez les personnes dont la profession exige une coordination très précise et des manipulations dans l'espace, par exemple les astronautes ou chez les conducteurs d'engins lourds ou dangereux.
- ayant des antécédents d'épilepsie ou de troubles psychiatriques.

6.2.3.4. Grossesse

La méfloquine ne doit pas être utilisée à titre prophylactique pendant la grossesse. Il est maintenant démontré qu'elle peut être utilisée sans danger à titre thérapeutique pendant les deuxième et troisième trimestres. Il ne faut toutefois l'utiliser en début de grossesse que si l'on ne dispose pas de médicaments de remplacement ou si leur efficacité paraît douteuse, et lorsqu'il est impossible à la femme de quitter la région d'endémie.

6.2.3.5. Effets indésirables et toxicité de la méfloquine

La méfloquine est un médicament efficace pour la prophylaxie et le traitement du paludisme à *P. falciparum*. Bien que généralement bien toléré, avec peu d'effets indésirables, le médicament est connu pour provoquer une hépatite transitoire chimique anictérique, avec des enzymes hépatiques légèrement surélevées (106), ce qui indique des lésions hépatocellulaires (106). Un examen de 516 cas suggère que la plupart des effets indésirables de la méfloquine sont un syndrome post-hépatique provoqué par les dommages initiaux du foie, avec des symptômes comprenant le malaise, la fièvre, l'anorexie, les céphalées, les douleurs abdominales, les nausées, la diarrhée et les difficultés de concentration (107). Cependant, le mécanisme précis reliant les dommages au foie à la neurotoxicité de la méfloquine ne sont pas bien compris.

L'hypothèse proposée ici est que l'action de la méfloquine comme un inhibiteur de la déshydrogénase conduit à l'accumulation de la trétinoïne (vitamine A acide ou acide rétinoïque) dans le foie, entraînant un changement inflammatoire et une hépatite sous-clinique. Cela est suivi par le déversement et la régurgitation des rétinoïdes stockées dans la circulation en concentration toxique et par conséquent, leur transport dans l'intestin et dans le cerveau, où ils induisent des effets indésirables gastro-intestinaux et neuropsychiatriques néfastes de la drogue telles que des manifestations des formes endogènes d'hypervitaminose A. L'efficacité du médicament contre le paludisme peut être due à l'accumulation de rétinoïde hépatique et à l'exposition des stades de mérozoïtes des parasites à des concentrations de rétinoïdes qui dépassent leur seuil de tolérance et entraîner leur destruction. Les preuves à l'appui de cette hypothèse sont présentées ci-dessous.

Comme indiqué, les rétinoïdes sont stockés en forte concentration dans le foie, principalement sous forme d'esters de rétinol et ils sont normalement sécrétés dans la circulation sans danger comme protéine d'adhésion du rétinol (*RBP, Retinol Binding Protein*). Cependant, les esters retinyles peuvent être extrêmement toxiques s'ils sont libérés non liés aux protéines. Un indicateur accepté de la toxicité rétinoïde est le pourcentage des esters retinyles > 10% de la vitamine A totale (108, 109). Le dommage hépatique est une conséquence connue de l'excès d'exposition à la vitamine A et est associé à un taux réduit du rétinol sérique mais à des niveaux élevés des enzymes hépatiques (110). L'hépatotoxicité rétinoïde induite conduit à une forme de dysfonction hépatique cholestatique dans laquelle la bile régurgite dans la circulation, élevant le niveau de toutes les substances biliaires dans le sang (111, 112). Les métabolites de la vitamine A dans les acides biliaires aussi débordent dans la circulation, alors que les esters de rétinol stockés échappent à partir des hépatocytes endommagés (113) selon la proportion du stock total de la vitamine du foie (114).

Dans le même temps, le niveau plasmatique du rétinol décline à cause de la synthèse insuffisante hépatique et de la mobilisation de la vitamine. L'effet de l'hypothèse est une forme endogène d'hypervitaminose A associée à une augmentation du pourcentage d'esters de rétinol plasmatique comme fraction totale de vitamine A, avec une concentration élevée d'acide rétinoïque (RA) et des concentrations faibles ou normales du rétinol et de son transporteur, RBP.

De façon générale, la méfloquine est bien tolérée mais on observe parfois des effets indésirables intenses, en fonction de la dose, notamment des nausées et des vertiges. Comme réactions légères à modérées, on peut noter une perturbation du sens de l'équilibre, des vomissements, de la diarrhée, des douleurs abdominales et la perte de l'appétit. Les autres effets rares incluent les céphalées, la bradycardie, le rash cutané, le prurit et l'asthénie. Comme effets indésirables neurologiques, il faut citer des vertiges, une vision trouble et des anomalies de la coordination. Par ailleurs, on signale parfois des troubles psychiques de type hallucinations, des crises convulsives et des psychoses, qui sont parfois fonction de la dose (115).

Lors de l'utilisation de la méfloquine en traitement prophylactique, son profil de tolérance se caractérise notamment par la prédominance d'effets indésirables neuropsychiatriques. La méfloquine peut entraîner des symptômes neuropsychiatriques tels qu'une anxiété, une paranoïa, une dépression, des hallucinations ou une psychose. Des symptômes psychiatriques tels que des cauchemars, une anxiété aiguë, une dépression, une agitation ou une confusion mentale, doivent être considérés comme des prodromes d'effets indésirables plus graves. Des cas de suicide, d'idées suicidaires et de comportement de mise en danger de soi-même comme une tentative de suicide ont été rapportés. Ces effets indésirables peuvent survenir et persister jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du médicament (en raison de sa longue demi-vie). Afin de réduire le risque de survenue de ces effets indésirables, la méfloquine ne doit pas être utilisée en traitement prophylactique chez des patients présentant ou ayant présenté tout trouble neuropsychiatrique ou un antécédent de convulsions.

La toxicité de la méfloquine chez les enfants n'est pas encore bien établie, néanmoins il n'est pas recommandé chez les nouveaux nés et les enfants de moins de 1 an ou en prophylaxie aux enfants de moins de 15kg. Trente cinq pourcent des 121 enfants de moins de cinq ans ayant reçu une dose de 15mg/kg ou de 25mg/kg de méfloquine pour le traitement du paludisme au Malawi, avaient développé des vomissements. Ces vomissements pouvaient être évités par un contrôle de la température corporelle (116).

Les effets aderses de la méfloquine sont dose-dépendantes (anorexie, nausée, vomissement et vertiges). Les vomissements sont un problème particulier pouvant même compromettre l'efficacité de la méfloquine. Il serait bien de souligner que les vomissements surviennent :

- ✓ Chez les patients ayant une température orale > 38°C, une parasitémie >10 000/ μ l,
- ✓ les enfants \leq 6ans et chez les adultes > 50ans.

6.2.4. Autres amino-alcools

Un autre amino-alcool synthétisé en Chine, le benflumétol ou luméfantine, apparenté à l'halofantrine, est exclusivement utilisé en association à l'artéméther (Co-Artéméther, Riamet[®] dans les pays développés et Coartem[®] dans les pays en voie de développement) dans le traitement du paludisme simple. Le Co-Artéméther semble être efficace sur les souches chloroquinorésistantes et est bien toléré (117).

6.2.5. Toxicité des amino-alcools au cours de la grossesse

La quinine a été bien (et est toujours) utilisée comme un médicament avortant (118), bien que les doses standard de quinine n'augmentent pas le risque d'avortement (70, 119). La plus grande réserve sur la sécurité de la quinine est collée à son potentiel à endommager le nerf auditif (120-127). Il existe aussi des réserves liées à l'association à l'hypoplasie du nerf optique (128), et aux mort-nés quand elle est utilisée pour induire le travail au cours de la grossesse (129-132). Dans une revue de littérature, Vinkel suggérait en 1948 qu'il existe peu de causes de réserve et que l'évidence de tératogénicité était circonstancielle (133). Depuis lors, il existe peu d'études publiées sur l'utilisation de la quinine pour traiter le paludisme au cours des 4 premiers mois de la grossesse chez les femmes et aucune tératogénicité n'a été détectée chez 104 femmes enceintes traitées (70). La quinine n'était pas associée aux anomalies de naissance quand elle a été utilisée en dose thérapeutique chez 763 femmes enceintes parmi les réfugiées Karen vivant à la frontière Thaïlande-Birmanie (70, 99, 134). Aucune augmentation de l'activité utérine n'a été observée chez les femmes enceintes traitées à l'approche du terme de leur grossesse (135). Nous avons trouvé dans les études publiées, un total de 368 expositions à la quinine au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse (70, 101, 136). Les effets secondaires les plus rapportés sont l'acouphène (35%) et le vertige (42%) tandis que les réactions sévères ou l'hypoglycémie n'ont pas été observées (10).

En Afrique, cependant, les données disponibles suggèrent que le *P. falciparum* reste généralement sensible à la quinine (137) et de faibles taux de guérison avec la monothérapie par la quinine chez les femmes enceintes a été principalement attribuée à une mauvaise observance au traitement (96). Ainsi, en Afrique, en monothérapie, la quinine reste le traitement le plus largement suggéré contre le paludisme au cours du premier trimestre de la grossesse et est également considérée comme sûre au cours de tous les trimestres de la grossesse.

Une étude récente de l'Ouganda fournit une réassurance importante de la poursuite de l'efficacité de la monothérapie par la quinine en Afrique. Dans cette étude, la quinine et l'association artéméter-luméfantrine avaient une efficacité similaire pour le traitement du paludisme non compliqué au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse (138). La preuve de la sécurité d'emploi des CTA au cours du premier trimestre de la grossesse est actuellement limitée (139). Par conséquent, jusqu'à ce que de nouvelles données soient disponibles, la recommandation d'utiliser la quinine au cours du premier trimestre de la grossesse restera en vigueur et elle ne devrait être utilisée qu'au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Cependant, l'éducation et les conseils des patients seront essentiels afin de promouvoir le respect de la monothérapie par la quinine.

La plupart des données sur la sécurité de la méfloquine au cours de la grossesse proviennent des systèmes de surveillance post-marketing du fabricant (F-Hoffman-La Roche) ou des rapports de cas axés sur les effets de la méfloquine utilisée en prophylaxie (140). L'analyse de ces données, en ayant à l'esprit leur limitation, (études rétrospectives, absence de témoins, dénominateur inconnu) ne supporte pas l'hypothèse que la méfloquine soit associée à l'embryotoxicité, même au cours du 1^{er} trimestre (119). Les propriétés pharmacocinétiques de la méfloquine sont légèrement altérées pendant la grossesse : les pics de concentration sont faibles et le volume apparent de distribution est large (141) alors que les doses faibles que 25 mg/kg peuvent conduire à un taux sous-optimal circulant. Il existe 1271 cas d'exposition au cours du 1^{er} trimestre à la méfloquine dans la littérature parmi lesquels 647 cas provenaient des études rétrospectives de surveillance post-marketing (71, 101, 136, 140, 142, 143).

Harinasuta et al. (1990) ont traité 85 femmes enceintes avec la méfloquine et n'ont rapporté aucune anomalie au cours de la grossesse (136). Sketete et al. (1996) rapportaient l'efficacité et l'opérabilité de la méfloquine après traitement (750 mg) suivi de 250 mg par semaine chez plus de 1000 femmes enceintes au 2nd et 3^e trimestres de grossesse au Malawi (76). Le médicament a été bien toléré et les effets secondaires principaux étaient le vertige et les douleurs gastroabdominales. Aucun effet délétère sur le fœtus n'a été observé (77). En Thaïlande, McGready et al. (1998) ont suivi 279 femmes enceintes au cours de leurs deux derniers trimestres de grossesse et traitées avec la méfloquine (25mg/kg) pour paludisme simple. Les effets adverses principaux liés au médicament étaient le vertige (36%) et l'anorexie (23%), mais 6% des femmes avaient fait un échec d'élimination de la parasitémie au jour 7 et 28% avaient un échec au jour 42 après traitement (144). Dans la même communauté, la méfloquine n'a pas été associée à l'avortement, au petit poids de naissance ou aux malformations du fœtus (101). Vu les données actuelles, la recommandation d'éviter la méfloquine au cours de la grossesse (à moins qu'il existe un bénéfice réel pour la mère) ne doit pas être

changée. Cependant, le devenir des grossesses exposées à la méfloquine doit être documenté n'importe quand si possible.

Aucune donnée n'existe sur l'utilisation de l'halofantrine au cours de la grossesse, mais la cardiotoxicité du médicament a compromis son rôle dans le traitement de l'accès palustre simple au cours de la grossesse.

Tableau 12 : Effets adverses touchant principalement le système nerveux central (134, 145)

Effets adverses	AS+MQ	QN	RR 95% IC
	n/N (%)	n/N (%)	
Neurologie anormale	18/66	21/42	0,55[0,33-0,90]
Vision floue	11/28	6/29	1,90[0,08-4,44]
Vertiges	30/66	37/42	0,52[0,39-0,69]
	12/28	20/29	0,62[0,38-1,02]
Migraine	15/66	21/42	0,45[0,27-0,78]
Acouphène	18/28	23/29	0,81[0,58-1,13]
	11/66	28/42	0,25[0,14-0,45]

AS=artésunate, MQ=méfloquine, QN=quinine IC=intervalle de confiance, RR=risk ratio

Tableau 13 : Effets adverses touchant le système digestif (134, 145)

Effets adverses	AS+MQ	QN	RR 95% IC
	n/N (%)	n/N (%)	
Douleur abdominale	23/66	20/42	0,55[0,33-0,90]
Anorexie	16/66	20/42	0,73[0,46-1,16]
Nausée	16/28	27/29	0,69[0,44-0,86]
	30/66	21/42	0,91[0,61-1,36]
Vomissement	12/28	28/29	0,44[0,29-0,68]
	0/66	2/42	0,13[0,01-2,61]

AS=artésunate, MQ=méfloquine, QN=quinine IC=intervalle de confiance, RR=risk ratio

Tableau 14 : Effets adverses divers types (134, 145)

Effets adverses	AS+MQ	QN	RR 95% IC
	n/N	n/N	
Hypoglycémie	3/28 ^(b)	21/29^(b)	0,15[0,05-0,44]
Douleurs musculaire et articulaire	22/66 ^(a)	11/42 ^(b)	1,27[0,69-2,35]
Palpitations	6/28 ^(b)	12/29 ^(b)	0,52[0,23-1,19]

AS=artésunate, MQ=méfloquine, QN=quinine ; (a) IC=intervalle de confiance, RR=risk ratio

Les deux études montrent que les effets adverses les plus fréquemment rencontrés du système nerveux sont les acouphènes et vertiges surtout avec la quinine (tableau 8). Les effets adverses gastro-intestinaux (douleurs abdominales, anorexie, nausée et vomissement) sont plus fréquents avec la quinine (tableau ...). Quant aux effets adverses tels que l'hypoglycémie, les douleurs musculaires et articulaires, palpitation : ils avaient trouvés qu'il n'y avait pas de différence statistiques significatives pour les

deux groupes, à l'exception de l'hypoglycémie qui était plus fréquent avec le groupes de la quinine chez Bounyasong [RR 0,15, 95% IC, 0,05-0,44 ; 57 participant]. McGready quant à lui n'avait pas observé d'hypoglycémie, mais avait tout de même évoqué un décès, qui n'était pas lié au paludisme.

6.3. Antifoliques et antifoliniques (pyriméthamine, proguanil, chlorproguanil, dapsonne, sulfadoxine, sulfamides, sulfones)

Les antifolates sont répartis en deux familles, les antifoliques (sulfamides, dont la sulfadoxine ; sulfones) et les antifoliniques (proguanil, pyriméthamine). Ils agissent au niveau de la voie de synthèse des folates, qui sont essentiels à la biosynthèse des acides nucléiques. Les antifoliques inhibent la déhydroptéroate synthétase (DHPS) qui produit l'acide folique, les antifoliniques inhibent la dihydrofolate réductase (DHFR) qui produit l'acide folinique. Tous ces produits agissent sur la synthèse des acides nucléiques des plasmodies. Même s'ils sont parfois utilisés seuls, leur efficacité modérée (voire nulle sur *P. vivax* pour les sulfamides), associée à des effets secondaires parfois graves (agranulocytose, anémie, leucopénie, épidermolyse...) et à la sélection rapide de souches résistantes font qu'ils doivent être utilisés en association.

6.3.1. Antifoliques

Les sulfamides (sulfadoxine, sulfalène et cotrimoxazole), un sulfone (dapsonne), les biguanides (proguanil et chlorproguanil) et une diaminopyridine (pyriméthamine), affectent le métabolisme des folates du parasite. On distingue deux groupes :

- les sulfamides et la dapsonne sont les antifoliques de type 1. Ils entrent en compétition avec la déhydroptéroate synthétase qui n'existe que dans les parasites ;
- les biguanides et les diaminopyridine sont des antifoliques de type-2 car ils inhibent spécifiquement la dihydrofolate réductase du parasite.

Les deux types d'antifoliques inhibent toutes les étapes de développement du parasite. Ils sont donc employés pour la prophylaxie causale et pour le traitement. Ils sont aussi sporonticides car ils s'opposent à la sporogonie chez les moustiques. L'association d'antifoliques de types 1 et 2 est utilisée dans le traitement du paludisme à *P. falciparum* résistant à la chloroquine. *Plasmodium* synthétise lui-même l'acide folique dont il a besoin et l'inhibition de cette synthèse inhibe sa réplication. Les inhibiteurs de la synthèse d'acide folique ont des propriétés antibiotiques et antipaludiques. Le sulfamide antifolique utilisé comme antipaludéen est la sulfadoxine qui est associée à la pyriméthamine dans la spécialité Fansidar[®]. Les sulfamides d'action rapide (sulfadiazine ou Adiazine[®]) sont les plus rapidement actifs et les plus utilisés, malgré la nécessité de plusieurs prises quotidiennes (demi-vie brève). Les sulfamides semi-retard permettent l'espacement des prises, le cotrimoxazole est une association du sulfaméthoxazole avec le triméthoprime (Bactrim[®]) dont l'activité est réelle, mais

discutée. Les sulfamides retard offrent un confort de prescription hebdomadaire ou bimensuelle, intéressant pour les prophylaxies. La sulfadoxine est synergique avec la pyriméthamine et souligne l'intérêt du Fansidar[®] qui demeure l'association commercialisée la plus connue.

Le Proguanil possède une absorption lente et complète. Il est métabolisé par le CYP2D6 en cycloguanil, métabolite actif et en métabolite inactif, polymorphisme du CYP2D6. Sur le plan génétique, 3 % dans la population caucasienne et 20 % dans la population asiatique sont des métaboliseurs lents. Chez les métaboliseurs lents, la dose efficace, utilisée en général, est inefficace car la concentration de cycloguanil est insuffisante. Donc, il faut prendre des précautions pour son utilisation en Asie où 20 % sont des métaboliseurs lents. Son élimination rénale est de 40-50 % et le temps de demi-vie du cycloguanil est de 12-15 h.

6.3.2. Antifoliniques

Les antifoliniques (triméthoprime, pyriméthamine, cycloguanil) sont des analogues du substrat de la dihydrofolate réductase-thymidylate synthétase (DHFR-TS), enzyme bifonctionnelle impliquée dans la biosynthèse des folates. Ils agissent en inhibant la synthèse d'acide folique par compétition de la déhydroptéroate synthétase (DHPS). Leur diffusion est totale, tissulaire, placentaire et méningée. La pyriméthamine (Daraprim[®], Malocide[®]) est un antipaludéen de synthèse, caractérisée par une diffusion tissulaire, placentaire et méningée, une bonne concentration cellulaire et une synergie d'action avec les sulfamides et certains macrolides. Sa demi-vie est longue. Ses effets secondaires, hématologiques, sont réversibles et relèvent d'une surveillance régulière. L'intolérance cutanée, moins fréquente que celle des sulfamides, impose l'arrêt de sa prescription. L'administration d'acide folique pour prévenir ces effets secondaires, bien que parfois controversée, est systématiquement coprescrite. L'acide folique est un adjuvant du traitement par la pyriméthamine- sulfamide. Son association systématique permet de prévenir ou de corriger les accidents dus à la pyriméthamine, lié à son activité anti-folique.

Le proguanil est une prodrogue métabolisée en cycloguanil, métabolite actif. La pyriméthamine et le cycloguanil, inhibent la dihydrofolate réductase (= DHFR). Les inhibiteurs de la DHFR doivent avoir une spécificité d'action suffisante vis-à-vis de la DHFR du *Plasmodium*.

L'atovaquone, est un dérivé hydroxynaphtoquinone, c'est un analogue de l'ubiquinone. C'est un inhibiteur puissant des fonctions mitochondriales en bloquant la chaîne de transfert d'électrons au niveau de son enzyme-clé, la déhydroptéroate déshydrogénase (DHODase). Elle a peu d'impact thérapeutique lorsqu'elle est utilisée seule. En combinaison avec un antimétabolite (proguanil), on observe une intéressante synergie d'action grâce à une inhibition séquentielle de la synthèse des pyrimidines. Une

originalité de l'association atovaquone-proguanil est son action sur les stades hépatocytaires de *P. falciparum*. L'atovaquone inhibe le transfert des électrons au niveau du complexe III de certains parasites comme *Pneumocystis jirovecii*, *Plasmodium falciparum* et *Toxoplasma gondii*. Elle peut être utilisée dans le traitement des infections correspondantes.

L'atovaquone possède une absorption lente, variable, augmentée 3 à 4 fois par un repas riche en graisse. Son taux de *liaison aux protéines plasmatiques* est de 99 %. Environ, 1 % passe dans le LCR et il possède un double pic dans le plasma avec le 1er pic à 1-8 h après administration et le 2ème pic 1-4 jour après administration, T1/2 U longue de 1,5-3 jours. Son *élimination* à 94 % sous forme inchangée dans les fèces.

6.3.3. Effets indésirables et toxicité des antifoliques et des antifoliniques

Les sulfamides exposent à des effets secondaires hématologiques et cutanés parfois graves (syndrome de Lyell). Ils imposent une surveillance clinique et hématologique régulière.

La Pyriméthamine + Sulfadoxine présente des effets indésirables essentiellement liés à la sulfadoxine :

- Troubles sanguins (leucopénie, agranulocytose),
- Anémie hémolytique,
- Troubles allergiques : réactions cutané-muqueuses, parfois graves type syndrome de Lyell, syndrome de Steven-Johnson.

Au cours du traitement avec le proguanil, il a été observé :

- des troubles gastro-intestinaux,
- des réactions cutanées allergiques, perte de cheveux, dépigmentation.

Le Proguanil + Atovaquone semble être bien toléré. Les troubles gastro-intestinaux, la toux, les céphalées, la sensation vertigineuse, rash cutané et rarement anémie mégaloblastique sont observés durant le traitement avec cette association.

6.3.4. Toxicité des antifoliques et antifoliniques au cours de la grossesse

La pyriméthamine (seule ou associée à la sulfadoxine) a été utilisée chez les femmes enceintes pour traiter la toxoplasmose, à des doses pouvant aller jusqu'à 500 mg sans toxicité apparente pour la mère ou le fœtus (119). Les sulfonamides rentrent en compétition avec la bilirubine pour les protéines plasmatiques et peuvent dès lors causer l'ictère nucléaire après exposition aux sulfonamides (146-149). Il existe dans la littérature, 286 cas d'exposition à la SP au cours du premier trimestre de grossesse, 26 aux sulfones et 1455 aux sulfonamides (150-152).

Les études sur l'utilisation de la dapsonne chez la femme enceinte ayant la lèpre ne démontrent pas une augmentation du taux d'issue défavorable de la grossesse. Un cas

d'hyper bilirubinémie néonatale après utilisation maternelle de la dapsonne a été rapporté (153). La dapsonne est excrétée dans le lait maternel en quantités potentiellement toxiques pour le nouveau-né et doit être évité pendant l'allaitement (154). Dans la littérature, 19 cas seulement d'exposition à la dapsonne au cours de la grossesse ont été documentés (155-158).

Chez l'homme, le proguanil (et le chlorproguanil) est considéré comme bien toléré et a été largement recommandé et utilisé quotidiennement dans la prophylaxie pendant plus de 40 ans. Une étude récente portant sur la pharmacocinétique indiquait que la grossesse altère le métabolisme du proguanil et que les doses actuelles recommandées peuvent être inadéquates (159, 160). Ceci pose un problème délicat de combinaisons fixes tel que le chlorproguanil-dapsonne, dans lequel la dose de dapsonne pourrait être significativement élevée. Dans une seule étude, la combinaison a été utilisée pour traiter 81 femmes enceintes au Kenya, infectées par *P. falciparum* et elles ont reçues une seule dose de chlorproguanil (1,2 mg/kg) et de dapsonne (2,4 mg/kg). La combinaison était plus efficace que la chloroquine (mais fournissait une période de protection plus courte que la SP) et aucun effet secondaire n'était observé (161).

La primaquine et les amino-8-quinoléines ne sont pas recommandés au cours de la grossesse à cause du risque élevé d'hémolyse intravasculaire chez la mère et le fœtus. Ce risque est lié aux doses administrées et au degré de déficit en G6PD (162).

6.4. Dérivés de l'artémisinine ou qinghaosu (artémisinine, artéméther, artééther, artésunate)

Utilisés en médecine traditionnelle en Chine depuis plusieurs centaines d'années, ces extraits de la plante *Artemisia annua* n'ont que récemment rejoint l'arsenal des médicaments antipaludiques commercialisés. Ces produits incluant l'artésunate, l'artémisinine, la dihydroartémisinine, l'artéméther et l'artééther ont fait l'objet d'études scientifiques assez complètes ayant permis d'identifier une nouvelle classe d'antiparasitaires de type peroxyde, qui n'a pas encore suscité de résistance. Plus rapides qu'aucun autre antipaludique sur la disparition des parasites du sang et ne possédant que peu d'effets secondaires, ils sont d'une grande utilité dans le traitement des formes graves où l'artéméther fait jeu égal avec la quinine, surtout dans les zones de multi résistances de *P. falciparum*. Mais leur élimination très rapide (demi-vie de quelques heures) impose des traitements longs ou des associations, sous peine d'observer un taux de rechutes important.

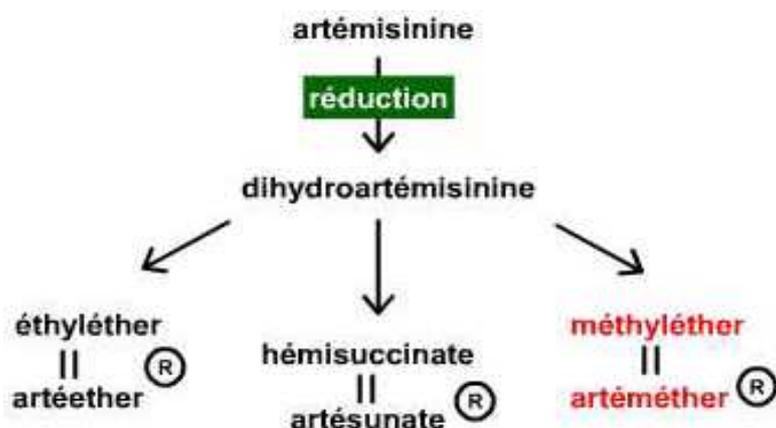


Figure 13: Schéma de classification de différents dérivés de l'artémisinine

Les dérivés de l'artémisinine contiennent un pont endopéroxyde qui est la clé de leur activité antipaludique, et le challenge majeur pour leur synthèse chimique est comment insérer ce pont dans les composés synthétiques. Les dérivés de l'artémisinine en tant que classe thérapeutique ont souffert sur le plan chimique (semisynthétiques, problèmes de pureté et de coût), sur le plan biopharmaceutique (une mauvaise biodisponibilité et une pharmacocinétique limitée), et thérapeutique (non-compliance au traitement avec des régimes thérapeutiques longs et recrudescence) qui limitent leur potentiel thérapeutique. Actuellement, l'OMS recommande d'utiliser ces dérivés de l'artémisinine en association à un autre médicament antipaludique afin de limiter ou décaler la survenue de souches résistantes à ces dérivés.

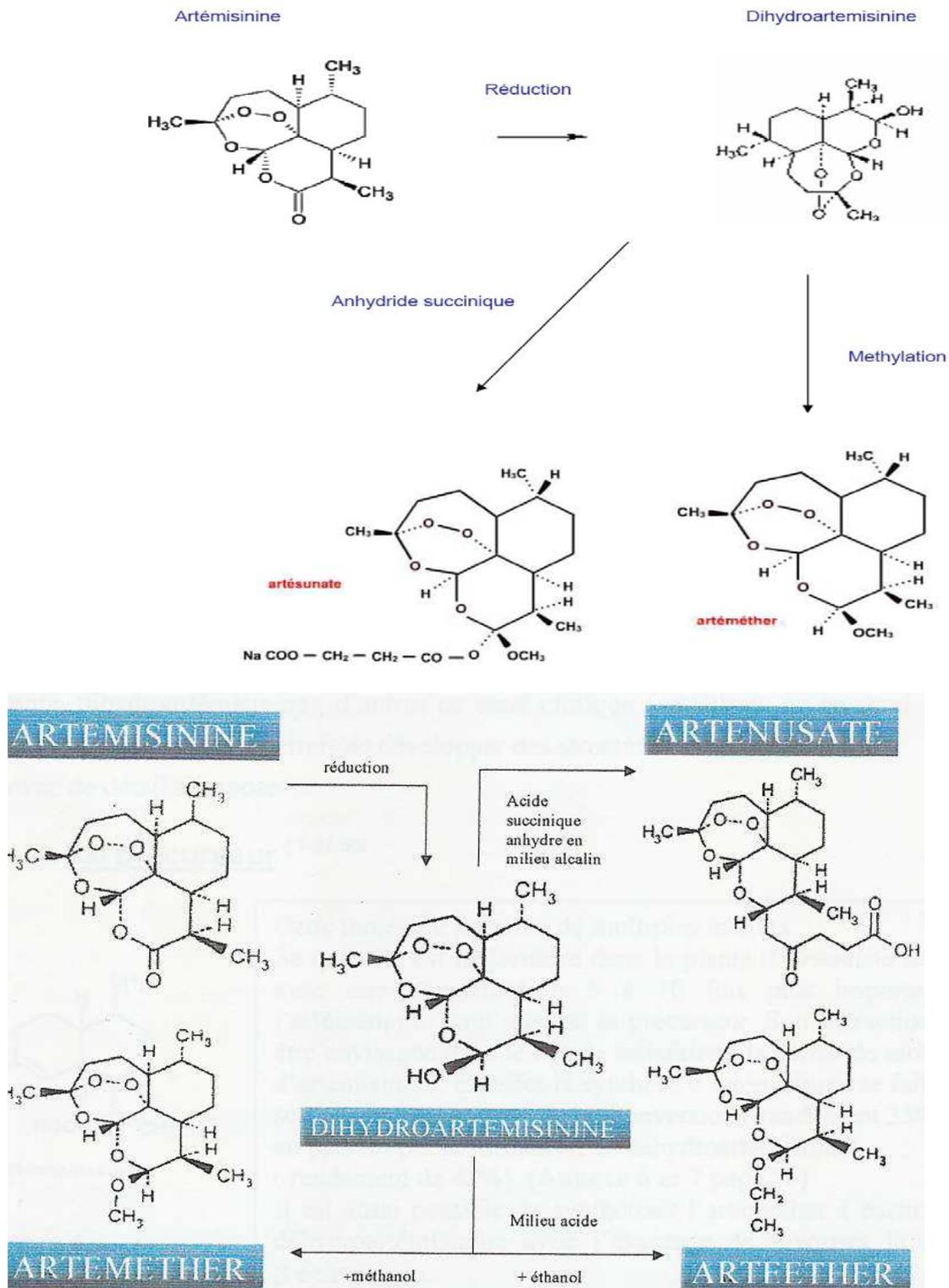


Figure 10 : Structure chimique de l'artémisinine et de ses dérivés (163)

6.4.1. Relation structure-activité de l'artémisinine

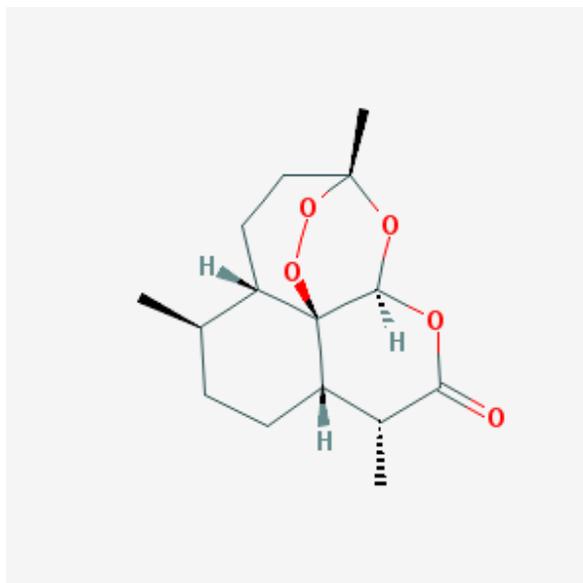


Figure 11 : Structure chimique de l'artémisinine

L'artémisinine est structurellement différent des autres antipaludiques. C'est un composé exceptionnellement stable de la famille des sesquiterpène lactone avec un noyau endopéroxyde avec comme formule chimique $C_{15}H_{28}O_5$ ou (3R,5aS,6R,8aS,9R,12S,12aS)-octahydro-3,12-époxy-12H-pyrano[4,3-j]-1,2-benzodioxépin-10(3H)-one. La partie qui confère à l'artémisinine et ses dérivés cette activité antipaludique ou son activité pharmacologique, est tout d'abord la sous structure 1, 2, 4-trioxane ou plus précisément la présence du noyau endopéroxyde. La partie endopéroxyde génère des radicaux actifs d'oxygène (O^{\cdot}), son pouvoir alkylant entraîne la formation d'adduits covalents avec l'hème et l'hème polymérase.

6.4.2. Relation structure-activité de l'artéméther

L'artéméther est une substance hémisynthétique issue de l'artémisinine, par la réduction de la sous structure lactone de l'artémisinine conduisant à un composé héli acétal : la dihydroartémisinine. L'alkylation de ce dernier donne l'artéméther et l'artéether qui sont caractérisés par une moitié acétal (pas un éther comme il semble être dans la structure) qui offre aujourd'hui une alternative à la quinine pour le traitement des accès palustres graves causés par des formes résistantes *P. falciparum*.

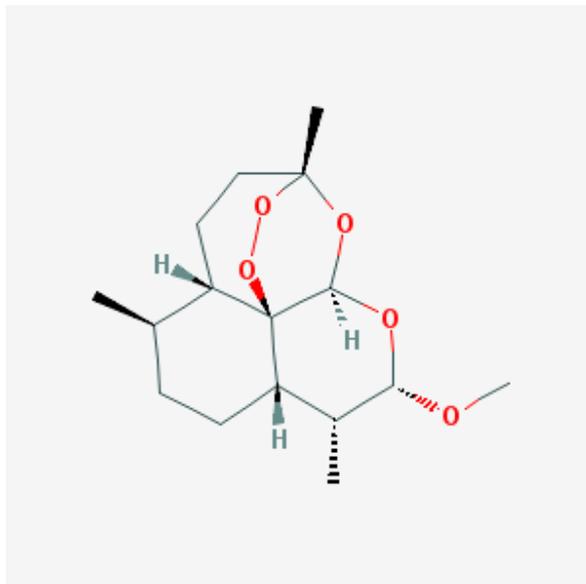


Figure 12 : Structure chimique de l'artéméther

L'artéméther est la dihydroartémisinine méthyl éther (3R-(3R,5aS,6S,8aS,9R,10R,12S,12aR**)) décahydro-10 méthoxy-3,6,9-triméthyl-3,12-époxy-12H-pyrano (4,3-j)-1,2 benzodioxépine.

C'est un dérivé méthylique de l'artémisinine avec pour formule chimique brute (C₁₆H₂₆O₅), une masse moléculaire de 298 et son point de fusion se situe entre 86 et 87°C. Elle est réduite par le borohydrure de soude en dihydroartémisinine ou par une déméthylation oxydative (hydroxylation) en position alpha à un atome d'oxygène acétal exocyclique qui donne rapidement la dihydroartémisinine qui contribue à hauteur de 50% à l'activité de l'artéméther. La dihydroartémisinine subit elle-même une hydroxylation en position 5, 7, et 14 et une glucuronidation sur l'OH hémiacétal conduisant à la formation ainsi des métabolites très hydrosolubles qui sont éliminés. Il existe deux formes épimériques possibles et c'est la forme bêta de l'artéméther qui est utilisée dans le traitement du paludisme.

6.4.3. Relation structure-activité de l'artésunate

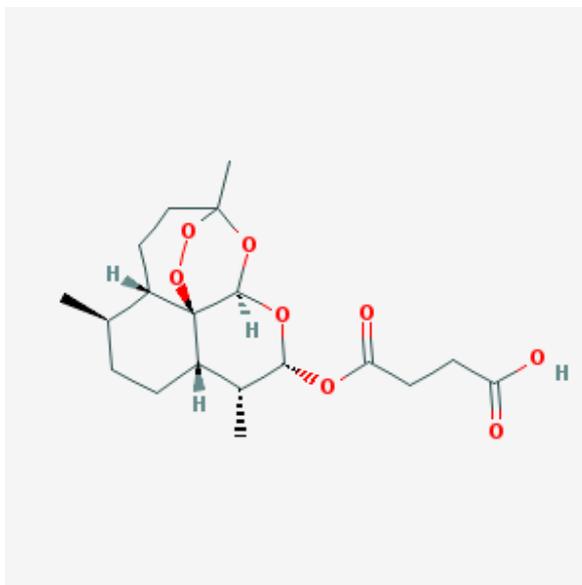


Figure 13 : Structure chimique de l'artésunate

L'artésunate est une modification de la dihydroartémisinine où l'OH hémiacétal est acylé avec l'acide succinique pour former l'ester de la dihydroartémisinine connu sous le nom de l'acide artésunique. L'artésunate est un produit instable car l'ester subit rapidement un clivage non-enzymatique qui libère la dihydroartémisinine son métabolite actif. Dû à son groupement carboxyle libre, l'artésunate est hydrosoluble et peut donc être administré par voie intraveineuse comme traitement de choix de l'accès palustre sévère.

6.4.4. Relation structure-activité de l'artéether

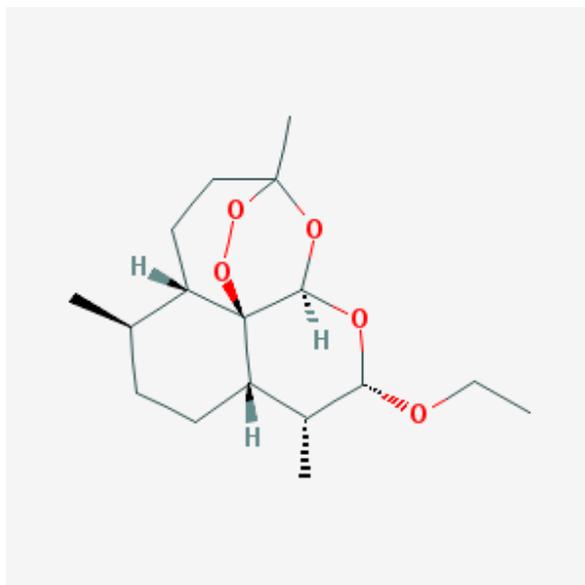


Figure 14 : Structure chimique de l'artéether

L'artéether est aussi connu sous le nom de beta-artéether, de dihydroartémisinine éthyl éther, éthyl-éther-quinaosou, ou d'Artémotil. Sa formule moléculaire est $C_{17}H_{28}O_5$ et sa masse moléculaire est de 312,401g. Son nom chimique est le (3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-10-éthoxydécahydro-3,6,9-triméthyl-3,12-époxy-12H-pyrano[4,3-j]-1,2-benzodioxépine. Son point de fusion se situe entre 80 - 82°C. L'Artéether est un solide blanc cristallin. C'est une huile soluble dans un dérivé d'éther éthylique de dihydroartémisinine.

6.4.5. Indications des dérivés de l'artémisinine

Les dérivés de l'artémisinine ont été utilisés dans le traitement du paludisme grave, y compris l'artéméter, l'artémisinine, l'artésunate et artémotil. Les essais randomisés comparant l'artésunate et la quinine dans le Sud-est asiatique montrent clairement des avantages avec l'artésunate. Dans un essai multicentrique, qui a recruté 1461 patients (dont 202 enfants de < 15 ans), la mortalité a été réduite de 34,7% dans le groupe artésunate par rapport au groupe quinine. Les résultats de ces essais sont cohérents et suggèrent que l'artésunate est le traitement de choix pour les adultes atteints de paludisme grave (164-167).

Jusqu'à récemment, la preuve était insuffisante pour faire une recommandation similaire chez les enfants, vivant dans les zones de transmission élevée, alors les lignes directrices pour ce groupe important de patients n'a pas recommandé la supériorité du traitement avec l'artésunate par rapport à l'artéméter ou à la quinine. Cela a maintenant changé avec la publication des résultats de l'essai AQUAMAT (92), une

étude multicentrique menée chez des enfants africains atteints de paludisme grave hospitalisés. Cette très grande étude randomisée et contrôlée, à laquelle ont participé 5425 enfants de moins de 15 ans à travers l'Afrique, a démontré une réduction de la mortalité significative de 22,5% dans le groupe artésunate par rapport au groupe quinine. L'incidence du développement des convulsions, du coma et de l'hypoglycémie après l'hospitalisation a été également significativement réduite. Par contre, il n'y avait pas de différence significative dans l'incidence des séquelles neurologiques graves.

L'artésunate par voie intraveineuse doit être utilisée de préférence à la quinine pour le traitement de cas sévères du paludisme à *P. falciparum* chez l'adulte (forte recommandation avec des preuves de haute qualité d'efficacité).

L'artésunate par voie intraveineuse a été démontré de réduire considérablement le risque de décès par paludisme grave par rapport à la quinine par voie intraveineuse (dans 6 essais cliniques, 1938 participants; RR = 0,62, IC 95% 0,51 à 0,75; preuves de haute qualité).

L'artésunate par voie intraveineuse a été associée à un risque moindre d'hypoglycémie (dans 2 essais cliniques, 185 participants; RR = 0,46, IC 95% 0,25 à 0,87; preuves de faible qualité).

Aucune différence n'a été démontré dans le risque de séquelles neurologiques graves (dans 2 essais cliniques, 1253 participants, très mauvaise preuve de qualité).

L'artésunate offre un certain nombre d'avantages programmatiques sur la quinine en termes de ne pas nécessiter de perfusion à débit contrôlé ou la nécessité d'une surveillance cardiaque.

6.4.6. Effets indésirables et toxicité des dérivés de l'artémisinine

La neurotoxicité des dérivés de l'artémisinine a été bien documentée chez les animaux (168, 169). Les dérivés administrés par voie intramusculaire (artéméther et artéether) semblent être plus toxiques que les dérivés oraux (artésunate) chez les souris (170).

Les données chez l'homme montrent que l'utilisation courte des dérivés de l'artémisinine seuls ou en combinaison est associée à une neurotoxicité. Des déficits neurologiques mineurs chez un nombre limité de patients traités après infection palustre ont été décrits (43). En ce moment, il n'existe aucune publication portant sur l'overdose avec ces dérivés. Les études actuelles ne mettent en évidence aucune toxicité fœtale ou maternelle (171). Ces dérivés semblent être également bien tolérés lors de leur utilisation pendant la grossesse. Ils constituent le traitement de choix du paludisme grave chez la femme enceinte à cause de leur efficacité, de leur meilleure tolérance et aussi de leur facilité d'administration par rapport à la quinine (172). Ils ne provoquent pas également l'hypoglycémie observée avec la quinine (173). En Thaïlande,

l'administration de ces dérivés chez la femme allaitante n'a pas mis en évidence une neurotoxicité infantile ou maternelle (51, 87).

Les seules contre-indications des dérivés de l'artémisinine concernent l'allergie et le premier trimestre de grossesse. Il a été observé des morts fœtales lors d'administration chez les animaux (170). Leur utilisation doit être limitée chez la femme enceinte aux seuls cas de paludisme grave à l'absence de données et d'autres traitements efficaces disponibles. Aucune étude n'a mis en évidence une association entre l'utilisation des dérivés de l'artémisinine et un risque élevé des effets secondaires au cours de la grossesse. Cependant, aucune d'entre elles n'avait une taille suffisante pour détecter les petites différences du taux des événements qui pourront être d'une importance en santé publique. L'hétérogénéité entre les différentes études sur l'artémisinine et ses dérivés et les antipaludiques utilisés comme groupes de comparaison, et les définitions des effets adverses au cours de la grossesse, a limité toute analyse groupée. En conclusion, la limite des données actuelles suggère que les dérivés de l'artémisinine sont efficaces et sont moins susceptibles d'induire des anomalies au cours de la grossesse, même quand ils sont utilisés dans les stades tardifs de la grossesse (174). Cependant, aucune étude n'avait un échantillonnage suffisant pour éliminer toute possibilité d'effets indésirables au cours des second et troisième trimestres de grossesse, et il n'y a pas d'assez d'évidence pour investiguer le profil du risque/bénéfice des dérivés de l'artémisinine chez les femmes enceintes, particulièrement au cours d'une exposition au premier trimestre (175, 176). Une méthodologie rigoureuse, de larges études et une surveillance post-marketing de pharmacovigilance sont urgemment nécessaires.

L'artésunate peut provoquer les effets indésirables dont les plus fréquents sont :

- l'anorexie, les douleurs abdominales, la nausée, l'asthénie, la somnolence, l'insomnie, la toux et fièvre d'origine médicamenteuse.
- Des effets neurotoxiques ont été observés lors d'études chez l'animal mais non chez l'homme. En raison de l'incertitude quant aux effets toxiques, la prudence est de règle lorsqu'un traitement de plus trois (3) jours doit être mise en place. Après administration de fortes doses, les effets cardiotoxiques ont été observés.

Avec l'artéméther :

- les troubles de la lignée érythrocytaire telle que la baisse passagère du taux de réticulocytes, leucopénie.
- troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales).
- élévation sérique des transaminases hépatiques.
- bradycardie avec allongement de QT, bloc auriculo-ventriculaire de 1°.
- Des effets neurotoxiques observés chez l'animal, mais pas chez l'homme.
- Des effets cardiotoxiques à fortes doses.

6.4.7. Toxicité des dérivés d'artémisinine au cours de la grossesse

Des inquiétudes substantielles sur le traitement combiné à base d'artémisinine (CTA) demeurent. Premièrement, est-ce qu'une utilisation répétée des dérivés de l'artémisinine pourrait causer la toxicité similaire à celle observée dans les modèles animaux (177, 178). Par exemple, la neurotoxicité du cerveau avec la chromatolyse a été observée chez les rats après des doses parentérales élevées et répétées de l'artémisinine ; et la dihydroartémisinine entraîne un dommage des érythrocytes primaires pendant l'hématopoïèse aussi bien que des anomalies embryonnaires et les résorptions surviennent chez les rats si le médicament a été administré durant une courte période au moment de la conception. Ces points doivent être évalués chez les enfants et les femmes enceintes, les groupes cibles qui sont les plus infectés et reçoivent ainsi de nombreux traitements. Deuxièmement, est-ce que la résistance (inévitable) pourrait survenir, et comment pourrait-elle être retardée ? La résistance *in-vivo* aux dérivés de l'artémisinine a été sélectionnée au cours de l'infection des souris par *P. chabaudi*, traitement qui a été répété dans le temps en présence de concentrations croissantes soit de l'artésunate soit de l'artémisinine (179). Ces résultats illustrent que la résistance peut survenir chez les parasites du paludisme et celle-ci a été obtenue dans des modèles génétiques pouvant être utilisés pour définir les déterminants de la résistance. Les données cliniques indiquent que l'échec thérapeutique aux CTA peut occasionner de la résistance des parasites au médicament partenaire, et l'amplification du gène *Pfmdr1* a été identifiée comme un déterminant clé de la résistance à la méfloquine et à la luméfántrine chez les souches de *P. falciparum* du sud-est asiatique (180). Cette amplification de *Pfmdr1* semble occasionner de la surexpression du transporteur de PfMDR1, situé sur la membrane de la vacuole digestive à l'intérieur de laquelle la dégradation de l'hémoglobine et la détoxification de l'hème surviennent.

Deux études antérieures dans la littérature chinoise ont décrit les effets de l'artésunate, de l'artémisinine ou de l'artéméther chez un petit nombre de femmes enceintes (181, 182). Ainsi, Li et al. (1990) ont étudié 6 femmes enceintes (entre les 17^e et 27^e semaines de gestation) traitées avec ces dérivés alors que Wang rapportait le devenir de 17 grossesses après traitement avec les mêmes dérivés. Aucune des deux études n'a mis en évidence une toxicité des dérivés (181, 182). Dans la littérature sur 94 cas d'exposition au cours du 1^{er} trimestre à l'artésunate (152, 182), aucun effet secondaire n'était rapporté. La même conclusion était faite par McGready et al. sur l'utilisation de l'artésunate et de l'artéméther au cours de la grossesse (183, 184). Ces auteurs n'ont noté aucun cas d'effet secondaire lié au médicament, aucune anomalie à l'issue de la grossesse ou sur le développement (neurologique et physique) des enfants incluant 44 enfants exposés pendant le 1^{er} trimestre. D'une manière générale, l'embryotoxicité des dérivés de l'artémisinine n'a pas été observée lors des essais cliniques conduits sur des femmes enceintes entre 1989 et 2009 même après exposition au 1^{er} trimestre de la

grossesse (175, 181). L'OMS ne recommande pas l'utilisation des dérivés de l'artémisinine au cours du 1^{er} trimestre de grossesse et cela en se basant sur les données expérimentales chez les animaux (185). Cependant, le problème est que la plupart des femmes ne sont pas au courant de leur grossesse au cours du 1^{er} trimestre et peuvent prendre les dérivés d'artémisinine en cas d'infection par le *Plasmodium*.

En dehors du traitement antipaludéen, les dérivés d'artémisinine sont efficaces contre les formes immatures de *Schistosoma japonicum* et *S. mansoni*, et se sont montrés efficaces comme agents chimioprophylactiques contre ces deux parasites (186, 187). Il serait intéressant de noter que l'usage à long terme de l'artémisinine pourrait induire la survenue ou la sélection de *Plasmodium* résistants. L'artésunate a aussi démontré une activité anti-cellules cancéreuses (188, 189) et contre *Trypanosoma cruzi* et *T. brucei rhodesiense* (190).

6.5. Antibiotiques (doxycycline et clindamycine)

Juste après leur découverte dans les années 1940, les antibiotiques ont été évalués pour leur activité antipaludique dans les modèles de paludisme murins ou volatile. Sur plus de 30 antibiotiques évalués en 1952, 22 étaient inactifs incluant la pénicilline et la streptomycine (191). Huit antibiotiques ont démontré une activité modeste dans le modèle animal. Les composés les plus actifs, la chlorotétracycline, l'oxytétracycline (auréomycine ou terramycine) et le chloramphénicol, étaient testés chez l'homme et démontraient certaines activités thérapeutique et prophylactique contre les infections à *P. falciparum* et à *P. vivax*. Le traitement du paludisme avec les tétracyclines n'était pas considéré importante parce que la clairance de la fièvre et des parasites étaient significativement lente comparée à celles des autres antipaludiques telles que la quinine ou la chloroquine. Cependant, quand les souches résistantes ont commencé à émerger dans les années 1970, la valeur des tétracyclines dans la thérapie antipalustre était réévaluée et la combinaison de la tétracycline avec un antipaludique d'action rapide (par exemple la quinine) était nettement utilisée contre *P. falciparum* chloroquinorésistant (192, 193). Un effet retard d'élimination des parasites est typique des antibactériens qui inhibent le processus de traduction des procaryotes et a été rapporté avec de nombreux antibiotiques incluant l'azithromycine, la clindamycine, la telithromycine, la tétracycline, la doxycycline (194-198).

Même si un macrolide, l'azythromycine, semble donner des résultats intéressants aux vues de travaux récents, ce sont surtout les cyclines qui, en inhibant la synthèse des protéines, possèdent une réelle, mais lente activité antiparasitaire. La doxycycline est ainsi utilisée en zone de multirésistance (Asie principalement): en prophylaxie ou en association au traitement par la quinine (199, 200).

Aujourd'hui, la tétracycline a été remplacée par la doxycycline, qui, en combinaison avec la quinine, est toujours le traitement standard du paludisme sévère dans plusieurs

pays. En outre, la doxycycline a été démontrée utile dans la prophylaxie contre les souches résistantes de *P. falciparum*. Dans les années 1970, la clindamycine a émergée comme une alternative à la tétracycline et à la doxycycline pour être utilisée en combinaison avec un antipaludique à action rapide et est maintenant recommandée pour la thérapie antipalustre dans la plupart des pays occidentaux. En outre, la clindamycine est bien tolérée au cours de la grossesse et doit toujours être associée au traitement du paludisme associé à la grossesse où les infections bactériennes sont très courantes (199, 201). Ainsi, l'utilisation des antibiotiques dans la combinaison thérapeutique antipalustre fournit une opportunité unique de « tuer deux oiseaux avec une seule balle ».

En dehors de leur utilisation comme antipaludiques, les antibiotiques sont co-administrés dans beaucoup de régions pour traiter la coinfection bactérienne, en prenant en compte que les infections bactériennes sont les complications majeures du paludisme (202-204). Dans de telles régions, il est crucial de connaître si la co-administration des agents antibactériens pourrait avoir un effet antibactérien additionnel afin de prendre avantage de leur double mode d'action.

6.5.1. Relation structure-activité de la doxycycline

Sur la base de leur demi-vie, on distingue deux générations de tétracyclines. La doxycycline faisant partie de la deuxième génération avec la minocycline. La structure de la doxycycline est constituée de : $-R_4=-H$, $-R_3=-CH_3$, $-R_2=-H$, $-R_1=-OH$.

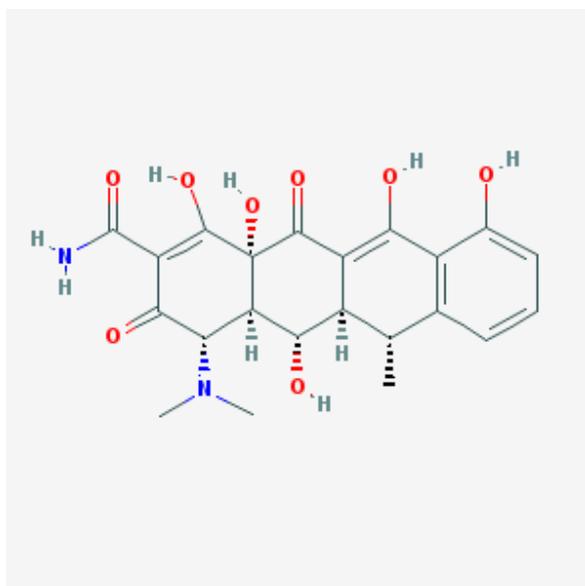


Figure 15: Structure chimique de la doxycycline

Dénomination chimique : héliéthanol hémihydrate de chlorhydrate de diméthylamino-4 pentahydroxy-3,5,10,12,12a méthyl-6 dioxo-1,11 octahydro-

1,4,4a,5,5a,6,11,12a naphtacènegarboxamide-2-(4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS) ou α -6-désoxy-5-oxytétracycline. L'hyclate de doxycycline est une poudre cristalline jaune pâle qui ne dégage essentiellement aucune odeur de solvant. Elle est soluble dans l'eau et son pH (1 %, H₂O) se situe entre 2 et 3. Elle se décompose, sans subir de fusion, à 201 °C. La doxycycline avec sa formule chimique brute C₂₂H₂₄N₂O₈ et sa masse moléculaire est 444,43g, est une tétracycline hémisynthétique, qui dérive des tétracyclines naturelle par la suppression d'un hydroxyle sur le cycle C (position 6) pour donner la désoxy-tétracycline plus soluble avec une meilleure résorption et meilleure diffusion tissulaire.

Le taux de fixation protéique de la doxycycline est d'environ 93 % et sa demi-vie plasmatique est de 18 heures. La doxycycline est éliminée dans l'urine (environ 35 à 40 % de la dose administrée) et dans la bile. Le volume de distribution est de 0,7 l/kg environ. L'hémodialyse n'altère pas la demi-vie plasmatique. Chez les sujets dont la fonction rénale est normale, le taux d'excrétion rénale de la doxycycline est d'environ 40 % en 72 heures (clairance de la créatinine : 75 ml/min). Ce taux d'excrétion peut baisser jusqu'à 1 à 5 % en 72 heures chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min). La demi-vie plasmatique de la doxycycline n'augmente pas et le médicament ne s'accumule pas non plus dans le sang des patients présentant une atteinte de la fonction rénale.

6.5.1.1. Indication de la doxycycline

En tant qu'antipaludéen, elle est utilisée en association avec la quinine pour le traitement d'accès simples ou graves de paludisme à *P. falciparum* en zone 3+ chloroquino-résistante. Elle est utilisée seule en chimioprophylaxie pour la prévention du paludisme dans les zones chloroquino-résistante principalement par les pays anglophone sous forme de comprimé à 100 mg en une prise quotidienne la veille du départ, pendant le séjour puis 4 semaines après le retour. La doxycycline est utilisée en combinaison avec la quinine ou l'artésunate dans les régions de multirésistance médicamenteuse.

6.5.1 2. Effets indésirables et toxicité de la doxycycline

Comme les autres tétracyclines, la doxycycline peut former un complexe calcique stable dans les tissus ostéogènes. Toutefois, *in-vitro*, elle se lie moins facilement au calcium que les autres tétracyclines. Il faut savoir que l'administration de la doxycycline, au cours de la formation des dents (durant le dernier trimestre de la grossesse, l'allaitement, la période néonatale et la première enfance jusqu'à l'âge de 8 ans), risque d'altérer la teinte des dents de façon permanente (en jaune, gris ou brun). Cette réaction est le plus souvent associée à l'administration prolongée de tétracycline, mais elle est aussi survenue à la suite de traitements de courte durée. On a également rapporté des cas d'hypoplasie de l'émail. Par conséquent, on déconseille d'administrer

la doxycycline à ces groupes d'âge, sauf quand les autres antibiotiques ne sont pas efficaces ou qu'ils sont contre-indiqués.

La doxycycline est contre-indiqué chez les sujets allergiques à ce médicament, à l'un des ingrédients qui entrent dans sa composition ou aux tétracyclines ainsi que chez les malades atteints de myasthénie grave.

Carcinogénèse et mutagenèse de la doxycycline

Aucune étude de longue durée n'a été menée chez l'animal pour évaluer le pouvoir cancérogène de la doxycycline. Par contre, des signes d'activité cancérogène ont été observés chez le rat dans le cadre d'études sur des antibiotiques apparentés, soit l'oxytétracycline (tumeurs des surrénales et tumeurs hypophysaires) et la minocycline (tumeurs thyroïdiennes). En outre, bien qu'aucune étude visant à évaluer la mutagénicité de la doxycycline n'ait été menée, des résultats positifs ont été obtenus *in-vitro* sur des cellules mammaliennes lors d'analyses sur des antibiotiques apparentés (tétracyclines).

Toxicité de la doxycycline

Les toxicités plus fréquemment rencontrées chez les enfants sont l'hypoplasie de l'émail et la dyschromie dentaire. Une toxicité vestibulaire avait été observée chez un enfant de 5 ans 36 heures après avoir reçu 5mg/kg de doxycycline, qui s'est résorbé 48 heures après l'arrêt de la doxycycline. Des éruptions cutanées, des colites pseudomembraneuses, des infections à candida des muqueuses et de photosensibilité sont aussi à noter parmi les effets toxiques (5).

Leur utilisation chez la femme enceinte est associée à des perturbations de la croissance osseuse du fœtus (85) et à une coloration irréversible des dents quand ils sont donnés à la femme enceinte au 1er trimestre. La cataracte congénitale a été aussi rapportée (86) En outre, l'hépatotoxicité (5) et la dégénérescence des graisses hépatiques pouvant être fatale, sont augmentées au cours de la grossesse (87) lorsque des doses élevées des cyclines lui sont administrées.

Appareil digestif de la doxycycline

On a signalé des cas de lésions de l'œsophage (œsophagite et ulcération de l'œsophage), parfois graves, chez des patients recevant de la doxycycline. Il faut recommander aux patients de prendre la doxycycline avec un verre d'eau entier, puis de rester à la verticale (debout ou assis le dos droit) et de s'abstenir de s'allonger dans les 2 heures suivantes. Si des symptômes comme la dysphagie ou une douleur rétrosternale apparaissent, il faut faire cesser le traitement par la doxycycline et chercher la présence d'une lésion de l'œsophage. Il ne faut pas prescrire la doxycycline aux patients ayant des anomalies de l'œsophage, comme une sténose ou une achalasie.

Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec l'emploi de bon nombre d'antibiotiques, y compris la doxycycline. Les MACD sont de gravité variable, pouvant aller d'une légère diarrhée à une colite mortelle. C'est pourquoi il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de syndrome colectasique ou de perforation du côlon après avoir reçu un antibiotique. Des cas de MACD ont été signalés jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement antibiotique. Les antibiotiques peuvent altérer la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B, lesquelles contribuent à la survenue de MACD. Les MACD, qui peuvent être réfractaires aux antibiotiques, sont une cause fréquente de morbidité et de mortalité (205). En cas de MACD présumée ou confirmée, on doit instaurer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas bénins de MACD répondent généralement bien à un simple arrêt du traitement antibiotique non dirigé contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou graves, on doit envisager l'administration de liquides, d'électrolytes et d'un supplément protéique, ainsi qu'une antibiothérapie dont l'efficacité clinique contre *Clostridium difficile* est reconnue. Selon le tableau clinique, on doit procéder à une évaluation chirurgicale, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves.

Action de la doxycycline sur la peau et annexes

On a observé des réactions de photosensibilité qui se manifestaient par des coups de soleil disproportionnés au degré d'exposition, chez certains sujets qui prenaient des tétracyclines. Il faut mettre en garde les patients susceptibles de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets de la possibilité de cette réaction avec la doxycycline, et interrompre le traitement dès l'apparition d'un érythème cutané. Il faut recommander aux patients qui prennent la doxycycline d'utiliser un filtre solaire ou un écran solaire total avant de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets.

Action de la doxycycline sur le système immunitaire

On a signalé des réactions allergiques associées à l'emploi de la doxycycline, y compris les suivantes : choc anaphylactique, œdème angioneurotique, dyspnée, tachycardie, hypotension, péricardite, urticaire, éruption cutanée, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse. Certaines de ces réactions étaient graves. En cas de réaction allergique, il faut interrompre l'administration de la doxycycline et prescrire un traitement approprié. L'emploi de la doxycycline a été associé à l'apparition de réactions auto-immunes, dont les suivantes : aggravation d'un lupus érythémateux disséminé, éruption cutanée, œdème périphérique, arthralgie, myalgie et maladie sérique. Si l'on soupçonne une réaction auto-immune, il faut interrompre l'administration de la doxycycline, évaluer la fonction hépatique ainsi que la présence d'anticorps antinucléaires et réaliser un hémogramme et d'autres tests appropriés.

Action de la doxycycline sur la fonction rénale

L'effet anti-anabolique des tétracyclines peut causer une élévation du taux d'azote uréique sanguin. Selon les résultats des études menées jusqu'à maintenant, l'emploi de la doxycycline n'a pas entraîné d'effet anti-anabolique chez les patients présentant une atteinte rénale.

Administration durant la grossesse

La doxycycline ne doit pas être administré aux femmes enceintes, sauf si, de l'avis du médecin, les bénéfices potentiels pour la mère l'emportent sur les risques encourus par le fœtus. Les résultats des études menées chez l'animal indiquent que les tétracyclines traversent la barrière placentaire ; on les retrouve donc dans les tissus fœtaux. Elles peuvent exercer un effet toxique sur le fœtus en pleine croissance (souvent relié à un retard du développement des os). On a également observé des signes de tératogenèse chez des animaux traités au début de la gestation.

Administration de la doxycycline au cours de l'allaitement

Les tétracyclines sont excrétées dans le lait maternel. Par conséquent, l'administration de la doxycycline n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent.

Administration chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants

L'administration de la doxycycline chez les enfants de moins de 8 ans n'est pas recommandée, étant donné que son innocuité n'a pas été établie chez ces patients. Comme les autres tétracyclines, l'hydrate de doxycycline forme un complexe stable avec le calcium dans les tissus ostéogènes. On a observé une baisse du taux de croissance du péroné, chez des prématurés qui ont reçu des doses orales de 25 mg/kg aux 6 heures. Cet effet a disparu avec l'arrêt du traitement.

Précautions d'utilisation de la doxycycline

Dans les études cliniques effectuées jusqu'ici chez les sujets atteints d'une dysfonction rénale, l'administration de la doxycycline n'a pas été associée à une augmentation de la concentration plasmatique ni de la demi-vie plasmatique de ce médicament. On peut donc administrer à ces malades la posologie normale de la doxycycline. Même si on n'a observé aucune augmentation de la toxicité chez ces patients, il faut envisager la possibilité d'un accroissement de la toxicité hépatique ou autre, jusqu'à ce qu'on dispose de plus de données sur la biotransformation de la doxycycline en pareilles circonstances. Il faut éviter d'administrer la doxycycline en même temps que des agents hépatotoxiques. L'administration d'antibiotiques peut provoquer à l'occasion une prolifération de micro-organismes non sensibles à ces antibiotiques, y compris des levures; il est donc nécessaire de surveiller le malade. Il faut informer les femmes en

particulier que la prise de doxycycline s'accompagne d'un risque accru de candidose vaginale.

On a observé un bombement des fontanelles chez des nourrissons et une hypertension intracrânienne bénigne chez des adultes qui recevaient les doses thérapeutiques maximales recommandées. Le mécanisme responsable de ce phénomène n'est pas connu ; cependant, les signes et les symptômes ont disparu rapidement sans laisser de séquelles avec l'arrêt du traitement. On a signalé des cas de lésions de l'œsophage, notamment d'œsophagite et d'ulcération de l'œsophage chez des patients recevant la doxycycline par la voie orale. La plupart de ces patients avaient pris le médicament au coucher ou sans boire suffisamment de liquide (206). En pareil cas, il faut cesser d'administrer la doxycycline jusqu'à ce que les lésions de l'œsophage soient guéries. L'administration d'antiacides ou de cimétidine a procuré un certain soulagement dans ces cas.

Pour réduire le risque de lésions de l'œsophage, recommander aux patients de prendre la doxycycline ou les comprimés pelliculés de la doxycycline avec une quantité suffisante de liquide, en se tenant debout ou assis le dos droit. Il ne faut pas prendre la doxycycline au coucher. Au cours d'un traitement prolongé avec la doxycycline, on recommande d'évaluer périodiquement certaines fonctions organiques, y compris les fonctions hématopoïétique, rénale et hépatique. Les épreuves d'évaluation de la fonction hépatique doivent être effectuées à intervalles réguliers chez les patients qui reçoivent de fortes doses du médicament durant de longues périodes.

Interactions médicamenteuses de la doxycycline

On doit faire preuve de prudence au moment d'administrer la doxycycline à des patients qui prennent également des anticoagulants par la voie orale. Étant donné que les tétracyclines réduisent l'activité de la prothrombine plasmatique, il peut être nécessaire de réduire la posologie des anticoagulants chez ces patients. Les antiacides qui renferment de l'aluminium, du calcium ou du magnésium entravent l'absorption de la doxycycline; ils ne doivent donc pas être administrés aux patients traités avec cet antibiotique. L'administration de la doxycycline en concomitance avec la prise d'alcool, d'un barbiturique, de phénytoïne ou de carbamazépine (inducteurs des enzymes hépatiques) a été associée à une baisse de la demi-vie plasmatique de la doxycycline, réduisant ainsi l'efficacité antibactérienne de cet antibiotique. Cet effet peut se prolonger plusieurs jours après avoir cessé de prendre la substance en cause. Par conséquent, on doit envisager la possibilité de modifier la posologie quotidienne de la doxycycline quand il est absorbé en même temps qu'un médicament inducteur d'enzymes ou de l'alcool (207). On a observé que l'administration concomitante de sulfate ferreux abaissait la concentration plasmatique de la doxycycline administrée par voie orale et raccourcissait la demi-vie plasmatique de la doxycycline en injection intraveineuse. Lorsqu'on doit administrer du fer pendant un traitement avec la doxycycline, on

recommande de respecter le plus long délai possible entre l'administration de chacun des médicaments.

On a observé que l'administration concomitante d'une dose de sous-salicylate de bismuth ou l'administration antérieure de doses multiples de cet agent réduisaient la biodisponibilité de la doxycycline prise par voie orale. En outre, on n'a observé que la concentration plasmatique maximale de la doxycycline diminuait de façon significative quand on administrait du sous salicylate de bismuth 2 heures avant l'administration orale de la doxycycline, alors que tel n'était pas le cas quand le sel de bismuth était administré 2 heures après la doxycycline. Pour cette raison, on déconseille de prendre du sous-salicylate de bismuth au cours d'un traitement par la doxycycline par la voie orale. Étant donné que les antibiotiques bactériostatiques peuvent entraver l'effet bactéricide de la pénicilline, on recommande d'éviter d'administrer la doxycycline ou toute autre tétracycline en association avec de la pénicilline. On a rapporté à l'occasion que la prise concomitante d'une tétracycline et d'un contraceptif oral peut réduire l'efficacité de ce dernier. L'administration concomitante de tétracyclines et de Penthrane (méthoxyflurane) a été associée à des cas de néphrotoxicité mortelle.

Interférence avec les épreuves de laboratoire

La doxycycline peut occasionner des élévations erronées des taux de catécholamines urinaires durant les épreuves de dosage fluorométrique.

Effets indésirables de la doxycycline

Appareil digestif

Comme c'est le cas pour d'autres antibiotiques à large spectre administrés par voie orale ou parentérale, des troubles gastro-intestinaux tels que : anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, glossite, dysphagie, stomatite, proctite et entérocolite peuvent se produire; mais il est rare que ces réactions soient assez ennuyeuses pour motiver l'arrêt du traitement avec la doxycycline. Des douleurs abdominales, de la dyspepsie, des cas de colite pseudomembraneuse, de la diarrhée à *C. difficile* et des lésions inflammatoires (avec prolifération de *Candida*) de la région anogénitale ont également été rapportés. Comme la doxycycline est pratiquement tout absorbée après son administration par voie orale, les effets indésirables sur le tube digestif inférieur, particulièrement la diarrhée, sont peu fréquents. On a signalé des cas d'œsophagite et d'ulcération de l'œsophage, parfois graves, chez des patients traités avec la doxycycline sous forme de capsules ou de comprimés.

Système nerveux autonome

Bouffées vasomotrices

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité telles que : urticaire, œdème de Quincke, réaction anaphylactique, choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde, purpura anaphylactoïde, dyspnée, hypotension, péricardite, œdème périphérique, maladie sérique, tachycardie et aggravation d'un lupus érythémateux disséminé ont été signalées.

Peau et annexes

Des éruptions maculopapuleuses et érythémateuses, des réactions phototoxiques, une photoonycholyse, de l'érythème polymorphe, un syndrome de Stevens-Johnson et une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ont également été signalés (208). Des cas peu fréquents de dermatite exfoliatrice ont été rapportés.

Appareil locomoteur

Arthralgie et myalgie.

Système nerveux central

Céphalées, bombement des fontanelles chez les nouveau-nés et hypertension intracrânienne bénigne chez l'adulte. Des symptômes liés à l'hypertension intracrânienne bénigne ont été rapportés, notamment la vision trouble, le scotome et la diplopie. Des cas de perte de vision permanente ont aussi été signalés.

Foie et voies biliaires

On a rapporté des cas d'hépatotoxicité (y compris d'insuffisance hépatique, d'hépatite auto-immune et de cholestase). Comme pour les autres tétracyclines, on a signalé des cas d'hépatite et d'élévation des concentrations d'ASAT ou d'ALAT; l'importance de telles réactions reste inconnue.

Système sanguin

Anémie hémolytique, thrombopénie, neutropénie, éosinophilie et leucopénie.

Audition et appareil vestibulaire

Acouphènes.

Examens (analyses de la fonction rénale)

On a rapporté des cas d'élévation de l'azote uréique sanguin (apparemment fonction de la dose).

Appareil génito-urinaire

Candidose vaginale

Autres

On a signalé une coloration brune ou noire de la thyroïde visible au microscope à la suite de l'administration de longue durée de tétracyclines. Aucune anomalie de la fonction thyroïdienne n'a été rapportée à ce jour (209).

Symptômes et traitement du surdosage

Nous n'avons aucun renseignement précis sur les symptômes ni sur le traitement du surdosage avec la doxycycline. En cas de surdosage, il faut interrompre l'administration du médicament. Ainsi, le traitement devrait être symptomatique. On peut envisager un lavage d'estomac en cas de surdosage avec la forme orale du médicament. La dialyse ne modifie pas la demi-vie sérique du médicament; par conséquent, cette intervention n'est pas utile pour traiter un surdosage.

6.5.2. Clindamycine

6.5.2.1. Relation structure-activité de la clindamycine

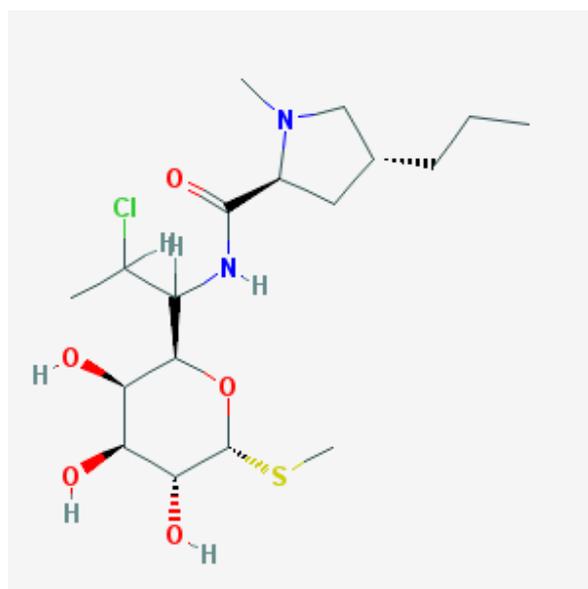


Figure 16 : Structure chimique de la clindamycine

Elle est connue aussi sous le nom de Chlolinocin, de Dalacin C, Clinimycin, Zindaclin. Sa masse moléculaire est de 424,98g avec sa formule moléculaire $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$.

La clindamycine est un médicament antibactérien qui est une analogue semi-synthétique de la lincomycine. Elle est le dérivé 7-chloro-7-déoxy-, de la lincomycine, constitué d'un acide hydrique alkylé en position 4 et substitué via une fonction amide par un groupement 6-amino-thio-octopyranoside. Elle est inhibitrice de la synthèse protéique qui se lie à la sous-unité 50s des ribosomes et inhibe l'étape de transpeptidation des

chaînes en croissance. En raison de leur site de fixation commun sur les ribosomes, les lincosamides sont des antagonistes des macrolides et des phénicolés.

6.5.2.2. Indication de la clindamycine

La clindamycine, plus active sur les bactéries anaérobies, est préférée pour traiter les abcès, où le potentiel d'oxydoréduction bas est favorable à la prolifération de tels germes. Il faudra cependant lui associer un antibiotique actif sur les Gram (-) si l'on redoute la présence de ce type de germe. La clindamycine peut aussi être utilisée comme alternative aux β -lactames chez les patients allergiques. Il convient cependant d'être prudent dans l'usage de la clindamycine car le taux de résistance (résistance plasmidique de type MLSB) est en nette augmentation chez les bactéries anaérobies depuis une quinzaine d'année en particulier chez l'espèce *Bacteroides fragilis* et chez les *Clostridium*.

En association avec la quinine, la clindamycine est indiquée dans le traitement du paludisme au premier trimestre de grossesse chez la femme enceinte en Afrique, Amérique, Méditerranée orientale, Europe, Asie du Sud-est et Pacifique occidental.

6.5.2.3. Contre-indications de la clindamycine

- Allergies à la lincomycine, à la clindamycine ou à l'un des excipients,
- Ne pas l'administrer aux colitiques,
- Déconseillée chez la femme allaitant.

6.5.2.4. Effets indésirables et toxicité de la clindamycine

Le principal effet toxique de la clindamycine est la propension à induire une diarrhée sévère, parfois mortelle, chez l'homme et les herbivores. D'autres effets toxiques incluent un blocage neuromusculaire avec paralysie post-anesthésique, une dépression cardiaque après injection IV trop rapide, des allergies et une dégénérescence hépatique modérée. La colite pseudomembraneuse peut être traitée par le métronidazole ou la vancomycine. Les lincosamides peuvent causer une diarrhée en déséquilibrant la flore intestinale par leur activité anti-anaérobie. Ce déséquilibre peut permettre la prolifération de *Clostridium difficile* dont les toxines entraînent le développement d'une colite pseudomembraneuse.

La clindamycine peut augmenter le risque du blocage neuromusculaire lorsqu'elle est injectée simultanément avec un aminoglycoside, de la polymyxine ou de la colistine.

Une étude comparative sur l'efficacité de l'association chloroquine+clindamycine vs chloroquine chez 132 participants pendant 3 à 5 jours, n'a rapporté aucun effet adverse dans le groupe de la chloroquine+clindamycine par rapport au groupe de la chloroquine sans clindamycine (210).

Les antibiotiques sont des bons partenaires dans les associations avec d'autres antipaludiques. La doxycycline ayant déjà fait ses preuves associée à la quinine n'est pas une garantie pour ne plus continuer à faire des études quant à sa sécurité chez les enfants et la femme enceinte. L'azithromycine un bon candidat, est en phase d'évaluation dans certaines régions du monde. De même avec la clindamycine, elle démontre une bonne tolérance lorsqu'elle est associée à la quinine. Comme il n'est jamais suffisant en science, la nécessité de plus d'études approfondies devrait être une préoccupation noble de la part du professionnel de la santé.

La forme injectable de ce produit contient de l'alcool benzylique (9 mg/ml). On a signalé que l'alcool benzylique peut être associé chez les prématurés à un "gasping syndrome" fatal (trouble respiratoire caractérisé par un halètement permanent à la recherche de la respiration).

La clindamycine doit être prescrite avec prudence chez les sujets qui ont déjà souffert de maladies gastro-intestinales, en particulier de colite. Il est conseillé d'être particulièrement attentif à toute diarrhée pendant 2 à 3 semaines après le traitement.

Compte tenu du fait que la clindamycine ne diffuse pas de manière adéquate dans le liquide céphalo-rachidien, ce médicament ne peut être utilisé pour le traitement de la méningite. On a démontré *in-vitro* un antagonisme entre la clindamycine et l'érythromycine. Comme ce phénomène peut avoir une signification clinique, ces médicaments ne peuvent être utilisés simultanément.

Lors de traitements prolongés, il convient de contrôler la fonction hépatique et rénale.

Le phosphate de clindamycine ne peut jamais être injecté non dilué sous forme de bolus I.V.; il doit être perfusé sur une période d'au moins 10 à 60 minutes. Il s'est avéré que la clindamycine possède des propriétés bloquantes neuromusculaires qui peuvent renforcer l'activité d'autres bloquants neuromusculaires. Chez les patients traités par ce type de médicaments, il convient donc d'utiliser la clindamycine avec prudence.

Le phosphate de clindamycine doit être administré avec précaution aux patients hypersensibles. Chez les patients atteints de troubles rénaux et/ou hépatiques graves, associés à des anomalies métaboliques sévères, la clindamycine doit être utilisée avec prudence; lorsque des doses élevées sont nécessaires, il convient de déterminer les taux sériques de clindamycine

Incompatibilités:

Les médicaments suivants présentent une incompatibilité physique avec le phosphate de clindamycine: ampicilline, phénytoïne sodique, barbituriques, aminophylline, gluconates calciques et sulfate de magnésium.

Compatibilités:

Les solutions de phosphate de clindamycine dans du dextrose à 5 % dans l'eau et dans des solutions de chlorure de sodium, auxquelles on ajoute l'un des antibiotiques

suivants à la concentration habituelle, restent stables pendant au moins 24 heures: sulfate d'amikacine, aztréonam, naphate de céfamandole, céfazoline sodique, céfotaxime sodique, céfoxitine sodique, ceftazidime sodique, ceftizoxime sodique, sulfate de gentamicine, sulfate de nétilmicine, pipéracilline et tobramycine. La compatibilité et la stabilité de ces mélanges peuvent varier en fonction de la concentration et d'autres conditions.

Grossesse et lactation:

La sécurité d'emploi du produit pendant la grossesse n'a pas été démontrée. On a démontré la présence de clindamycine dans le lait maternel, à des concentrations de 0,7 à 3,8 µg/ml. La clindamycine traverse le placenta.

Interactions:

On a démontré l'existence d'un antagonisme entre la clindamycine, l'érythromycine et les macrolides chimiquement apparentés. Il s'est avéré que la clindamycine possède des propriétés bloquantes neuromusculaires qui peuvent renforcer l'activité d'autres bloquants neuromusculaires. Chez les patients traités par ce type de médicaments, il convient donc d'utiliser la clindamycine avec prudence.

Surdosage:

La toxicité de la clindamycine n'est pas liée à la dose. En cas de surdosage, il n'y a pas de symptômes spécifiques. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ne sont pas efficaces pour éliminer la clindamycine du sérum.

Reproduction et lactation

Dans les années 1970, la clindamycine a émergée comme une alternative à la tétracycline et à la doxycycline pour être utilisée en combinaison avec un antipaludique à action rapide et est maintenant recommandée pour la thérapie antipalustre dans la plupart des pays occidentaux. En outre, la clindamycine est bien tolérée au cours de la grossesse et doit toujours être associée au traitement du paludisme associé à la grossesse où les infections bactériennes sont très courantes (199, 201). Ainsi, l'utilisation des antibiotiques dans la combinaison thérapeutique antipalustre fournit une opportunité unique de « tuer deux oiseaux avec une seule balle ».

6.5.3. Toxicité des antibiotiques au cours de la grossesse

Les antibiotiques (tétracycline et doxycycline) sont utilisés en combinaison avec la quinine ou l'artésunate dans les régions de multirésistance médicamenteuse (211). Leur utilisation chez la femme enceinte est associée à des perturbations de la croissance osseuse du fœtus (212) et à une coloration irréversible des dents quand ils sont donnés à la femme enceinte au 1^{er} trimestre et dans l'enfance (213). La cataracte congénitale a été aussi rapportée (214). En outre, l'hépatotoxicité de la tétracycline est

augmentée au cours de la grossesse (215) et une dégénération fatale des tissus gras hépatiques survenait quand des doses élevées étaient utilisées (216).

6.6. Associations d'antipaludiques

Définition : les associations médicamenteuses ont pour but d'obtenir une synergie d'action en raison de cibles différentes ou de cinétiques complémentaires, afin de permettre une réduction de la posologie de certains médicaments pour en limiter les effets secondaires

Principe : la probabilité d'apparition simultanée d'une résistance à deux agents chimiothérapeutiques dont les mécanismes d'action sont différents est extrêmement faible. Comme dans la prise en charge des affections bactériennes, l'association de plusieurs molécules antipaludiques vise à améliorer l'efficacité du traitement, dans certains cas par synergie potentialisatrice, en rendant de toute façon hautement improbable l'émergence de résistance. Idéalement, le régime thérapeutique doit être sûr et **bien toléré** (pas d'effets secondaires sérieux, ni d'évènements fatals adverses), **stable** (pas de problème de stockage en terme d'humidité et de température), **efficace** (taux de guérison au moins égal à 75-90%), pouvant être administré par **voie orale, rectale ou parentérale** (régime utilisable en toute circonstance), **disponible en monodose** (pour minimiser l'inobservance du traitement, possibilité d'administration par des illettrés à domicile, ou à défaut un régime simple court ≤ 3 jours), **efficace contre tous les stades de développement du parasite** (l'effet gamétocytocide pourrait réduire la transmission si le médicament est utilisé à large spectre), **non susceptible d'induire la résistance** (le médicament doit en tout cas minimiser le développement ou le taux d'acquisition de la résistance par les parasites) et **accessible à tous** (coût et disponibilité géographique).

Les principes actifs contenus dans le régime doivent avoir une demi-vie d'élimination pareille et ne présenter aucune autre interaction pharmacocinétique négative significative sur le plan clinique (parce que les parasites exposés à des concentrations décroissantes d'un des principes actifs en combinaison sont plus susceptibles d'être transmis si la sélection pour la résistance à ce principe actif prenait place). Ils doivent avoir un **mode d'action indépendant** (réduire la chance de survenue de résistance), **agir synergistiquement *in-vivo*** (augmente l'efficacité d'une seule goutte), et être produits sous forme de **combinaison de doses fixes dans une seule formulation** (éviter le risque qu'une seule part du médicament associé à été pris). Lorsqu'ils sont combinés, le potentiel d'être nocif, causé en combinant les effets secondaires de plus d'un principe actif ou en générant de nouveaux effets secondaires à travers une interaction médicamenteuse imprévisible ils doivent être pesés contre le bénéfice potentiel de la combinaison.

Avantages

Pas d'interactions indésirables avec les autres antipaludéens sur le métabolisme ;

Réduction plus rapide de la parasitémie ;

Réduction du taux de recrudescence de *Plasmodium falciparum* ;

Préservation du nouvel arsenal thérapeutique de l'apparition de résistances consécutives au contact entre les souches parasites et les dérivés de l'artémisinine en monothérapie.

Le paludisme est une protozoose eucaryotique des globules rouges. Il peut atteindre des fardeaux jusqu'à 10^{13} dans le sang de l'hôte humain, bien que plusieurs infections symptomatiques soient causées entre 10^7 et 10^{12} parasites (217). Si deux médicaments sont utilisés avec différents modes d'action, et dès lors, avec différents mécanismes de résistance, alors la probabilité qu'un parasite développe la résistance à la fois aux deux médicaments pendant un même cycle de division cellulaire est le produit de leurs probabilités individuelles (218, 219). Ceci est particulièrement relevant au paludisme parce qu'à n'importe quel moment, il y a seulement environ 10^{17} parasites dans le monde entier (220, 221). La plupart des mécanismes de chimiorésistance sont la conséquence de mutations génétiques. Le taux de mutations pour les eucaryotes est de l'ordre de 1 sur 10^6 divisions mais les parasites résistants mutants viables sont sélectionnés à des fréquences beaucoup plus faibles. La duplication des gènes survient plus volontiers que les mutations à travers le génome parasite et peut aussi contribuer à la chimiorésistance.

L'objectif d'utiliser un régime de traitement sur 3 jours est de couvrir deux cycles asexuels des stades parasites, avec les deux antipaludiques à des concentrations efficaces pour tuer tous les parasites. En plus, l'antipaludique partenaire doit assurer que les parasites ne sont pas exposés aux dérivés de l'artémisinine en monothérapie, laquelle augmente le risque d'émergence de résistance (222, 223). Malheureusement, il existe déjà des parasites présentant une susceptibilité diminuée aux dérivés de l'artémisinine au Cambodge (224, 225). Pour le biologiste, ce scénario est familier ; le développement de la résistance des pathogènes à n'importe quel médicament est inévitable. La question n'est pas si, mais quand et où la résistance du pathogène va apparaître.

Inconvénients

Effectuer un bilan des traitements antérieurs, afin de prévenir les interactions indésirables, et donc prévenir les échecs thérapeutiques (antagonisme/agonisme).

En prophylaxie:

- L'association chloroquine-proguanil (Savarine® : 100 mg/200mg par comprimé, respectivement) est recommandée chez l'adulte dans les

zones de chloroquinorésistance modérée. Elle est efficace et bien tolérée chez les femmes enceintes (226).

- L'association pyriméthamine-dapsone (Maloprim[®]) a été largement utilisée en prophylaxie chez les enfants. Elle a été bien tolérée avec des effets variables à long terme (227).
- D'autres associations jouent un rôle plus discret dans l'arsenal prophylactique ou sont en phase d'essai clinique dans différentes zones d'endémie palustre.

En curatif, les associations font surtout appel aux antifoliques et antifoliniques.

- **La pyriméthamine-sulfadoxine (SP)**, une association à dose fixe et traitement à dose unique (Fansidar[®] : 25 mg/ 500mg par comprimé) occupe une place importante dans les schémas thérapeutiques à cause de son coût très bas et de son efficacité en zone de chloroquinorésistance modérée. Elle a été utilisée pour remplacer la chloroquine comme médicament de première intention dans le traitement de l'accès palustre simple jusque récemment en 2004-2006 (228).

La pyriméthamine découverte au cours de la seconde guerre mondiale a une bonne biodisponibilité ; elle est absorbée dans les heures qui suivent son administration chez les enfants atteints de paludisme, et a une demi-vie d'élimination d'environ 80 heures. Cependant, des parasites résistants se développent rapidement en quelques semaines et pratiquement la moitié des personnes présente des parasites résistants au bout de deux années d'utilisation (229, 230).

Quand la Sulfadoxine est utilisée en monothérapie, la résistance se développe rapidement comme dans le cas de la pyriméthamine. La Sulfadoxine a une bonne biodisponibilité tout comme la pyriméthamine, et sa demi-vie d'élimination est de 120 heures chez les enfants atteints de paludisme (230).

Après la chloroquine, l'association pyriméthamine-sulfadoxine a été la plus utilisée dans le traitement du paludisme dans les années 1960 – 1980. Cependant, à cause de la résistance, elle est rarement utilisée en dehors de l'Afrique, où elle continue d'être utilisée soit dans le traitement de l'accès palustre simple ou dans le **traitement préventif intermittent chez les femmes enceintes (TPIg)**. Les données sur ce dernier point indiquent que deux doses curatives à but préventif ont un bénéfice substantiel chez les femmes enceintes non-infectées par le VIH en Afrique, mais des doses plus fréquentes semblent être nécessaires chez celles infectées par le VIH. En effet, le TPIg réduit le risque d'infection placentaire par 52% (RR = 0,48 [0,35-0,68]), le risque de petits poids à la naissance par 29% (RR = 0,71 [0,55-0,92]), et le risque d'anémie par 10% (RR = 0,90 [0,81-0,99] ; (231)). Cependant, l'implémentation du TPIg chez les

femmes enceintes a été sous optimale en partie à cause des réticences pour cause d'une toxicité potentielle de la SP pendant la grossesse et semble augmenter la production de gamétocytes au cours de la grossesse (232). Le TPIg avec la SP a été bien toléré en Afrique quand il est donné à raison de 2-4 doses thérapeutiques pendant la grossesse (49, 233, 234) Cependant, la SP ne doit pas être administrée en même temps que le cotrimoxazole, vu leurs mécanismes d'action redondants et leurs actions synergétiques à aggraver les réactions adverses secondaires.

La SP peut causer des érythèmes multiformes, le syndrome de Steven Johnson et la nécrose épidermique toxique. Ces effets sont observés surtout après une utilisation prolongée en prophylaxie (233). La SP a une toxicité partagée avec les autres sulfonamides. Il existe aussi une sensibilité croisée entre les sulfonamides et d'autres composés chimiques similaires (sulfonylurée, thiazides et acetazolamide). La SP peut provoquer chez certains sujets des douleurs gastro-intestinales (maux de ventre, nausées et diarrhées) et céphalées. La démangeaison est rapportée par environ 12% de patients en Afrique (43). Des cas d'hépatotoxicité, des réactions d'hypersensibilité, des réactions hématologiques ont été rapportées dans la littérature (233). **Il n'existe aucun antidote en cas d'overdose avec la SP.** Un lavage gastrique précoce et un traitement symptomatique sont recommandés en cas d'overdose. L'excrétion de la sulfadoxine peut être accélérée par l'alcalinisation des urines. La pyriméthamine et la sulfadoxine sont toutes deux excrétées dans le lait maternel. En absence de données suffisantes, la SP n'est pas recommandée chez la femme allaitante.

- La pharmacocinétique du trimétoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim[®]) ne permet pas son utilisation dans le traitement du paludisme.
- Le Fansimef[®] (association triple de Fansidar[®] et de méfloquine) n'a pas fait la preuve de sa supériorité lors d'une utilisation large en Asie : elle impose un sous dosage du composant ayant la plus lente élimination, la méfloquine, qui risque de faire émerger les résistances (235).
- Les associations utilisant qinghaosu et autres antipaludiques (artésunate-méfloquine ; artéméther-luméfántrine (co-artéméther, CoArtem[®], Riamet[®]), SP-artésunate, chloroquine-artésunate, amodiaquine-artésunate, etc.) commencent à être utilisées en Asie dans les zones de multi résistance et en Afrique pour le traitement du paludisme simple et compliqué. Elles sont diligemment recommandées par l'OMS.

6.7. Amino-8-quinoléines

Cette classe de produit est la seule réellement active sur les formes hépatiques (schizontes et hypnozoïtes) et les formes sexuées du parasite. Hélas, la seule molécule actuellement disponible (la primaquine) est trop toxique pour être utilisée à large échelle, surtout en Afrique où elle provoque des hémolyses chez les sujets déficitaires en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

6.7.1. Primaquine

La primaquine est utilisée pour un traitement radical (élimination complète) des deux espèces de *Plasmodium* présentant des formes latentes (*P. vivax* et *P. ovale*). En général, *P. vivax* des zones tropicales requiert un dosage élevé de primaquine (30 mg/kg/jour) que *P. vivax* des zones tempérées (15 mg/kg/jour). Le traitement standard est de 14 jours bien que souvent un traitement de 21 jours soit nécessaire. Le schéma de 5 jours est insuffisant.

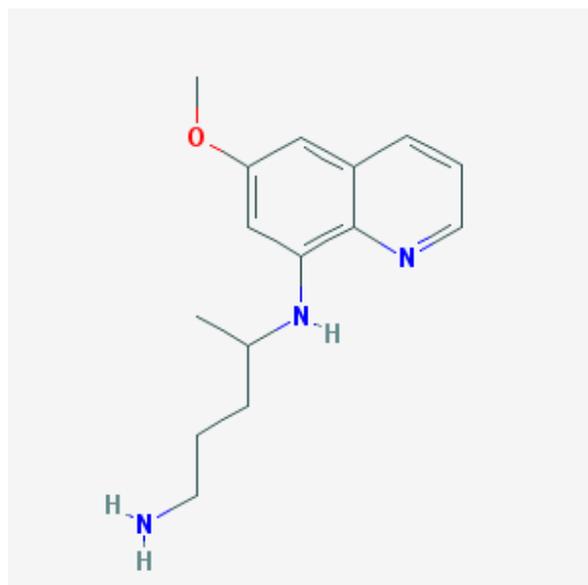


Figure 17: Structure chimique de la primaquine

La primaquine est commercialisée sous les noms de Neo-Quipenyl, Primachin, Primaquin, Primaquinum, Primaquina

Son nom chimique est le 8-(4-Amino-1-méthylbutylamino)-6-méthoxyquinoline. Sa formule moléculaire est C₁₅H₂₁N₃O et sa masse moléculaire est de 259,35g.

Un amino-8-quinoléine qui est donnée par voie orale pour produire un traitement radical et prévenir les rechutes de paludisme à *P. vivax* et à *P. ovale* après un traitement avec un schizontocide sanguin. Elle a également été utilisée pour prévenir la transmission du paludisme à *P. falciparum* par ceux qui retournent dans les zones où il ya un risque pour la réintroduction du paludisme.

La primaquine est en général bien tolérée après utilisation pour le traitement radical, l'éradication des gamétocytes et en prophylaxie quotidienne (30 mg base, dose quotidienne chez l'adulte, à administrer après un repas copieux). Les effets indésirables comprennent des anémies et des troubles gastro-intestinaux.

Indication

Est une amino 8 quinoléine, utilisée depuis le début des années 1950, qui n'est aujourd'hui disponible en France et dans les départements et collectivités d'outre-mer que par une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative dont la demande doit être formulée auprès de l'Afssaps ;

Est active sur les schizontes hépatiques primaires, les hypnozoïtes (*P. vivax*, *P. ovale*), les gamétocytes et potentiellement sur les schizontes érythrocytaires, avec une bonne biodisponibilité, et une demi-vie plasmatique courte de 4 à 9 heures ;

Est le seul médicament à la fois schizontocide hépatique et hypnozoïtocide (avec la tafenoquine, qui elle, n'est pas commercialisée) ;

Est actuellement indiquée dans le traitement radical du paludisme à *P. vivax* ou à *P. ovale*, en complément d'un traitement schizontocide érythrocytaire (par chloroquine ou autre), lors d'accès de reviviscence (il y a 5 à 80 % de rechute après un premier accès avec des souches tropicales d'Asie) et permet l'éradication des gamétocytes

Contre-indication

Est contre-indiquée en cas de déficit en G-6-PD, déficit en NADH méthémoglobine réductase, et, en cas de grossesse, peut entraîner une méthémoglobinémie (modérée en l'absence de déficit en réductase, sans retentissement clinique habituellement), une potentialisation d'une méthémoglobinémie par la dapsoné, et peut présenter des effets indésirables de type gastro-intestinal (épigastralgies, nausées modérées, atténuées par une prise au repas), une hémolyse chez les déficients en G-6-PD (d'intensité variable selon les variants : grave chez le

Méditerranéen B- ou A-, moins chez l'Africain A-, mais assez imprévisible car il existe près de 200 variants de déficit en G6PD),

Est caractérisée par une efficacité antirechute qui est fonction de l'observance mais aussi de la dose : à 15 mg/j pendant 14 jours (posologie traditionnelle) on notait de 20 à 80 % de rechutes avec la souche Chesson de Nouvelle-Guinée (236); à 30 mg/j pendant 14 jours on notait de 0 à 3 % de rechute avec la même souche (0,5 mg/kg/j, sans dépasser 30 mg/j), avec augmentation du nombre d'échec à 15 mg/j en Asie au cours des années, et extension géographique des échecs en Somalie, au Kenya, au Brésil, en Colombie, au Guyana, au Guatemala (237).

La toxicité gastro-intestinale est dose dépendante et semble être meilleure après la prise de la primaquine après le repas. Des douleurs abdominales ou crampes sont régulièrement rapportées après la prise à jeun. Des perturbations de compte des leucocytes (augmentation ou diminution) ont été décrites dans la littérature. La primaquine est un oxydant et convertie l'hémoglobine (Hb) en méthémoglobine (metHb), une action dose dépendante. La cyanose est rarement retrouvée, souvent

avec des doses élevées (quand la metHb concentration dépasse 15-20 g/l). L'arrêt du traitement entraîne un retour à la normale en quelques jours (238).

La metHb est généralement peu prononcée chez les déficients en G6PD parce les érythrocytes âgés, qui sont sujets à développer la metHb, sont habituellement hémolysés. L'hémolyse aiguë est un phénomène bien connu chez les déficients en G6PD. Les deux formes communes de déficit en G6PD sont G6PD A⁻ (Afrique) et la forme méditerranéenne. Cette dernière a une activité enzymatique plus élevée (10-60%) comparée à la forme africaine (~ 12%). La sévérité est associée au degré du déficit en G6PD et la dose de primaquine, pourrait aussi être exacerbée par des infections concomitantes, des maladies hépatiques (réduction du métabolisme de la primaquine), maladies rénales (retard de l'excrétion de la primaquine), ainsi que la co-administration d'autres médicaments à potentiel hémolytique (sulfonamides).

La primaquine est contre-indiquée chez la femme enceinte à cause de la possibilité d'induire une hémolyse et une méthémoglobinémie chez le fœtus (239). Il n'existe pas de données sur le passage de la primaquine dans le lait maternel. La primaquine est également contre-indiquée en cas de déficit en G6PD, pendant la grossesse et chez les nouveau-nés. Parce que la primaquine peut induire une leucopénie, l'attention est nécessaire pour son utilisation chez les patients ayant des affections systémiques qui sont associées à la neutropénie (arthrite rhumatoïdes, lupus érythromateuse systémique).

Le diagnostic et la gestion du déficit en déshydrogénase glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) est un aspect crucial dans la phase actuelle de lutte contre le paludisme et d'élimination, ce qui nécessitera l'utilisation plus large des amino-8-quinoléines à la fois pour réduire la transmission de *P. falciparum* et réaliser le traitement radical de *P. vivax*. Les amino-8-quinoléines, comme la primaquine peuvent provoquer une hémolyse sévère chez les personnes présentant un déficit en G6PD, créant potentiellement une morbidité importante et de saper la confiance dans la prescription des amino-8-quinoléine. D'autre part, pécher par excès de sécurité et en excluant d'un traitement avec les 8-quinoléines un grand nombre de personnes présentant un déficit en G6PD non confirmée, diminuant ainsi l'impact de ces médicaments.

Cette classe de produit est la seule réellement active sur les formes hépatiques (schizontes et hypnozoïtes) et les formes sexuées du parasite. Hélas, la seule molécule actuellement disponible (la primaquine) est trop toxique pour être utilisée à large échelle, surtout en Afrique où elle provoque des hémolyses chez les sujets déficitaires en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). La primaquine est utilisée pour un traitement radical (élimination complète) des deux espèces de *Plasmodium* présentant des formes latentes (*P. vivax* et *P. ovale*). En général, *P. vivax* des zones tropicales

requiert un dosage élevé de primaquine (30 mg/kg/jour) que *P. vivax* des zones tempérées (15 mg/kg/jour). Le traitement standard est de 14 jours bien que souvent un traitement de 21 jours soit nécessaire. Le schéma de 5 jours est insuffisant.

La primaquine est en général bien tolérée après utilisation pour le traitement radical, l'éradication des gamétocytes et en prophylaxie quotidienne (30 mg base, dose quotidienne chez l'adulte, à administrer après un repas copieux) (240). La toxicité gastro-intestinale est dose dépendante et semble être meilleure après la prise de la primaquine après le repas. Des douleurs abdominales ou crampes sont régulièrement rapportées après la prise à jeun. Des perturbations de compte des leucocytes (augmentation ou diminution) ont été décrites dans la littérature. La primaquine est un oxydant et convertie l'hémoglobine (Hb) en méthémoglobine (metHb), une action dose dépendante. La cyanose est rarement retrouvée, souvent avec des doses élevées (quand la metHb concentration dépasse 15-20 g/l). L'arrêt du traitement entraîne un retour à la normale en quelques jours.

La primaquine ne doit jamais être utilisée en même temps qu'un autre médicament susceptible de provoquer une hémolyse ou une insuffisance médullaire.

Surdosage

On peut observer des troubles digestifs, de l'asthénie, une méthémoglobinémie, une cyanose, une anémie hémolytique, un ictère et une insuffisance médullaire. **Le bleu de méthylène (le chlorure de methylthionium) est l'antidote spécifique de l'intoxication à la primaquine.**

La metHb est généralement peu prononcée chez les déficients en G6PD parce les érythrocytes âgés, qui sont sujets à développer la metHb, sont habituellement hémolysés. L'hémolyse aiguë est un phénomène bien connu chez les déficients en G6PD. Les deux formes communes de déficit en G6PD sont G6PD A⁻ (Afrique) et la forme méditerranéenne. Cette dernière a une activité enzymatique plus élevée (10-60%) comparée à la forme africaine (~ 12%). La sévérité est associée au degré du déficit en G6PD et la dose de primaquine, pourrait aussi être exacerbée par des infections concomitantes, des maladies hépatiques (réduction du métabolisme de la primaquine), maladies rénales (retard de l'excrétion de la primaquine), ainsi que la co-administration d'autres médicaments à potentiel hémolytique (sulfonamides).

La primaquine est contre-indiquée chez la femme enceinte à cause de la possibilité d'induire une hémolyse et une méthémoglobinémie chez le fœtus (239). Il n'existe pas de données sur le passage de la primaquine dans le lait maternel. La primaquine est également contre-indiquée en cas de déficit en G6PD, pendant la grossesse et chez les

nouveau-nés. Parce que la primaquine peut induire une leucopénie, l'attention est nécessaire pour son utilisation chez les patients ayant des affections systémiques qui sont associées à la neutropénie (arthrite rhumatoïdes, lupus érythromateuse systémique) (240, 241).

Un nouveau dérivé dans ce groupe, le **tafénoquine**, mieux toléré et plus efficace, est à l'étude (242).

6.7.2. Tafénoquine

Un nouveau dérivé dans ce groupe, la tafénoquine, mieux toléré et plus efficace, est à l'étude (242).

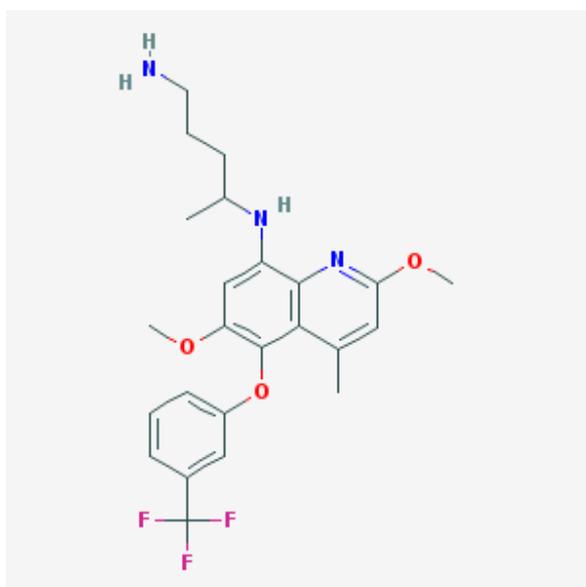


Figure 18: Structure de la tafénoquine

La tafénoquine est connue sous le nom de WR 238605, WR-238605.

C'est le N(4)-(2,6-Dimethoxy-4-méthyl-5-((3-trifluorométhyl) phénoxy)-8-quinolinyl)-1,4-pentanediamine, 106635-80-7. Sa formule moléculaire est C₂₄H₂₈F₃N₃O₃ avec un poids moléculaire de 463,49g.

La tafénoquine est un médicament expérimental prometteur pour le traitement du paludisme à *P. vivax* (reviviscent). Il s'agit d'une 8-aminoquinoline, de la même famille que la primaquine (traitement actuel de référence pour la prévention de la reviviscence schizogonique), avec une activité avérée contre les formes hépatiques latentes de *P. vivax* (hypnozoïtes) *in-vitro* et sur les patients. La primaquine, une 8-aminoquinoline, nécessite un traitement de 14 jours; la compliance est donc difficile à obtenir pour un traitement classique, et peut être associée à une anémie hémolytique chez les individus présentant une déficience héréditaire en glucose-6-phosphate déshydrogénase

(G6PD). La tafénoquine, également une 8-aminoquinoline, pourrait permettre une durée de traitement plus courte (monodose) – un élément important du point de vue de la compliance des patients.

La première étude clinique entreprise par MMV et GSK porte sur la tolérance lors du dosage croissant chez des sujets présentant un déficit hétérozygote à la G6PD, en vue de déterminer la dose maximale à ne pas dépasser. Cette étude a démarré en 2009 et n'est pas complétée encore (243, 244). L'efficacité et la tolérance du traitement du paludisme à *P. vivax* avec la tafénoquine sont également en cours d'évaluation dans le cadre d'une étude clinique de Phase IIb utilisant de la tafénoquine et de la chloroquine, présentées séparément (245). Cette étude, qui vient de démarrer au Pérou et en Thaïlande, se déroule en deux parties. Elle englobe également des sites et des patients d'autres pays d'Asie du sud-est et d'Amérique latine. Dans la première partie de l'étude, près de 320 patients seront recrutés afin d'identifier la dose adéquate de tafénoquine. La seconde partie permettra ensuite de déterminer la tolérance et l'efficacité de la dose sélectionnée sur un plus grand nombre de patients. L'équipe du projet est également en train d'évaluer les tests disponibles pour identifier les individus présentant un déficit enzymatique en G6PD qui pourraient être utilisés au point d'intervention avant le traitement avec une 8-aminoquinoline (243).

6.7.3. Toxicité des amino-8-quinoléines au cours de la grossesse

La primaquine et les autres amino-8-quinoléines ne sont pas recommandés au cours de la grossesse à cause du risque élevé d'hémolyse intravasculaire chez la mère et le fœtus. Ce risque est lié aux doses administrées et au degré de déficit en G6PD (162). L'estimation de l'activité de l'enzyme G6PD est l'évaluation la plus directe, accessible et fiable du phénotype et reste le gold standard pour le diagnostic de patients qui pourraient être endommagés par l'administration de la primaquine. Le génotypage semble une technique sans ambiguïté, mais son utilisation est limitée par le coût et la large gamme de génotypes G6PD connus. Un certain nombre de dosages de l'activité enzymatique permet de diagnostiquer un déficit en G6PD, mais ils nécessitent une chaîne du froid, de l'équipement spécialisé et des compétences de laboratoire. Ces tests ne sont pas pratiques pour la prestation de soins en Afrique où la plupart des patients atteints de paludisme vivent. L'amélioration du diagnostic du déficit en G6PD est nécessaire pour une utilisation plus large et plus sûre des amino-8-quinoléines afin de tuer les hypnozoïtes, tandis que de faibles doses de primaquine peuvent être utilisées en toute sécurité pour tuer les gamétocytes.

La primaquine et les autres amino-8-quinoléines ne sont pas recommandés au cours de la grossesse à cause du risque élevé d'hémolyse intravasculaire chez la mère et le fœtus. Ce risque est lié aux doses administrées et au degré de déficit en G6PD (238). Vue sa toxicité, la primaquine devrait être évité chez les enfants de moins de 1 ans.

6.8. Antipyrétiques et antalgiques

Ce sont des médicaments utilisés dans la lutte contre la douleur et/ou la fièvre accompagnant l'infection palustre. Il existe plusieurs sortes d'antalgiques qui sont dispensés en fonction du type de douleurs rencontrées. Ainsi, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a classé ceux-ci en trois paliers :

Palier I : Antalgiques périphériques (pour les douleurs légères à moyennes)

On peut les qualifier d'usuels car ils sont ceux que chaque foyer garde dans sa pharmacie. En effet, ils sont utilisés dans le traitement des douleurs légères à moyennes. Plusieurs familles de médicaments sont utilisées comme antalgiques périphériques, les AINS (Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens) en font partie. Les AINS sont utilisés soit en complément d'un traitement antalgique simple soit seul car ils ont une action anti-inflammatoire et anti pyrétique associées.

Palier II : Antalgiques centraux faibles (pour les douleurs moyennes à intenses)

Ces antalgiques opiacés faibles sont souvent associés à d'autres substances .Sur le marché nous trouvons rarement de la codéine ou du dextropropoxyphène pur, leur action est souvent couplée à celle d'un antalgique périphérique. Par exemple, on peut citer le Diantalvic[®] qui vient été retiré du marché en 2011.

Palier III : Antalgiques centraux forts (pour les douleurs très intenses voire rebelles)

Le Pavot est un produit datant de l'antiquité où il était utilisé pour ses vertus calmantes. De cette plante a été extrait l'opium qui est en fait la substance au pouvoir analgésique grâce à la morphine, son principal alcaloïde. D'autres substances aujourd'hui reproduisent les effets de la morphine, on les appelle les substances opioïdes. La morphine est un antalgique à effet central. Son effet est dû à son action d'activation dite agoniste des récepteurs opioïdes qui sont les récepteurs μ (mu), delta, kappa, qui se situent au niveau de la moelle épinière et au niveau supra-médullaire. Les antalgiques opioïdes sont classées selon leur action au niveau des récepteurs opioïdes, ainsi nous distinguons plusieurs classes :

Action agoniste : les agonistes purs comme la morphine vont directement sur les récepteurs opioïdes et reproduisent tous les effets de la morphine, en augmentant les doses on peut atteindre un effet maximal.

Action agoniste/antagoniste ou agoniste partiel : ils ont une efficacité limitée car ils ont un effet plafond même si l'on augmente les doses. Ils ne reproduisent pas tous les effets de la morphine et s'ils prennent la place d'un agoniste pur ils en réduisent l'effet.

Action antagoniste : (la Naloxone) Ils se fixent sur un des récepteurs opioïdes mais ne l'activent pas et empêchent les agonistes d'agir. **C'est donc l'antidote de la morphine en cas d'intoxication.**

Mais la morphine a en plus de ses effets antalgiques des propriétés pharmacologiques à l'origine le plus souvent d'effets indésirables à type de constipation, nausées, vomissements et par son action sur les récepteurs mus, elle peut entraîner une dépression respiratoire (bronchoconstriction) et un effet sédatif. Une autre action sur des récepteurs opioïdes sigma explique l'effet psychologique c'est-à-dire une perturbation de l'activité mentale, ce qui explique le détournement de certains médicaments par les toxicomanes. La morphine est peu modifiée dans l'organisme, elle est surtout excrétée dans l'urine en nature et sous forme conjuguée.

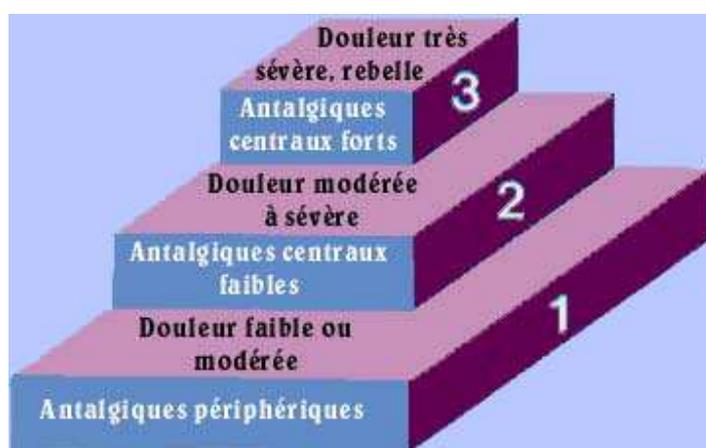


Figure 19: Palier des antalgiques

6.8.1. Effets indésirables et toxicité du Paracétamol

Le paracétamol est un produit dont la toxicité est prévisible. La dose thérapeutique, de 3 ou 4 grammes par jour chez l'adulte, ne doit pas être dépassée (246). A forte dose ce produit est responsable d'hépatite cytolitique, souvent associée à une insuffisance rénale aiguë. Le traitement consiste en l'administration intraveineuse ou orale de N-acétylcystéine en urgence. Le transfert en unité spécialisée est indispensable. Le paracétamol peut être transformé en métabolite toxique par le même cytochrome P450 que l'éthanol (avec lequel il entre alors en compétition). Ce cytochrome P450 est induit par la prise chronique d'alcool. De ce fait la toxicité du paracétamol est augmentée chez l'alcoolique chronique, tout particulièrement dans les jours qui suivent une forte réduction ou un arrêt de la consommation d'alcool (247, 248).

Le jeûne augmente également la toxicité du paracétamol par deux mécanismes: (a) la déplétion en glutathion hépatique (qui détoxifie normalement les métabolites toxiques du paracétamol), et (b) l'induction des voies produisant le métabolite toxique (249, 250). Le paracétamol semble être le traitement de choix de la douleur chez l'enfant (246).

Foie et médicaments

Mécanismes de toxicité du paracétamol

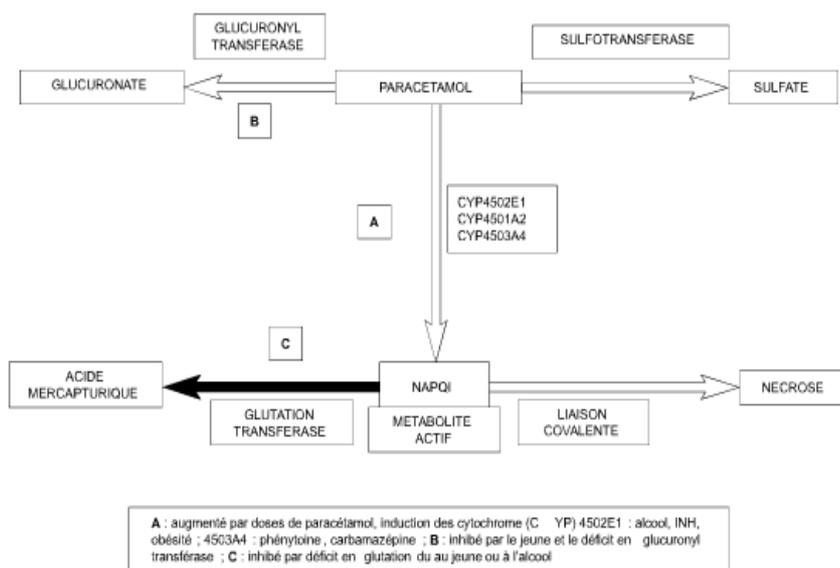


Figure 20 : Mécanisme de toxicité du paracétamol

Le profil d'effets indésirables du paracétamol est surtout constitué de :

- rares troubles hématologiques, tels que des neutropénies et des thrombopénies ;
- rares éruptions cutanées et autres réactions d'hypersensibilité ;
- hypotensions artérielles pour le paracétamol par voie intraveineuse ;
- possible potentialisation des anticoagulants (AVK).

La toxicité hépatique du paracétamol est augmentée chez certains patients, en cas d'affection hépatique, de consommation importante d'alcool, de malnutrition, de jeûne prolongé ou d'anorexie, de traitement par médicaments inducteurs enzymatiques, d'ingestions répétées de surdoses, même modérées, de paracétamol. Chez ces patients à risque accru de toxicité hépatique, mieux vaut éviter d'atteindre la dose maximale habituellement fixée à 4 g par jour chez les adultes.

La surdose de paracétamol entraîne une atteinte hépatique sévère et parfois une nécrose tubulaire rénale aiguë. Le surdosage en paracétamol arrive trop fréquemment car ce médicament est en vente libre et un des produits les plus utilisés dans l'automédication, or une personne non informée sur la dose journalière à prendre risque d'être confrontée dans les premières 24 heures aux signes suivants en cas d'excès:

- nausées, vomissements
- anorexie
- pâleur
- douleurs abdominales
- risque de cytolyse hépatique plus ou moins importante selon la quantité absorbée (risque augmenté >10 g)

L'antidote du surdosage en paracétamol est le Fluimucil® (mucolytique qui contient le principe actif acétylcystéine)

6.8.2. Profil d'effets indésirables des AINS

Le profil d'effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (ibuprofène, naproxène) est surtout constitué de :

- troubles digestifs fréquents : inconfort gastro-intestinal ; nausées et diarrhées en général bénignes ; ulcères, perforations, hémorragies digestives ; colites ;
- troubles neuropsychiques : céphalées, sensations vertigineuses, irritabilités, acouphènes, dépressions, insomnies, troubles visuels, confusions, hallucinations ; réactions d'hypersensibilité : fièvres, angioœdèmes, bronchospasmes et éruptions cutanées en particulier avec la floctafénine ;
- insuffisances rénales : les AINS diminuent la perfusion rénale chez les patients dont la perfusion glomérulaire est dépendante de l'effet vasodilatateur des prostaglandines, par exemple en cas d'insuffisance cardiaque ou de sténose des artères rénales. Les AINS aggravent les insuffisances rénales fonctionnelles, par exemple en cas de déshydratation ;
- rares néphropathies interstitielles et syndromes néphrotiques ;
- rétentions hydriques pouvant aggraver une insuffisance cardiaque, une hypertension artérielle ;
- thromboses artérielles et infarctus du myocarde : ce risque est avéré pour les coxibs (en particulier le rofécoxib, retiré du marché en 2004 pour cette raison) et le diclofénac ; le naproxène est associé à un risque plus faible que celui des coxibs mais un certain risque ne peut être exclu. Pour l'ibuprofène des données cliniques suggèrent que les fortes doses de 2 400 mg par jour sont associées à une

augmentation du risque thrombotique, mais les données épidémiologiques avec des doses modérées inférieures ou égales à 1 200 mg par jour sont rassurantes. Pour les autres AINS, les données sont insuffisantes et un risque ne peut pas être exclu ;

- fibrillations auriculaires ;
- saignements : l'effet antiagrégant plaquettaire est irréversible pour l'aspirine ;
- atteintes cutanées : éruptions, syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell, photosensibilisations notamment avec le kétoprofène en application cutanée ;
- rares atteintes hépatiques, pancréatites ;
- aggravations d'infections, surinfections de varicelles et de zona, fasciites nécrosantes, aggravation de certaines infections bactériennes et virales dont la grippe ;
- atteintes hématologiques : anémies, thrombopénies, neutropénies et agranulocytoses, éosinophilies ;
- rares méningites aseptiques ;
- cystites (non infectieuses) en particulier avec l'acide tiaprofénique ;
- diminutions de la fertilité, réversibles, chez les femmes, et fœtotoxicités ;
- syndromes de Reye sous aspirine ;
- hyperuricémies avec l'aspirine.

L'ibuprofène et le naproxène sont les AINS de premier choix compte tenu de leur profil d'effet indésirables notamment digestifs, cutanés et cardiaques. Le piroxicam est un AINS dont le profil d'effets indésirables est défavorable du fait notamment d'une fréquence élevée d'effets indésirables digestifs et cutanés. Le nimésulide expose à un risque d'hépatites graves injustifié.

L'administration d'un AINS à visée locale est suivie d'une certaine absorption avec une grande variabilité interindividuelle et selon les conditions au moment de l'application. Cela expose à des effets indésirables à distance de fréquence variable selon les patients et les situations.

En deuxième partie de grossesse, les AINS exposent le fœtus à un risque de fermeture du canal artériel, d'hypertension artérielle pulmonaire avec détresse cardiorespiratoire et d'insuffisance rénale. Les AINS semblent exposer à des fausses couches et des malformations (notamment cardiaques) en début de grossesse.

6.8.3. Profil d'effets indésirables des opioïdes

Le profil d'effets indésirables des opioïdes comporte principalement :

- troubles digestifs fréquents : nausées, vomissements, constipations ;

- troubles neuropsychiques fréquents : somnolences, confusions, sensations vertigineuses, troubles de l'humeur, hallucinations ;
- convulsions notamment avec le tramadol, et le dextropropoxyphène ;
- troubles mictionnels ;
- myosis ;
- transpirations ;
- baisses de la libido et troubles de l'érection ;
- bradycardies, tachycardies, palpitations, hypotensions orthostatiques ;
- hypothermies ;
- urticaires et prurits liés à un effet histaminolibérateur ;
- syndromes de sevrage, dépendances physiques et psychologiques dans certains cas ;
- augmentations de la pression intracrânienne ;
- allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme avec la méthadone et le dextropropoxyphène, et troubles du rythme ventriculaire ;
- hypoglycémies avec le dextropropoxyphène, le tramadol ;
- bradycardies et troubles de la conduction avec le dextropropoxyphène.

Les symptômes de surdose sont une dépression respiratoire et une hypotension, des convulsions, un coma, une rhabdomyolyse, un œdème pulmonaire, des troubles cardiaques avec certains opioïdes, notamment la méthadone et le dextropropoxyphène. Le dextropropoxyphène a été retiré du marché de l'Union européenne en 2011.

6.9. Traitement du paludisme au cours de la grossesse

L'utilisation des antipaludiques au cours de la grossesse, situation relativement commune au Mali, est souvent source d'inquiétude pour la future mère, voire pour le professionnel de santé consulté. La surestimation du risque tératogène peut parfois conduire à un arrêt brutal du traitement maternel ou à une interruption de grossesse injustifiée. L'évaluation du risque médicamenteux chez la femme enceinte apparaît donc indispensable pour éviter des décisions hâtives et excessives. Elle vise par ailleurs à limiter le recours aux médicaments dont le rapport bénéfice-risque est jugé trop faible pour le couple mère-enfant. Sur le terrain, le professionnel de santé peut être amené à conseiller une femme enceinte ou à communiquer sur le risque médicamenteux pendant la grossesse. Pour mener à bien sa mission, non aisée, de prévention du risque médicamenteux au cours de la grossesse, il doit s'appuyer sur des connaissances solides.

La pharmacocinétique des antipaludiques est altérée au cours de la grossesse. Ceci est la conséquence de multiples facteurs : l'expansion du volume de distribution, l'augmentation de la clairance, les changements dans l'adhésion aux protéines, la distribution des lipides et l'absorption des médicaments aussi bien que l'influence des

changements hormonaux sur le métabolisme médicamenteux (10). Ces changements peuvent entraîner de faibles concentrations conduisant à une efficacité réduite. En outre, il semble exister une hétérogénéité dans la pharmacocinétique de la SP au cours de la grossesse liée soit au site d'étude soit à la diversité ethnique de la population africaine (232, 251).

Les femmes enceintes infectées par le *Plasmodium*, qu'elles soient symptomatiques ou asymptomatiques, doivent être traitées avec des médicaments antipaludiques hautement efficaces et très sûres afin de réduire les effets adverses à la fois pour la mère et pour le fœtus (252-254). Le Coartem[®] est une alternative très attractive parce qu'il est efficace, bien toléré et agit rapidement. Néanmoins, il existe peu de données sur l'utilisation des CTA au cours de la grossesse, notamment au 1^{er} trimestre de grossesse (173, 255, 256). Les premières données indiquaient que les dérivés de l'artémisinine étaient embryotoxiques et potentiellement tératogènes chez plusieurs espèces animales sans effet toxique maternel ni de troubles de fertilité. Les études récentes ont confirmés ces résultats.

Les dérivés de l'artémisinine ont démontré des effets embryotoxiques lors des études de toxicité dans la reproduction animale (257). Le mécanisme d'embryotoxicité semble survenir à travers la déplétion des érythroblastes embryonnaires, entraînant l'anémie sévère et le dommage cellulaire et la mort due à l'hypoxie (257). **La fenêtre la plus sensible pour l'embryotoxicité chez la femme est entre 4 à 10 semaines** (9). Vu les données actuelles, les CTA ne doivent pas être administrés au cours du premier trimestre de grossesse à moins qu'il n'existe aucune autre alternative. L'OMS recommande les CTA à partir du second trimestre de grossesse. Les données provenant de 1001 femmes enceintes et fœtus/nouveau-nés indiquent que l'incidence du décès périnatal, de l'avortement spontané, de la mortalité néonatale, de l'accouchement prématuré, de mort-nés ou de petit poids de naissance était similaire après l'exposition de la grossesse au Coartem[®] ou à la SP (258, 259). McGready et coll. ont démontré que les principaux facteurs de risque de fausse couche étaient l'infection palustre (asymptomatique ou symptomatique), le tabagisme et l'âge élevé maternel (260). Ces auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas de preuve de fausse couche élevée au premier trimestre de grossesse après exposition aux dérivés de l'artémisinine quand ils ont contrôlé l'infection palustre et la parasitémie chez 64 femmes enceintes exposées comparées aux femmes traitées avec la chloroquine (n = 354), ou la quinine (n = 355) ou les femmes qui n'avaient pas fait d'infection palustre associée à leurs grossesses (n = 16 668)(261).

La grossesse a été associée à une concentration réduite du Coartem[®] qui a un impact significatif sur l'issue du traitement parce que la concentration plasmatique de la luméfántrine après élimination de l'artéméthér est un important déterminant de la guérison (262-264). Une étude évaluant la pharmacocinétique du Coartem[®] chez la

femme enceinte palustre multi résistant à recrudescence démontrait que les femmes enceintes au second et au 3^e trimestre avaient des concentrations faibles d'artéméter, de dihydroartémisinine et de luméfantine et l'élimination de la luméfantine était plus rapide que ce qui avait été rapporté antérieurement chez les adultes non-enceintes (262, 265). Une autre étude qui comparait la monothérapie à l'artésunate au Coartem[®] pour le traitement du paludisme aux 2^e et 3^e trimestres démontrait que les 6 doses standard du Coartem[®] étaient bien tolérées et sûres mais l'efficacité était inférieure à la monothérapie sur 7 jours avec l'artésunate et n'était pas satisfaisante pour un déploiement général dans les régions géographiques. Les paramètres pharmacocinétiques mesurés dans cette étude démontraient de faibles concentrations au stade tardif de la grossesse expliquant l'issue défavorable du traitement (265). Il y a une nécessité de mener d'autres études afin de déterminer le régime des doses optimales et efficaces du Coartem[®] au cours de la grossesse.

La sécurité et la tolérance du Coartem[®] ont été évaluées lors des essais cliniques en Afrique et en Asie. La plupart des effets secondaires sont mineurs à modérés et affectent principalement les systèmes nerveux et gastro-intestinal. Cependant, la plupart de ces effets adverses sont typiquement des symptômes palustres ou des infections concomitantes (266, 267). Les effets secondaires sévères étaient très rares ou n'étaient pas liés au médicament (258, 268-270). Deux méta-analyses sur le Coartem[®] ont conclu que le Coartem[®] était bien toléré avec des effets secondaires mineurs ou modérés. L'ototoxicité associée au Coartem[®] a été rapporté récemment dans quelques études (271, 272). Cependant, celle-ci n'a pas été confirmée dans une étude évaluant la sensation d'écoute après traitement au Coartem[®] (268). La luméfantine possède une structure chimique semblable à celle de l'halofantrine qui est connue pour entraîner l'arythmie cardiaque. Toutefois, les études de sécurité n'ont pas démontré que la luméfantine est cardiotoxique ou prolonge l'espace QT (258, 273). D'autres études et la revue de 15 essais cliniques ont conclu que le Coartem[®] n'entraîne pas d'anomalies hématologiques bien que les essais précliniques suggéreraient que l'exposition répétée au Coartem[®] pourrait affecter la formule leucocytaire (117).

L'évaluation de la sûreté a été conduite pendant le traitement des épisodes uniques de paludisme. Les réserves sur la sûreté commencent à être plus importantes lorsque le Coartem[®] est administré de façon exagérée généralement à cause d'un surdiagnostic de paludisme et un sur-traitement antipalustre et quand les patients avaient des infections récurrentes nécessitant des traitements répétés. Le surdiagnostic du paludisme est plus fréquent dans les régions endémiques palustres (274). Il n'existe aucune ligne directrice standard sur l'évaluation de la sûreté du médicament et de sa tolérance lors des essais cliniques (275). L'établissement d'un tel système sur la pharmacovigilance dans les régions où le Coartem[®] est fréquemment prescrit est d'une très grande importance et plusieurs défis existent à ce niveau (276).

7. Pharmacogénétique des antipaludiques

Les efforts mondiaux coordonnés de prévention et de lutte contre le paludisme ont été un véritable tour de force pour la santé publique, mais le succès semble avoir atteint un plateau dans de nombreuses régions du monde. Bien que ce soit un problème à multiples facettes, les stratégies politiques ont largement ignoré les variations génétiques chez l'homme en tant que facteur influençant à la fois la sélection et le dosage des médicaments antipaludiques. Cela inclut des tentatives pour diminuer la toxicité, augmenter l'efficacité et réduire le développement de la résistance aux médicaments, réduisant ainsi les coûts des soins de santé. Nous passons en revue les obstacles potentiels au développement et à la mise en œuvre des politiques guidées par la pharmacogénétique à l'échelle nationale ou régionale pour le traitement du paludisme non compliqué à *falciparum*. La pharmacogénétique étudie l'implication du bagage génétique des personnes dans leur réponse à des médicaments donnés. Son objectif est de contribuer à l'individualisation du traitement médicamenteux, à savoir la sélection d'une substance et l'adaptation de sa posologie, par l'évaluation directe (génotypage) ou indirecte (phénotypage) de la constitution génétique du patient. Nous examinons également les connaissances actuelles sur certains médicaments qui composent les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine et les moyens d'accroître notre compréhension de la génétique de l'hôte, dans l'objectif d'orienter les décisions politiques de sélection des médicaments.

Sur les trois milliards de bases qui composent le génome humain, 99,9% sont identiques d'un individu à l'autre. Le pourcentage de variations ou polymorphismes restant est infime (0,1%), mais représentent cependant trois millions de nucléotides qui sont à la base des différences entre les individus. Parmi elles, on compte la sensibilité individuelle aux médicaments ou aux xénobiotiques, due en partie au polymorphisme génétique affectant les enzymes du métabolisme des xénobiotiques. La compréhension des mécanismes génétiques à l'origine des variations interindividuelles de l'activité s'est considérablement améliorée au cours des vingt dernières années. Paradoxalement, l'application de ces connaissances reste limitée et, en clinique, un génotypage prédictif n'est généralement pas réalisé en routine (277).

Les cytochromes P450 (CYP) sont un groupe d'iso-enzymes localisées pour l'essentiel dans le réticulum endoplasmique des cellules hépatiques. Ils catalysent l'oxydation ou la réduction de substances lipophiles endogènes (stéroïdes, acides gras, biliaires, prostaglandines) et exogènes (médicaments), les transformant en produits plus polaires (hydrophiles), facilitant ainsi leur élimination dans les urines. La superfamille des CYP est divisée, sur la base des homologies dans leurs séquences d'acides aminés, en familles et en sous-familles (278, 279). Le CYP2D6 représente une faible quantité des

CYP dans le foie (2%) mais joue un rôle clé dans l'élimination ou l'activation de nombreux médicaments parmi lesquels figurent les neuroleptiques, les antidépresseurs, les opiacés, et certains antiarythmiques (280). Il participe ainsi au métabolisme de 25% des médicaments couramment prescrits dont certains ont une marge thérapeutique étroite (278, 281, 282). Le polymorphisme du CYP2D6 représente l'un des exemples les mieux étudiés et les mieux compris des variations pharmacogénétiques dans le métabolisme des antipaludiques. Des études familiales montrent que ces réactions métaboliques oxydatives sont sous contrôle monogénique, et que le déficit oxydatif est hérité selon un trait autosomique récessif (283).

Le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) participe au métabolisme oxydatif de 25% des médicaments couramment prescrits (antidépresseurs, neuroleptiques, opiacés faibles, antiarythmiques et antipaludiques), et possède un polymorphisme génétique marqué (près de 80 allèles décrits) ainsi qu'une variabilité interethnique. Les métaboliseurs lents (5 à 10% de la population caucasienne à l'activité enzymatique absente) et à l'opposé les métaboliseurs ultrarapides (1-10% de la population caucasienne, activité enzymatique augmentée) peuvent être sujets à des effets indésirables plus marqués ou à une inefficacité thérapeutique, selon que le médicament doit être activé ou non pour être efficace. Les métaboliseurs intermédiaires (10-15%) ont une activité enzymatique déficiente comparée aux bons métaboliseurs (65-80%) (284-286). Le phénotypage et le génotypage, en permettant d'identifier les patients à risque, nous offrent des outils pour une prescription médicamenteuse individualisée plus efficace et plus sûre.

Les résultats obtenus au cours de ce travail de recherche ont permis la détection d'un grand nombre de mutations connues et de nouvelles mutations. Au total pour le CYP4A11, 10 mutations ont été identifiées et 5 allèles caractérisés, dont deux sont porteurs de mutations faux-sens. Pour le CYP4A22, 16 mutations ont été identifiées et 5 allèles porteurs de mutations faux-sens ont été caractérisés. Afin d'être complète, cette étude devrait être poursuivie par une analyse des différents loci de ces gènes. En effet, des délétions partielles ou totales, ainsi que des amplifications de gènes sont des anomalies qui affectent parfois la structure de certains gènes (287). De tels réarrangements de loci ont été par exemple décrit pour le CYP2A6 (288), le CYP2D6 (289) et la GSTM1 (289). La recherche de ces macrolésions pourrait être effectuée par Southern blot ou par PCR en temps réel (par exemple avec la technologie Taqman). Certaines mutations identifiées apparaissent particulièrement intéressantes et, de par leur nature et localisation, suggèrent l'existence d'un polymorphisme d'activité pour les enzymes CYP4A11 et CYP4A22. Il s'agit du polymorphisme (g.-845A>G) au niveau de la région promotrice du CYP4A11 localisé près du site de fixation d'un facteur de transcription PPAR/RXR. Ce polymorphisme g.-845A>G est associé au phénotype hypertendu chez une population japonaise et provoque une réduction in vitro d'environ 30% de la transcription du gène (290).

7.1. Aspects génétiques et variabilité ethnique

L'importance des transporteurs transmembranaires de substances pharmacologiquement actives est de mieux en mieux reconnue (291). On peut intégrer à ce groupe, les variations génétiques affectant la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques (albumine, orosomucoïde).

Mécanismes de protection : le polymorphisme de la G6PD affecte un processus protégeant les érythrocytes envers l'action de substances à haut potentiel oxydatif ; sa fréquence élevée dans les populations méridionales et africaines est expliquée par la relative résistance envers la malaria qu'elle conférerait aux porteurs. Dans cette classe figurent aussi les mutations du canal potassique HERG prédisposant à l'allongement du QT induit par des médicaments, les déficits en glutathion affectant la résistance des cellules envers les radicaux libres, les porphyries, etc.

Mécanismes immunitaires : enfin, la propension de certaines substances à déclencher des réactions allergiques apparaît influencée par la constitution génétique des individus, comme l'indique le cas des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir chez les porteurs de certains antigènes d'histocompatibilité.⁷ Des variants HLA ont aussi été associés aux agranulocytoses sous clozapine, aux éruptions cutanées sous sulfamidés et antiépileptiques et aux syndromes lupiques sous tétracyclines. Ils modulent aussi la survenue de nombreuses maladies auto-immunes idiopathiques.

Mécanismes immunitaires : enfin, la propension de certaines substances à déclencher des réactions allergiques apparaît influencée par la constitution génétique des individus, comme l'indique le cas des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir chez les porteurs de certains antigènes d'histocompatibilité (292). Des variants HLA ont aussi été associés aux agranulocytoses sous clozapine, aux éruptions cutanées sous sulfamidés et antiépileptiques et aux syndromes lupiques sous tétracyclines. Ils modulent aussi la survenue de nombreuses maladies auto-immunes idiopathiques.

Le gène du CYP2D6 est situé sur le bras long du chromosome 22 (22q13,1) (293). Des corrélations entre le phénotype et le génotype peuvent maintenant être réalisées, et près de 80 variants alléliques sont décrits au locus du CYP2D6 à ce jour (<http://www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp2d6.htm>). Les personnes peuvent être distinguées sur la base de leur activité enzymatique (phénotype) en quatre groupes :

- les métaboliseurs ultrarapides (*ultrarapid metabolizers*, UM) qui ont un métabolisme accéléré (1-10% des Caucasiens) ;
- les bons métaboliseurs, individus qui ont une activité enzymatique normale (*extensive metabolizers*, EM), représentant 65 à 80% des Caucasiens ;

- les métaboliseurs intermédiaires (*intermediate metabolizers*, IM) à l'activité enzymatique diminuée (10-15% des Caucasiens) ; et
- à l'autre extrême, les métaboliseurs lents (*poor metabolizer*, PM) avec une déficience enzymatique complète, représentant 5 à 10% des Caucasiens (280, 282).

Les métaboliseurs lents (PM) sont les individus homozygotes pour un allèle défectueux (au moins quinze variantes décrites) ou, plus rarement, ceux qui combinent deux allèles défectueux distincts. En Europe, 95% à 99% des PM peuvent être détectés par *screening* des principales mutations. Les métaboliseurs intermédiaires (IM) sont les individus porteurs d'un allèle entraînant une diminution de l'activité enzymatique. Les métaboliseurs ultrarapides (UM) sont généralement porteurs de gènes actifs dupliqués ou multidupliqués. Les duplications géniques n'expliquent cependant pas tous les phénotypes UM, de même les IM ne sont pas tous détectés par les mutations décrites à ce jour (280, 282, 294).

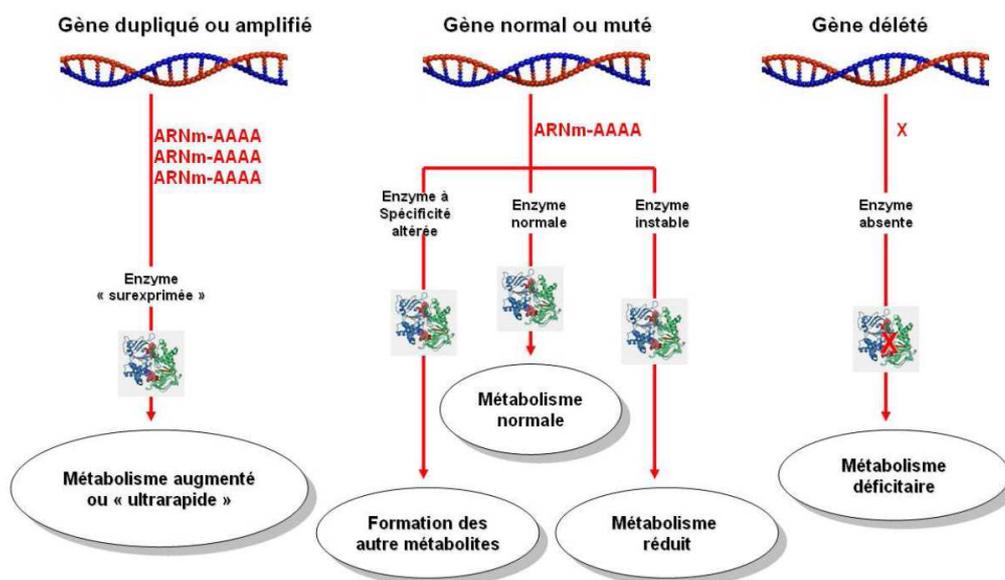


Figure 21 : Bases moléculaires de la variation d'expression en fonction du génotype des antipaludiques (295, 296).

Les allèles non fonctionnels d'un gène peuvent être le résultat de macrolésions, comme une délétion complète du gène, ou de microlésions, c'est-à-dire de mutations ponctuelles entraînant un décalage du cadre de lecture ou frameshift, un codon stop ou un défaut d'épissage. D'autres allèles, porteurs de mutations faux-sens, ont pour conséquence une diminution ou une modification de l'activité fonctionnelle par altération de la structure tridimensionnelle de la protéine et de son site actif ou par modification de

sa spécificité de substrat (297). Enfin, la présence de deux (ou plus de deux) copies du gène sur un même allèle est également possible ; elle génère un phénotype ultra-rapide. A titre d'exemple des allèles portant deux, trois, quatre, cinq, et même treize copies du CYP2D6 ont été rapportés (287).

Le polymorphisme génétique du CYP2D6 varie en fréquence parmi les groupes ethniques (296, 298) et s'explique par la distribution des principales variants alléliques (tableau 8, figure 20). Ainsi, à l'exception des Caucasiens, les individus métaboliseurs lents (PM) sont plutôt rares dans les autres populations ethniques. Ceci s'explique en partie par la fréquence d'une variante allélique du CYP2D6, le CYP2D6*4 (codant pour une enzyme inactive), présente chez 12 à 21% des Caucasiens, et quasi absente chez les Asiatiques et les Africains (1-2%). Les métaboliseurs intermédiaires sont quant à eux plus fréquemment retrouvés en Asie, jusqu'à 50% des Asiatiques (et seulement 1-2% des Caucasiens) étant porteurs du CYP2D6*10 (codant pour une enzyme instable). Enfin, les duplications géniques sont elles aussi soumises à une variabilité interethnique, leur fréquence est estimée à 20% en Arabie Saoudite et jusqu'à 29% en Ethiopie. En Europe, il existe un gradient Nord/Sud lorsque l'on examine la fréquence des duplications du CYP2D6 (299). 1-2% des Suédois, 3,6% des Allemands, 7-10% des Espagnols, 10% des Siciliens. En Suisse, on estime à 8% (7-10,4%) la prévalence des PM, et une récente étude suisse multicentrique chez des polytoxicomanes substitués a estimé celle des UM à 3,9% (1,5%-6,3%, IC 95% ; (300)). En Afrique où se côtoient près de 180 nationalités différentes, la prévalence exacte des différents phéno/génotypes est à l'heure actuelle inconnue.

Tableau 15: Fréquence des variations alléliques et origine ethnique (289, 294, 296, 301-310)

Variantes alléliques	Activité enzymatique	Caucasiens	Noirs	Est-Asiatiques	Éthiopiens	Aborigènes
	Mutation		Africains		Saoudiens	Australiens
CYP2D6*4	Enzyme inactive	12 – 21 %	1 – 6 %	1%	1 – 4 %	1,5%
	Epissage défectueux 1846 G>A					
CYP2D6*5	Pas d'enzyme	2 – 7 %	4 – 6 %	6 %	1 – 3 %	7,5%
	Délétion du gène entier					
CYP2D6*10	Enzyme instable	1 – 2 %	4 – 6 %	33 – 51 %	3 – 9 %	0,8 %
	Pro34Ser Ser486Thr					
CYP2D6*17	Diminution affinité substrat	0 %	17 - 34%	Inconnu	3 – 9 %	0,2 %
	Thr107Ile Arg296Cys, Ser486Thr					
CYP2D6*1Xn*2Xn	Activité enzymatique augmentée(Multi) duplications	1 – 10 %	1 – 3 %	0 – 2 %	11 – 29 %	0%

Il existe une large variabilité interindividuelle dans l'expression de CYP2B6 dont l'origine pourrait être attribuée à ces polymorphismes et qui serait responsable de différences dans la pharmacocinétique des antipaludiques substrats de ce cytochrome avec un risque de sous efficacité ou de toxicité. Par exemple, la Fréquence du polymorphisme du SNP (**rs3745274**) fréquence allélique est de 0,21 chez les occidentaux et 0,45 chez les patients d'origine Africaine (311). Les cytochromes P450 présentent une grande diversité allélique qui peut expliquer en partie la variabilité de la réponse aux traitements antipaludiques. En effet, par rapport à l'expression d'un cytochrome donné, une population étudiée va comprendre:

- des individus présentant un phénotype métaboliseur dit «lent»
- et des individus présentant un phénotype métaboliseur dit «rapide»

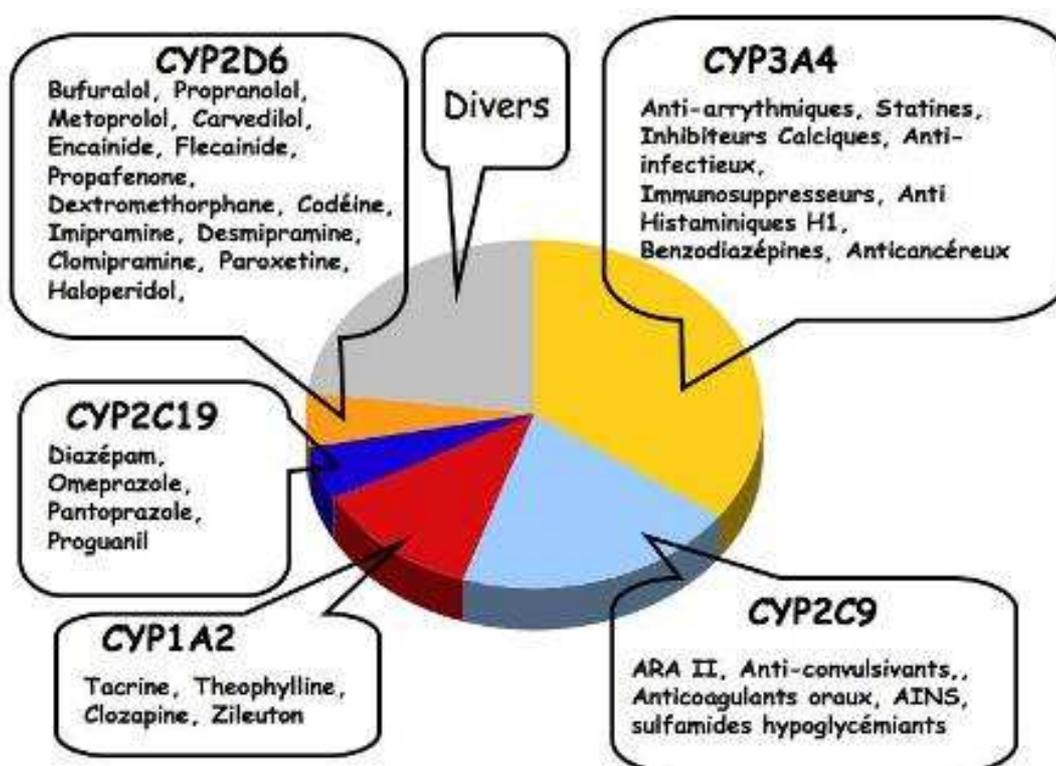


Figure 22 : Principaux cytochromes impliqués dans le métabolisme des médicaments

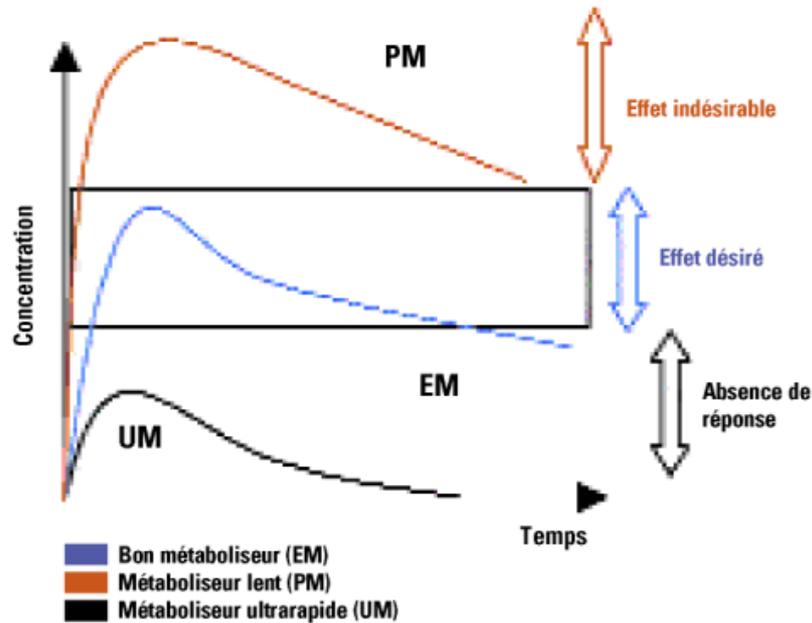


Figure 23 : Relation entre phénotype, concentration plasmatique et effet clinique (médicament dont la substance mère est active et le métabolite inactif (285))

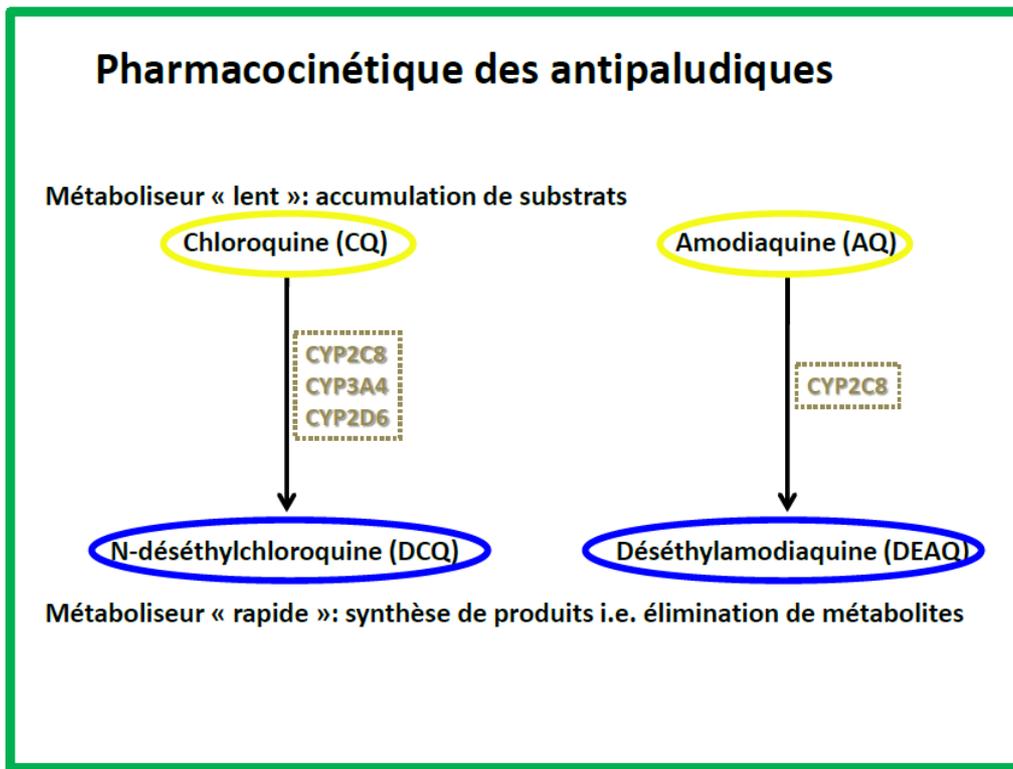


Figure 24 : Relation entre métabolisme et pharmacocinétique de la chloroquine et de l'amodiaquine

7.2. Pertinence clinique de la pharmacogénétique

Différents facteurs sont à considérer pour juger de l'importance clinique du polymorphisme (312). La substance mère et son métabolite sont-ils métabolisés par le CYP2D6 ? Sont-ils tous deux pharmacologiquement actifs ? Quelle est la contribution globale du CYP2D6 dans la clairance du médicament ? Quel est l'index thérapeutique du médicament ? La voie du CYP2D6 est-elle saturable ? Quelle est la contribution des autres voies d'élimination ?

Prenons l'exemple d'une molécule dont seule la substance mère est active. Les métaboliseurs ultrarapides ont une activité enzymatique augmentée et vont métaboliser les médicaments substrats du CYP2D6 plus rapidement ; les taux plasmatiques thérapeutiques n'étant pas atteints aux doses ordinaires, on peut dès lors s'attendre à une inefficacité thérapeutique. Les métaboliseurs lents quant à eux, vont métaboliser les substrats du CYP2D6 lentement, les taux plasmatiques vont être plus élevés, et les effets comme les effets indésirables possiblement accrus (figure 21).

A l'inverse, les pro-médicaments (*pro-drugs*) comme la codéine, qui doivent être activés par le CYP2D6 pour être efficaces, verront leur efficacité réduite à l'inverse des métaboliseurs ultrarapides qui subiront une augmentation des effets indésirables (294). L'importance en termes de coût pourrait ne pas être négligeable. Ainsi, une méta-analyse américaine a récemment estimé à 6,7% l'incidence des effets indésirables sérieux et à 100 000 le nombre de décès suite à un effet indésirable médicamenteux (300). Les coûts associés sont considérables (100 milliards de dollars). En Grande-Bretagne, jusqu'à 7% des hospitalisations sont liées à un effet indésirable médicamenteux, et jusqu'à 13% en Suède (313).

Quatre pourcent d'individus homozygotes allèles «métaboliseur lent» représentent une population non-négligeable pour laquelle un traitement à base d'AQ ne sera pas adapté car il présentera un risque d'effets indésirables. La toxicité de l'AQ par formation de quinonéimine très réactive (cytotoxique) et induisant une réponse immunitaire (283). Ainsi, la pharmacovigilance a été installée consécutif au lancement de la combinaison AQ-artésunate comme 1^{ère} ligne de thérapie antipaludique. Les fréquences élevées des allèles CYP2A64 et CYP2A69 qui contribuent au mauvais état du métabolisme peuvent avoir un impact sur le traitement des patients recevant des médicaments métabolisés par le CYP2A6 tels que l'artésunate parmi les Malaisiens (314). Une étude sur la clairance plasmatique de la DEAQ chez des patients exprimant différents allèles de CYP2C8 et recevant un traitement AQ seul ou AQ+As a démontré des variations dans la cinétique de la DEAQ en fonction du poids et du régime administré au patient mais n'a pas démontré de différences évidentes quant à l'efficacité de l'AQ entre les génotypes du CYP2C8 mais démontre une complexité des voies métaboliques (315).

7.3. Évaluation de la variabilité génétique des enzymes et des transporteurs métaboliques des médicaments antipaludiques

Le cytochrome P450 se retrouve principalement dans le foie humain, et a des fonctions importantes dans le métabolisme de nombreuses différentes classes de médicaments couramment utilisés. Ses polymorphismes génétiques donnent lieu à la fois importante variabilité interethnique dans le métabolisme et le risque d'échec du traitement ou de la toxicité des médicaments dose-dépendante (316). Parmi les 57 gènes CYP fonctionnels identifiés chez l'homme (317), CYP2C19 joue un rôle essentiel dans la biotransformation oxydative de plusieurs groupes importants de médicaments, y compris les médicaments antipaludiques (318). Les enzymes du métabolisme des médicaments antipaludiques comprennent le CYP2A6, le CYP2C8, le CYP3A5, l'UGT1A9, le CYP2D6 et l'UGT2B7 tandis que les transporteurs de médicaments comprennent ABCB1.

La variabilité ethnique est connue pour son association avec le métabolisme antipaludique, mais les données génétiques sont manquantes pour les populations africaines. Notre compréhension des facteurs de l'hôte qui contribuent à l'efficacité des antipaludiques ou à leurs effets indésirables en est encore à ses débuts. Les données pharmacologiques actuelles sur les antipaludiques ont permis d'identifier les principales voies métaboliques et d'identifier les variations génétiques humaines qui affectent la capacité de métaboliser ces agents (319). Au-delà du cas du déficit en G6PD, il reste de nombreuses questions sur le rôle que peuvent jouer la pharmacogénétique pour prédire le résultat du traitement antipaludiques ou de ses effets adverses. De toute évidence, le test génétique chez la personne pour adapter son traitement à son profil génétique est loin d'être une réalité en Afrique.

Très peu d'attention a été accordée à la génétique de l'hôte et de leur potentiel d'affecter la posologie en réduisant la toxicité, en augmentant l'efficacité et en améliorant la durée dans l'intervalle thérapeutique pour lutter contre la résistance. Par exemple, les personnes ayant des génotypes mutants du CYP2C8, CYP1A1 et CYP1B1 ont été trouvés à avoir des réactions indésirables immunogènes à l'amodiaquine (283, 291, 320-322), un médicament associé à l'artémisinine combinaison en Afrique. Surtout, la connaissance des différences génétiques dans les populations africaines pourrait réduire les coûts en augmentant l'efficacité des médicaments antipaludiques. Nous devons trouver des moyens d'améliorer notre capacité à étudier les pharmacogénétique des antipaludéens chez les Africains pour aider à diminuer le fardeau imposé par les médicaments inefficaces et pour aider à protéger leur longévité. Notre objectif à long terme est d'utiliser cette information pour élaborer des méthodes plus efficaces de surveillance pour l'émergence et la propagation de la résistance aux médicaments, et quand un vaccin contre le paludisme

est introduit, pour fournir un avertissement précoce des mutations du parasite qui pourraient rendre inefficace. Être «averti» est «en vaut deux», et nous visons à améliorer la durabilité et l'efficacité des mesures de lutte contre le paludisme en fournissant des programmes nationaux de lutte contre le paludisme avec des informations en temps réel concernant la manière dont les populations de parasites évoluent et quelles sont la variabilité des enzymes antipaludiques métaboliques des médicaments et les transporteurs et les différences ethniques dans la réponse au traitement antipaludique.

7.4. Perspectives de la pharmacogénétique

Les polymorphismes génétiques sont rapportés dans plus de 200 mécanismes influençant la réponse aux médicaments (cytochromes P450, enzymes de conjugaison, transporteurs, récepteurs, effecteurs, protection contre des toxines, déterminants immunitaires). Les tests pharmacogénétiques recherchant ces variations vont devenir largement disponibles. Il envisage de manière critique leur impact sur la prescription, leurs limites et leur contribution potentielle à une prescription rationnelle et sûre.

Nous entrons dans l'ère de la prescription médicamenteuse individualisée, la biologie moléculaire nous donnant les outils pour identifier le médicament approprié d'une part, mais aussi le dosage le plus efficace et le plus sûr à chaque patient, et ce, dès le début du traitement, avant même la première dose, en anticipant les possibles effets indésirables ou l'inefficacité thérapeutique. Des études cliniques prospectives sont nécessaires afin d'identifier les traitements où les patients auront le bénéfice d'un simple génotypage, alors que les approches multigéniques ou multifactorielles seront nécessaires pour individualiser le traitement dans d'autres cas.

8. Perspectives vaccinales

La mise au point d'un vaccin antipalustre paraît être de plus en plus souhaitable devant l'accroissement de la chimiorésistance. Plusieurs équipes de chercheurs dans le monde mènent actuellement des travaux orientés sur l'identification, la synthèse et l'emploi d'antigènes vaccinaux issus de l'un des stades de développement parasitaire : sporozoïtes qui sont présents dans les glandes salivaires des anophèles et injectés par piqûre ; mérozoïtes qui pénètrent le globule rouge et se transforment en schizontes responsables des manifestations cliniques ; gamétocytes qui dans le sang sont infectants pour les moustiques. Un vaccin dirigé contre les sporozoïtes serait le plus avantageux car il préviendrait l'infection. Des sporozoïtes irradiés de *P. falciparum* injectés en grand nombre à des volontaires engendrent pendant plusieurs semaines une immunité protectrice limitée à cette espèce plasmodiale et à ce stade de développement (323-325).

Tous les stades du cycle de vie du parasite chez l'hôte sont étudiés sur le plan immunologique afin de connaître les antigènes susceptibles d'être utilisés pour un vaccin. Les gènes de plusieurs d'entre eux ont été isolés et clonés. Actuellement, les recherches tendent à mettre au point un vaccin constitué, non pas du parasite entier, mais plutôt de "sous unités" antigéniques, qu'elles soient produites par génie génétique ou à base de peptides synthétiques. En considérant le cycle entier du parasite, il y a essentiellement six cibles pour un vaccin antipalustre (figure 2) (i) sporozoïtes ; (ii) stades hépatiques ; (iii) mérozoïtes ; (iv) globules rouges infectés ; (v) toxines du parasite ; (vi) stades sexuels du parasite. Les vaccins antipaludiques à l'étude sont de trois grands types (326-330) :

- **les vaccins ant sporozoïtes** sont conçus pour prévenir l'infection. Ces vaccins sont déterminés pour stopper le cycle de vie du parasite à partir de la progression des sporozoïtes ou des stades hépatiques. Leur objectif principal est de générer une réponse d'anticorps contre les sporozoïtes, et ainsi prévenir l'infection des hépatocytes, ou des cellules T contre les antigènes exprimés par les hépatocytes infectées qui préviennent la libération des mérozoïtes en éliminant les hépatocytes infectés ou en interférant dans le développement du parasite.

- **les vaccins contre les stades sanguins asexués** visent à atténuer les manifestations graves et compliquées de la maladie. Ces vaccins ont pour objectif de réduire l'infection plutôt que de l'éliminer, dans le but de protéger contre les symptômes cliniques et la sévérité du paludisme. Ces vaccins pourraient permettre de réduire la morbidité et la mortalité chez les enfants de moins de cinq ans en Afrique, qui sont le groupe à risque principal, et leur mise au point est traitée comme une priorité par l'OMS. Plusieurs vaccins prototypes de ce genre sont en cours d'essai clinique (331);

- **les vaccins qui agissent en bloquant la transmission**, conçus pour arrêter le développement du parasite chez le moustique et pour réduire ainsi ou arrêter la transmission de la maladie. L'objectif de tels vaccins est d'induire des anticorps dirigés contre les antigènes qui sont exprimés par les stades sexuels du parasite, par exemple les gamétocytes, et ainsi stopper leur combinaison subséquente dans l'intestin du moustique et leur développement en sporozoïtes infectants.

Un éventuel vaccin devra être satisfaisant du point de vue du rapport coût/efficacité; il devra notamment pouvoir être intégré dans des programmes de santé appropriés en Afrique et offrir une immunité pendant une durée suffisante. Actuellement, il est difficile de prédire quand un tel vaccin pourrait faire son apparition. Aujourd'hui, chacun des stades de développement du parasite - sporozoïtes, schizontes, mérozoïtes, gamétocytes, etc. fait l'objet de recherches dans le but de mettre au point un vaccin (332). Les connaissances, tant sur l'immunologie de l'hôte que sur la physiopathologie

du parasite ont énormément progressé et les techniques utilisées se sont affinées, laissant penser qu'un ou plusieurs des candidats vaccin à l'étude déboucheront finalement sur un vaccin apte à protéger l'homme contre le fléau palustre. Mais, nous ne devons pas perdre de vue qu'un vaccin efficace contre le paludisme ne sera disponible qu'après avoir élucidé le mécanisme de la réponse immunitaire protectrice.

9. Limites de notre étude

La méthodologie utilisée était peu ciblée sur les moyens de récupération de l'événement, c'est-à-dire sur la performance des équipes de soins dans la gestion de l'événement indésirable. L'approche méthodologique était essentiellement centrée sur l'analyse des défaillances ayant précédé la survenue de l'événement et leur prévention dans la littérature. Nous n'avons mené d'enquêtes au près des professionnels de la santé pour rechercher les effets indésirables graves (EIG) qu'ils rencontrent au cours de leur activités professionnelles. Néanmoins, notre travail présente les différents types d'effets secondaires des antipaludiques et leurs proportions parmi des patients. Notre outil ne permet pas d'identifier finement les relations entre les différentes défaillances dans le cycle de vie des antipaludiques.

Les autres limites de notre étude concernent essentiellement l'analyse agrégée des événements. Notre échantillon n'a pas été volontairement tiré au sort, car il visait à obtenir une représentativité plutôt qualitative que quantitative des EIG identifiés dans la littérature. Le faible nombre de cas et la non publications de certains EIG peuvent être causes de biais. Le principal biais provient du fait que l'analyse est rétrospective. Ce type de biais recouvre deux dimensions : a posteriori, la représentation de la situation simplifie considérablement la complexité de la réalité, en tout cas telle qu'elle peut être perçue au moment de la survenue de l'erreur. Par exemple, si un médecin s'est trompé dans le calcul du dosage d'un médicament alors que l'environnement de travail n'était alors pas particulièrement agité, il peut avoir oublié, à distance, qu'à ce moment précis on voulait lui passer une communication téléphonique et qu'une infirmière lui posait simultanément une question au sujet d'un autre patient. Par ailleurs, la connaissance de l'événement oriente la réflexion et facilite l'identification de facteurs contributifs à sa survenue.

Une autre limite tient au schéma d'étude purement descriptif sans groupe de comparaison. Ces deux caractéristiques ne permettent pas une conclusion robuste en termes de lien de causalité entre les défaillances et les EIG. Le terme d'analyse approfondie des causes, traduction littérale de l'anglais « *root cause analysis* » est à ce titre un terme impropre car la notion de causalité au sens épidémiologique du terme n'est presque pas démontrée. Les défaillances latentes ont contribué à la survenue de l'EIG (d'où l'emploi fréquent du terme « facteur contributif ») et il serait préférable d'utiliser le terme d'analyse approfondie des facteurs humains et organisationnels. Certains préfèrent la dénomination de « analyse systémique ». Ce changement de paradigme permettrait de surcroît de dédramatiser ce type d'analyse pour les professionnels et en favoriserait l'acceptation.

La dernière limite concerne la reproductibilité de ces analyses. Nous avons montré que la reproductibilité était satisfaisante des types de défaillance globale et des défaillances

spécifiques. Les défauts de reproductibilité concernaient la collaboration entre soignants, la formation et la supervision des professionnels, le retard dans la prestation ou la programmation des examens, les conditions de travail, la définition des responsabilités et des tâches, la coordination entre services, l'adéquation de la procédure de sortie et l'ensemble des causes liées au contexte institutionnel.

L'extrapolation des résultats de la validité de l'appréciation du caractère évitable doit être très prudente car les EIG non évitables analysés sont en proportion moins nombreux que les EIG évitables et non représentatifs de l'ensemble des EIG non évitables : la sensibilité est surestimée et la valeur prédictive négative différente (sans que le sens du biais soit connu). Comme les cas présentés dans la littérature, l'analyse de chaque cas a permis de comprendre la séquence chronologique des événements, le contexte de survenue, d'identifier les principales défaillances et barrières et de mieux appréhender le potentiel d'évitabilité. Notre travail ne peut donc être utilisé dans un but de retour d'expérience.

Ce travail a permis de montrer qu'il était possible de mener une analyse approfondie des EIG graves des antipaludiques par une démarche formalisée et systématique. Les résultats de ces analyses ont permis de resituer ces événements dans un contexte global grâce à une analyse systémique. Ils mettent en évidence des dynamiques de survenue très différentes, ce qui justifie l'analyse systématique d'événements graves différents par leur nature ou leur contexte de survenue. Cette étude a montré que la plupart des défaillances actives étaient des erreurs humaines et qu'elles étaient survenues dans un contexte de défaillances latentes. Les défaillances individuelles sont rarement isolées. Les défaillances d'équipe sont fréquentes et systématiquement perçues comme fortement associées à la survenue des EIG. Elles sont de deux grands types, les défauts de communication ou de collaboration entre professionnels de santé et les défauts de management (composition d'équipe, supervision). Les autres défaillances fréquentes et fortement associées sont l'absence de protocole, les défauts d'échange entre professionnels et patients, une charge de travail élevée, les défauts de planification des tâches, la coordination entre services, les défauts d'adaptation à une situation imprévue.

Cette approche qualitative ne permet pas de conclure à la causalité des défaillances identifiées mais apporte des hypothèses sur les causes et des pistes d'actions pour éviter la répétition d'EIG. Même si lors de l'analyse agrégée certaines défaillances semblent plus fréquentes, il n'est pas possible avec ces résultats de définir des recommandations en termes d'actions prioritaires de prévention. Ce travail a créé une opportunité pour réduire la fréquence de certaines situations à risques. Il faut souhaiter que cette première expérience encouragera les équipes de soins à utiliser ce type d'outil pour mieux gérer les risques cliniques mais plusieurs obstacles sont de nature à entraver son développement.

L'analyse approfondie d'un événement indésirable médicamenteux nécessite un arrêt de l'activité, pour réfléchir et prendre des décisions. Cet arrêt peut être à tort vécu comme une perte de temps car il faut déjà faire face au présent et au futur, et le passé ne se reproduit pas obligatoirement. D'autre part, la peur de sanctions, de poursuites, d'un déficit d'image constituent autant d'obstacles culturels à exposer ses erreurs.

10. Conclusion et recommandations

10.1. Conclusion

Les médecins et les patients ne reçoivent pas suffisamment d'informations sur les éventuels effets indésirables des médicaments présentés. Le renforcement de la formation initiale en pharmacologie et en thérapeutique est nécessaire à une meilleure utilisation des antipaludiques. La publication des accidents médicamenteux et leur connaissance par le personnel médical et les patients permet d'apporter une réponse plus rapide et plus juste. Conflits d'intérêt, pharmacovigilance défailante, lobbying industriel et l'affaire Médiator ont révélé les failles du système du médicament et ont jeté le doute sur ces produits de santé. Notre étude sur l'analyse de la littérature souligne le manque de transparence, l'influence mal cadrée des lobbys industriels et les approximations des pouvoirs publics sur l'évaluation des médicaments, leur autorisation, leur suivi, mais aussi sur la formation des médecins et l'information médicale. L'estimation de l'incidence des événements indésirables graves liés aux antipaludiques permettra de connaître la part évitable. Les quelques cas exemplaires présentés de façon détaillée au cours de cette étude permettent aux acteurs du médicament de construire leurs propres études de cas pour sensibiliser, informer et former à la gestion des risques cliniques. Une fois mis sur le marché, le rapport bénéfices-risques des médicaments antipaludiques est insuffisamment réévalué, d'où la nécessité d'installer un système de pharmacovigilance efficace dans chaque pays et d'entamer une révision progressive de toute la pharmacopée.

La méconnaissance des effets secondaires des antipaludiques nous conduit à la mauvaise prescription des médecins, une mauvaise dispensation des pharmaciens et par conséquent à une mauvaise utilisation des antipaludiques par la population. Cette revue de la littérature souligne les limites actuelles du système de pharmacovigilance, le caractère inexistant d'une véritable « chaîne » du médicament et propose des solutions pragmatiques pour améliorer le dispositif. Néanmoins des efforts considérables sont faits sur le plan d'une meilleure connaissance des effets indésirables des médicaments. Mais le chemin reste long et truffé d'embûches. Mais en attendant, nous devons combler cette carence sur la méconnaissance des antipaludiques et leurs effets secondaires (adverses et toxiques) pour une meilleure prise en charge des cas de paludisme.

10.2. Recommandations

La pharmacovigilance actuelle ne cesse de montrer ses limites, même si bien sûr les effets secondaires font partie des médicaments. Mais autant ils sont acceptables, s'ils sont modérés, pour un médicament efficace, autant ils sont difficilement admissibles pour un médicament peu utile (pas d'étude démontrant une réelle efficacité). Au terme

de cette revue de la littérature et au vu des effets indésirables médicamenteux recensés, nous formulons les recommandations suivantes :

Recommandations aux autorités sanitaires

Nous préconisons de revoir de fond en comble le système :

Que la formation initiale en pharmaco-thérapeutique soit renforcée en fonction d'objectifs précis et exigeants :

- apprentissage de la lecture critique d'articles,
- apprentissage du bon usage du médicament, incluant notamment le respect des indications et le suivi des traitements avec sensibilisation à la question spécifique des prescriptions hors-AMM, qui doivent rester exceptionnelles et motivées,
- apprentissage de la *décision thérapeutique concrète et personnalisée*,
- formation à la *pharmacovigilance*, sa finalité et ses aspects pratiques, en particulier la présentation des fiches de notification des effets indésirables,
- formation au « *réflexe iatrogène* » du prescripteur (c'est-à-dire la nécessité de penser au rôle du ou d'un des médicaments pris par le malade devant l'apparition de tout symptôme ne relevant pas de la maladie traitée),
- participation des Centres Régionaux de Pharmacovigilance à ces actions de formation, placées sous la *responsabilité conjointe des enseignants de Pharmacologie et de Thérapeutique*,
- *Que soit créée une validation spécifique et exigeante* destinée à vérifier l'acquisition d'une *authentique compétence* en pharmaco-thérapeutique,
- Que la pharmacovigilance et plus particulièrement la notification des effets indésirables fassent l'objet d'un module particulier dans le cadre du *développement professionnel continu (DPC)*,
- protéger les lanceurs d'alerte comme les cliniciens, pharmaciens et sages-femmes, pour qu'ils ne soient pas soumis à des pressions des industriels concernés ;
- exiger des laboratoires qu'ils fournissent "*les données complémentaires des essais cliniques*" ;
- mettre en place un Comité scientifique faisant partie des principales instances du système de pharmacovigilance ;
- constituer "*un organisme public d'information sur le médicament*" pour les professionnels de santé mais aussi le grand public ;

- surtout faire bénéficier le doute "*au malade et non au médicament*", en particulier "*en ne retardant pas les décisions dans l'attente d'hypothétiques études complémentaires*" ; et
- assurer la formation continue des professionnels de santé sur la déclaration et la gestion des effets indésirables médicamenteux.

Recommandations aux prescripteurs et aux dispensateurs :

Force est de constater une prise en compte insuffisante des effets indésirables du médicament et leur sous-notification dans la pratique quotidienne des médecins et des dispensateurs. Les raisons en sont diverses. Pour faciliter les évolutions nécessaires, nous recommandons :

- o Que la notification des effets indésirables soit largement facilitée par des déclarations *simplifiées*, notamment électroniques, même si des informations ultérieures sont nécessaires pour les valider.
- o Que soient favorisées les *relations* entre les prescripteurs, les dispensateurs et les Centres Régionaux de Pharmacovigilance, ainsi qu'avec les réseaux constitués des autres vigilances et les registres spécifiques de certaines maladies.
- o Que toute notification fasse l'objet d'un *retour personnalisé* au notificateur, de la part des organismes responsables.
- o d'adhérer aux recommandations officielles de l'OMS et du PNLP dans la prise en charge du paludisme simple et compliqué afin d'assurer une harmonisation des régimes thérapeutiques et la pharmacovigilance dans le cadre de l'implémentation des antipaludiques en circulation sur le marché pharmaceutique
- o se mettre à jour sur les connaissances actuelles en ce qui concerne les interactions médicamenteuses associées aux antipaludiques ;
- o de s'assurer de la conformité des ordonnances et surtout sur les interactions médicamenteuses des médicaments qui y figurent ; et
- o de veiller à la bonne pratique d'utilisation des antipaludiques par les patients et de signaler tout effet indésirable médicamenteux au système de pharmacovigilance.

Le rôle des pharmaciens est également central, compte tenu de l'opportunité qu'offre la dispensation des produits antipaludiques pour le recueil d'informations relatives à leur tolérance. Le renouvellement de l'ordonnance et toutes les délivrances sont à cet égard des moments-clés pour la recherche et la notification des effets indésirables. Nous recommandons ainsi :

- o que le contact entre le médecin prescripteur et le pharmacien dispensateur soit facilité, en mettant à profit le rôle maintenant précisé de *pharmacien d'officine correspondant* dans le cadre de la loi hospitalière ;

- que, dans le cadre du *développement professionnel continu* (DPC), soit instituée une *formation commune* aux médecins et aux pharmaciens, portant plus particulièrement sur les différents aspects de la pharmacovigilance, en y incluant la notification des effets indésirables médicamenteux.

Recommandations relatives au système de pharmacovigilance

La pharmacovigilance repose sur une observation individuelle des effets indésirables et sur une démarche d'imputabilité, qui en l'état actuel de nos connaissances, ne peuvent être ni remplacées, ni ignorées.

- nous mettons en garde contre l'exploitation hâtive et non scientifique de signaux ou de résultats d'enquêtes limitées et souhaite, en particulier, que le calcul du nombre de décès attribuable découle d'études épidémiologiques sérieuses et non d'extrapolations hasardeuses dont l'impact sur l'opinion publique et les professionnels de santé pourrait générer des conduites thérapeutiques inappropriées et irrationnelles. L'organisation de la pharmacovigilance doit être la plus coordonnée et la plus réactive possible. A cet effet, nous recommandons :

- Que la pharmacovigilance devienne partie intégrante de l'activité régulière du praticien.
- Que, à partir du quadrillage géographique conservé des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, le caractère médical de l'analyse des cas reste centralisé dans un souci d'intégration scientifique des faits.
- Que l'étape essentielle du passage de la notification initiale au signal retenu fasse l'objet d'une analyse spécialisée *d'imputabilité* incluant deux étapes : (i) celle de la suspicion basée sur l'identification et la caractérisation du symptôme d'alerte ; (ii) celle de confirmation, à plus long terme, qui ne peut découler que d'études épidémiologiques de natures diverses permettant de rattacher ou non de façon certaine l'accident au médicament. Des méthodologies appropriées aux polythérapies, sources de fréquents accidents, doivent permettre d'appréhender le rôle des associations médicamenteuses dangereuses. Cela nécessite une allocation rapide de moyens permettant l'identification de cas nouveaux ou sévères, notamment inattendus, rares et/ou tardifs.
- Que, la pharmacovigilance devant ainsi être développée, l'évaluation du rapport bénéfique/risque reste de la compétence de l'instance déterminant l'AMM (Direction de la Pharmacie et du médicament),
- Que le circuit administratif entre les différentes instances soit aussi simple et souple que possible pour éviter tout risque de fonctionnement cloisonné. L'optimisation d'un système d'assurance qualité et de traçabilité s'avère également nécessaire.
 - Que les relations scientifiques entre les instances d'évaluation et le titulaire de l'AMM, ainsi que son responsable de pharmacovigilance, soient plus exigeantes et plus efficaces, pour permettre de *partager toutes les informations* et de procéder à l'analyse *conjointe* des cas cliniques. Ces relations sont essentielles pour optimiser les résultats de l'investigation.
- Qu'il soit fait appel aux Sociétés Savantes et aux Organismes de recherche en cas de besoin.

- Qu'une formation universitaire spécifique continue d'être exigée pour diriger un Centre.

Recommandations relatives à la Pharmaco-épidémiologie

Vu l'importance de la réalisation d'études postérieures à la mise sur le marché, essentiellement de type pharmaco-épidémiologique, tant sur le plan quantitatif (incidence d'effets indésirables déjà identifiés) que pour permettre l'identification de cas rares, inattendus et/ou tardifs survenant lors du traitement de larges populations, pour lesquels la relation entre la prise du médicament et la survenue de l'effet indésirable est difficile à démontrer, nous recommandons :

- Que ces études soient développées et valorisées (contribuant à une estimation des coûts des soins induits par la iatrogénie) ; qu'elles fassent systématiquement et sans délai l'objet de publications scientifiques, y compris les études dont les résultats sont négatifs ; qu'elles soient davantage prises en compte et que leurs résultats soient rendus publics avec déclaration publique d'intérêts.
- Que ces études bénéficient de méthodologies appropriées : études de cohortes, études cas-témoins, tolérance observée au cours d'essais thérapeutiques randomisés post-AMM, exploitation des bases de données des services spécialisés.
- Si l'imputabilité est prouvée ou fortement suspectée, que les études épidémiologiques soient suivies, chez les patients atteints de paludisme, par la recherche, dans des études cas-témoins, de mutations ou de polymorphismes sur les gènes des protéines intervenant dans l'absorption, le métabolisme ou les effets du médicament antipaludique ou, de façon plus extensive, d'études à la recherche de variants sur l'ensemble du génome (« Genome wide association studies »).
- Que la participation des praticiens privés et publics à ce type d'études fasse partie intégrante de leurs missions. Qu'elle soit reconnue et honorée en tant que telle pour les cliniciens.
- Que les délais de réalisation et le financement de ces études soient clairement définis en fonction des objectifs initialement fixés, en particulier lors de l'octroi de l'AMM.
- Que ces études puissent bénéficier réglementairement de toutes les données existantes, publiques et privées, nationales et internationales utilisant notamment les données des banques de données. Toutes ces données doivent être rendues facilement accessibles.

Recommandations relatives au Patient et au Citoyen

La finalité du système est l'utilisation optimale des antipaludiques au bénéfice des malades. L'importance du rôle des patients dans le processus de pharmacovigilance est capitale. Dans ce cadre, nous recommandons :

- Que soient mises à la disposition des patients des informations pratiques adaptées à la notification des effets indésirables (*où, comment, auprès de qui notifier... ?*) des antipaludiques.
- Que les patients puissent être accompagnés, même en cas d'automédication, par les professionnels de santé avec qui ils sont en contact, pour optimiser l'usage du médicament et notifier d'éventuels effets indésirables.

- Que l'on s'appuie sur les *associations de malades* comme source et comme relais d'informations spécifiques.
- Que ce type de démarche fasse partie intégrante du *cursus scolaire*, dans le cadre de l'indispensable éducation des citoyens et des patients (éducation thérapeutique) sur le médicament, ses bénéfices, ses dangers, l'importance de l'observance et les dangers du mésusage de l'automédication (internet notamment)
- Que la première année des études universitaires des professionnels de santé, soit utilisée pour permettre de transmettre ces messages à une large partie de la population.
- De fréquenter les services sanitaires en cas de paludisme afin d'assurer une meilleure prise en charge optimale avec un minimum de risque ;
- S'informer auprès des professionnels de santé des risques liés à un antipaludique donné ;
- Signaler au professionnel de santé le plus proche tous les effets indésirables accompagnant la prise d'un antipaludique ; et
- d'acheter des médicaments antipaludiques dans les structures sanitaires officielles parce que les contrefaçons, c'est-à-dire des préparations contenant peu ou pas de substances actives, sont très courantes en Afrique.
- Se documenter et de réfléchir avant d'agir.

11. Références bibliographiques

1. Breman JG. The ears of the hippopotamus: manifestations, determinants, and estimates of the malaria burden. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 64(1-2 Suppl):1-11.
2. DIAKITE M, editor. PALUDISME UPTODATE. Première édition ed. BAMAKO/MALI; 2008.
3. OMS. Les comités pharmaceutiques et thérapeutiques - Guide pratique. Geneva: Organisation mondiale de la Santé; 2004.
4. Luzzi GA, Peto TE. Adverse effects of antimalarials. An update. *Drug Saf* 1993; 8(4):295-311.
5. Peto TE, Gilks CF. Strategies for the prevention of malaria in travellers: comparison of drug regimens by means of risk-benefit analysis. *Lancet* 1986;1(8492):1256-61.
6. OMS. Nouvelle initiative pour intensifier la lutte contre le paludisme. Genève OMS; 2012.
7. Sangare E, Samba D, Benoit D, Diawara SI, Seidina D, Saibou D, et al. [Evaluation of the quality of prescription and dispensing of artemisinin-based therapeutic combinations in the Bamako District, Mali]. *Mali Med*. 2010;25(3):31-40.
8. Greenwood BM. Control to elimination: implications for malaria research. *Trends Parasitol* 2008; 24(10):449-54.
9. Efferth T, Kaina B. Toxicity of the antimalarial artemisinin and its derivatives. *Crit Rev Toxicol* 2010; 40(5):405-21.
10. Nosten F, McGready R, d'Alessandro U, Bonell A, Verhoeff F, Menendez C, et al. Antimalarial drugs in pregnancy: a review. *Curr Drug Saf* 2006; 1(1):1-15.
11. Thera MA, D'Alessandro U, Thiero M, Ouedraogo A, Packou J, Souleymane OA, et al. Child malaria treatment practices among mothers in the district of Yanfolila, Sikasso region, Mali. *Trop Med Int Health* 2000; 5(12):876-81.
12. Thera MA, D'Alessandro U, Thiero M, Ouedraogo A, Packou J, Souleymane OA, et al. Child malaria treatment practices among mothers in the district of Yanfolila, Sikasso region, Mali. *Trop Med Int Health* 2000; 5(12):876-81.
13. Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT). www.lecrat.org, Consulté le 2 novembre 2013.
14. Jonville-Béra A-P, Vial T. Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque. Elsevier Masson I-I-M, editor.: Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux 2012.
15. Ferreira E. Grossesse et allaitement: guide thérapeutique. Montréal Éditions du CHU Sainte-Justine; 2007.
16. Rhône-Alpes Orcls. Observatoire régional de la santé Rhône-Alpes Les malformations congénitales en Rhône-Alpes, Les dossiers santé-environnement de l'ORS. 2012;8:1-4, <http://www.ors-rhone-alpes.org/environnement/pdf/dossier8.pdf>, consulté le 2 novembre 2013.

17. Bellet F, Joannet B, Marsille F, Mounier G, Guy C, Beyens M-N. Médicaments et grossesse : ce que doit savoir le pharmacien d'officine. Actualites pharmaceutiques 2013; 52(529):18-25.
18. Schardein JL. Chemically Induced Birth Defects, Third Edition. 1109 pages. New York: Marcel Dekker, Inc; 2000.
19. European Surveillance of Congenital Anomalies (Eurocat). Guide 1.3 and reference. Documents. Instructions for the Registration and Surveillance of Congenital Anomalies. September 2005. www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT-Guide-1.3.pdf, consulté le 2 novembre 2013.
20. National Birth Defects Prevention Network (NBDPM). Birth Defects Surveillance Guidelines. www.nbdpn.org/birth_defects_surveillance_gui.php, consulté le 2 novembre 2013.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on Overall Prevalence of Major Birth Defects. Atlanta, Georgia, 1978-2005. www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5701a2.htm.
22. Karnofsky DA. Drugs as Teratogens in Animals and Man. Annu Rev Pharmacol 1965; 10:447-72.
23. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Guidelines. www.ich.org/products/guidelines.html, consulté le 2 novembre 2013.
24. Vidal. Coll. Le Dictionnaire Vidal 2013. Issy-les-Moulineaux. Vidal; 2013.
25. Robert-Gnansia E. [Methods of evaluation of risks tied to drug exposure during pregnancy. Advantages and limits of epidemiology, interpretation of results]. Therapie 2002 ; 57(2):175-80.
26. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Médicaments et grossesse. Évaluation. Dossiers thématiques. [http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/(offset)/1), consulté le 2 novembre 2013.
27. European Medicines Agency (EMA). Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labeling. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003307.pdf, consulté le 2 novembre 2013. [database on the Internet].
28. WHO. Medicines: safety of medicines – adverse drug reactions, Fact sheet N°293. In: WHO, editor. Geneva; 2008.
29. Singal A, Sonthalia S, Verma P. Female pattern hair loss. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2013; 79(5):626-40.
30. Hauser W, Hansen E, Enck P. Nocebo phenomena in medicine: their relevance in everyday clinical practice. Dtsch Arztebl Int 2012; 109(26):459-65.

31. Troisi R, Hyer M, Hatch EE, Titus-Ernstoff L, Palmer JR, Strohsnitter WC, et al. Medical conditions among adult offspring prenatally exposed to diethylstilbestrol. *Epidemiology* 2013; 24(3):430-8.
32. Rasmussen SA. Human teratogens update 2011: can we ensure safety during pregnancy? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012; 94(3):123-8.
33. Smith EK, White MC, Weir HK, Peipins LA, Thompson TD. Higher incidence of clear cell adenocarcinoma of the cervix and vagina among women born between 1947 and 1971 in the United States. *Cancer Causes Control* 2011; 23(1):207-11.
34. Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, Adam E, Bond B, Cheville AL, et al. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 2011; 365(14):1304-14.
35. Nguyen JK, Fouts MM, Kotabe SE, Lo E. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4(1):36-41.
36. Foley M, Tilley L. Quinoline antimalarials: mechanisms of action and resistance and prospects for new agents. *Pharmacol Ther* 1998; 79(1):55-87.
37. O'Neill PM, Bray PG, Hawley SR, Ward SA, Park BK. 4-Aminoquinolines--past, present, and future: a chemical perspective. *Pharmacol Ther* 1998; 77(1):29-58.
38. Krishna S, White NJ. Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine. Clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30(4):263-99.
39. Winstanley P, Edwards G, Orme M, Breckenridge A. The disposition of amodiaquine in man after oral administration. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23(1):1-7.
40. White NJ, Looareesuwan S, Edwards G, Phillips RE, Karbwang J, Nicholl DD, et al. Pharmacokinetics of intravenous amodiaquine. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23(2):127-35.
41. Olliaro P, Nevill C, LeBras J, Ringwald P, Mussano P, Garner P, et al. Systematic review of amodiaquine treatment in uncomplicated malaria. *Lancet* 1996; 348(9036):1196-201.
42. Brasseur P, Guiguemde R, Diallo S, Guiyedi V, Kombila M, Ringwald P, et al. Amodiaquine remains effective for treating uncomplicated malaria in west and central Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93(6):645-50.
43. Taylor WR, White NJ. Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Saf.* 2004;27(1):25-61.
44. Olliaro P, Mussano P. Amodiaquine for treating malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(2):CD000016.
45. Gil JP. Amodiaquine pharmacogenetics. *Pharmacogenomics* 2008; 9(10):1385-90.
46. Ngouesse B, Basco LK, Ringwald P, Keundjian A, Blackett KN. Cardiac effects of amodiaquine and sulfadoxine-pyrimethamine in malaria-infected African patients. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65(6):711-6.

47. White NJ. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(8):549-58.
48. Thomas F, Erhart A, D'Alessandro U. Can amodiaquine be used safely during pregnancy? *Lancet Infect Dis* 2004; 4(4):235-9.
49. Tagbor H, Bruce J, Browne E, Randal A, Greenwood B, Chandramohan D. Efficacy, safety, and tolerability of amodiaquine plus sulphadoxine-pyrimethamine used alone or in combination for malaria treatment in pregnancy: a randomised trial. *Lancet* 2006; 368(9544):1349-56.
50. White NJ, Miller KD, Churchill FC, Berry C, Brown J, Williams SB, et al. Chloroquine treatment of severe malaria in children. Pharmacokinetics, toxicity, and new dosage recommendations. *N Engl J Med* 1988; 319(23):1493-500.
51. Taylor WR, White NJ. Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Saf* 2004; 27(1):25-61.
52. Adonis-Koffy L, Daubrey T, Kouadio A, Timite-Konan AM, Kabran J. [Misunderstood neurological side effects of amodiaquine: apropos of 35 cases in children at Central University Hospital of Yopougon at Abidjan, Cote d' Ivoire]. *Bull Soc Pathol Exot* 2003; 96(4):306-7.
53. Agnamey P, Brasseur P, Cisse M, Gaye O, Dumoulin J, Rigal J, et al. Economic evaluation of a policy change from single-agent treatment for suspected malaria to artesunate-amodiaquine for microscopically confirmed uncomplicated falciparum malaria in the Oussouye District of south-western Senegal. *Trop Med Int Health* 2005; 10(9):926-33.
54. Maguire JD, Sumawinata IW, Masbar S, Laksana B, Prodjodipuro P, Susanti I, et al. Chloroquine-resistant Plasmodium malariae in south Sumatra, Indonesia. *Lancet* 2002; 360(9326):58-60.
55. Picot S, Peyron F, Vuillez JP, Polack B, Ambroise-Thomas P. Chloroquine inhibits tumor necrosis factor production by human macrophages in vitro. *J Infect Dis* 1991; 164(4):830.
56. Obikili AG. A type of macular degeneration in adult Nigerians; a possible role of chloroquine. *East Afr Med J* 1990; 67(9):614-21.
57. Law I, Ilett KF, Hackett LP, Page-Sharp M, Baiwog F, Gomorrai S, et al. Transfer of chloroquine and desethylchloroquine across the placenta and into milk in Melanesian mothers. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65(5):674-9.
58. Osadchy A, Ratnapalan T, Koren G. Ocular toxicity in children exposed in utero to antimalarial drugs: review of the literature. *J Rheumatol* 2011; 38(12):2504-8.
59. Klinger G, Morad Y, Westall CA, Laskin C, Spitzer KA, Koren G, et al. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. *Lancet* 2001; 358(9284):813-4.
60. Tonnesmann E, Kandolf R, Lewalter T. Chloroquine cardiomyopathy - a review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2013; 35(3):434-42.

61. Tonnesmann E, Stroehmann I, Kandolf R, Wolburg H, Strach K, Musshoff F, et al. Cardiomyopathy caused by longterm treatment with chloroquine: a rare disease, or a rare diagnosis? *J Rheumatol* 2012; 39(5):1099-103.
62. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong DL, Sebbough D, Wechsler B, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum* 2003; 48(11):3207-11.
63. McChesney EW. Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulfate. *Am J Med* 1983; 75(1A):11-8.
64. Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, Gunkel R. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. *J Rheumatol* 1985; 12(4):692-4.
65. Wolfe MS, Cordero JF. Safety of chloroquine in chemosuppression of malaria during pregnancy. *Br Med J* 1985; 290(6480):1466-7.
66. Wolfe MS, Cordero JF. Safety of chloroquine in chemosuppression of malaria during pregnancy. *Br Med J* 1985; 290(6480):1466-7.
67. Hart CW, Naunton RF. The Ototoxicity of Chloroquine Phosphate. *Arch Otolaryngol* 1964; 80:407-12.
68. Borba EF, Turrini-Filho JR, Kuruma KA, Bertola C, Pedalini ME, Lorenzi MC, et al. Chloroquine gestational use in systemic lupus erythematosus: assessing the risk of child ototoxicity by pure tone audiometry. *Lupus* 2004; 13(4):223-7.
69. Drouin J, Rock G, Jolly EE. Plasmodium falciparum malaria mimicking autoimmune hemolytic anemia during pregnancy. *Can Med Assoc J* 1985; 132(3):265-7.
70. McGready R, Thwai KL, Cho T, Samuel, Looareesuwan S, White NJ, et al. The effects of quinine and chloroquine antimalarial treatments in the first trimester of pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; 96(2):180-4.
71. Steketee RW, Wirima JJ, Hightower AW, Slutsker L, Heymann DL, Breman JG. The effect of malaria and malaria prevention in pregnancy on offspring birthweight, prematurity, and intrauterine growth retardation in rural Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55(1 Suppl):33-41.
72. Paufique L, Magnard P. [Retinal degeneration in 2 children following preventive antimalarial treatment of the mother during pregnancy]. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1969; 69(4):466-7.
73. Masseur AY, Kilewo C, Aden Abdi Y, Tomson G, Diwan VK, Ericsson O, et al. Chloroquine blood concentrations and malaria prophylaxis in Tanzanian women during the second and third trimesters of pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52(4):299-305.

74. Massele AY, Mpundu MN, Hamudu NA. Utilisation of antimalarial drugs by pregnant women attending the antenatal clinic at Muhimbili Medical Centre, Dar es Salaam. *East African medical journal* 1997; 74(1):28-30.
75. Escudie A, Hamon J, Godin J. [Malaria and the significance of its transmission in the Man region, Ivory Coast Republic.]. *Rivista di malariologia* 1962; 41:9-28.
76. Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L, Khoromana CO, Heymann DL, Breman JG. Malaria treatment and prevention in pregnancy: indications for use and adverse events associated with use of chloroquine or mefloquine. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55(1 Suppl):50-6.
77. Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L, Heymann DL, Breman JG. The problem of malaria and malaria control in pregnancy in sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55(1 Suppl):2-7.
78. White NJ. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *The Lancet infectious diseases* 2007; 7(8):549-58.
79. Warhurst DC, Craig JC, Adagu IS, Meyer DJ, Lee SY. The relationship of physico-chemical properties and structure to the differential antiplasmodial activity of the cinchona alkaloids. *Malar J* 2003; 2:26.
80. Salako LA, Sowunmi A. Disposition of quinine in plasma, red blood cells and saliva after oral and intravenous administration to healthy adult Africans. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42(2):171-4.
81. Mihaly GW, Ching MS, Klejn MB, Paull J, Smallwood RA. Differences in the binding of quinine and quinidine to plasma proteins. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24(6):769-74.
82. White NJ. The treatment of malaria. *N Engl J Med* 1996; 335(11):800-6.
83. Esamai F, Ayuo P, Owino-Ongor W, Rotich J, Ngindu A, Obala A, et al. Rectal dihydroartemisinin versus intravenous quinine in the treatment of severe malaria: a randomised clinical trial. *East Afr Med J* 2000; 77(5):273-8.
84. Jamaludin A, Mohamad M, Navaratnam V, Selliah K, Tan SC, Wernsdorfer WH, et al. Relative bioavailability of the hydrochloride, sulphate and ethyl carbonate salts of quinine. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 25(2):261-3.
85. White NJ, Chanthavanich P, Krishna S, Bunch C, Silamut K. Quinine disposition kinetics. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16(4):399-403.
86. White NJ. Antimalarial pharmacokinetics and treatment regimens. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34(1):1-10.
87. AlKadi HO. Antimalarial drug toxicity: a review. *Chemotherapy* 2007; 53(6):385-91.
88. Karlsson KK, Hellgren U, Alvan G, Rombo L. Audiometry as a possible indicator of quinine plasma concentration during treatment of malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84(6):765-7.

89. Okitolonda W, Delacollette C, Malengreau M, Henquin JC. High incidence of hypoglycaemia in African patients treated with intravenous quinine for severe malaria. *Br Med J* 1987; 295(6600):716-8.
90. Molyneux DH, Barnish G, Looreesuwan S, Liese B, Hemingway J. Global campaign to eradicate malaria. Malaria is paradigm of an emergent disease. *BMJ* 2001; 323(7312):571.
91. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366(9487):717-25.
92. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet* 2010; 376(9753):1647-57.
93. Chongsuphajaisiddhi T. Pathophysiology of malaria. *Southeast Asian J Trop Med* 1981; 12(3):298-307.
94. Fungladda W, Honrado ER, Thimasarn K, Kitayaporn D, Karbwang J, Kamolratanakul P, et al. Compliance with artesunate and quinine + tetracycline treatment of uncomplicated falciparum malaria in Thailand. *Bull World Health Organ* 1998; 76 Suppl 1:59-66.
95. Achan J, Tibenderana JK, Kyabayinze D, Wabwire Mangen F, Kanya MR, Dorsey G, et al. Effectiveness of quinine versus artemether-lumefantrine for treating uncomplicated falciparum malaria in Ugandan children: randomised trial. *Bmj* 2009; 339:b2763.
96. Adegnika AA, Breitling LP, Agnandji ST, Chai SK, Schutte D, Oyakhirome S, et al. Effectiveness of quinine monotherapy for the treatment of Plasmodium falciparum infection in pregnant women in Lambarene, Gabon. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73(2):263-6.
97. Bouchaud O, Bruneel F, Schiemann R, Peytavin G, Coulaud JP. Severe cardiac toxicity due to halofantrine: importance of underlying heart disease. *J Travel Med* 2002; 9(4):214-5.
98. Krishna S, ter Kuile F, Supanaranond W, Pukrittayakamee S, Teja-Isavadharm P, Kyle D, et al. Pharmacokinetics, efficacy and toxicity of parenteral halofantrine in uncomplicated malaria. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36(6):585-91.
99. Nosten F, ter Kuile FO, Luxemburger C, Woodrow C, Kyle DE, Chongsuphajaisiddhi T, et al. Cardiac effects of antimalarial treatment with halofantrine. *Lancet* 1993; 341(8852):1054-6.
100. ter Kuile FO, Nosten F, Luxemburger C, Kyle D, Teja-Isavatharm P, Phaipun L, et al. Mefloquine treatment of acute falciparum malaria: a prospective study of non-serious adverse effects in 3673 patients. *Bull World Health Organ* 1995; 73(5):631-42.

101. Nosten F, Vincenti M, Simpson J, Yei P, Thwai KL, de Vries A, et al. The effects of mefloquine treatment in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1999; 28(4):808-15.
102. Adam I, Ali DA, Alwaseila A, Kheir MM, Elbashir MI. Mefloquine in the treatment of falciparum malaria during pregnancy in Eastern Sudan. *Saudi Med J* 2004; 25(10):1400-2.
103. Briand V, Bottero J, Noel H, Masse V, Cordel H, Guerra J, et al. Intermittent treatment for the prevention of malaria during pregnancy in Benin: a randomized, open-label equivalence trial comparing sulfadoxine-pyrimethamine with mefloquine. *J Infect Dis* 2009; 200(6):991-1001.
104. Croft AM. Malaria: prevention in travellers. *Clin Evid (Online)*. 2007.
105. Toovey S. Mefloquine neurotoxicity: a literature review. *Travel Med Infect Dis* 2009; 7(1):2-6.
106. El Jaoudi R, Benziane H, Khabbal Y, Elomri N, Lamsaouri J, Cherrah Y. [Long-term malaria prophylaxis with mefloquine: a study of adverse drug reactions]. *Thérapie* 2010; 65(5):439-45.
107. Croft AM, Herxheimer A. Adverse effects of the antimalaria drug, mefloquine: due to primary liver damage with secondary thyroid involvement? *BMC Public Health* 2002; 2:6.
108. Russell RM. The enigma of beta-carotene in carcinogenesis: what can be learned from animal studies. *J Nutr* 2004; 134(1):262S-8S.
109. Penniston KL, Tanumihardjo SA. The acute and chronic toxic effects of vitamin A. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(2):191-201.
110. Alarcon-Corredor OM, Alfonso R. [Clinical and biochemical alterations in rats treated with high doses of vitamin A]. *Arch Latinoam Nutr* 2007; 57(3):224-30.
111. Popper H, Acs G. Regulatory factors in pathologic processes of the liver modulators and interacting metabolic networks. *Semin Liver Dis* 1985; 5(2):191-208.
112. Ramanathan VS, Hensley G, French S, Eysselein V, Chung D, Reicher S, et al. Hypervitaminosis A inducing intra-hepatic cholestasis--a rare case report. *Exp Mol Pathol* 2010; 88(2):324-5.
113. Leo MA, Lieber CS. New pathway for retinol metabolism in liver microsomes. *J Biol Chem* 1985; 260(9):5228-31.
114. Lin HS, Barua AB, Olson JA, Low KS, Chan SY, Shoon ML, et al. Pharmacokinetic study of all-trans-retinoyl-beta-D-glucuronide in Sprague-Dawley rats after single and multiple intravenous administration(s). *J Pharm Sci* 2001; 90(12):2023-31.
115. Schlagenhauf P. Mefloquine for malaria chemoprophylaxis 1992-1998: a review. *J Travel Med* 1999; 6(2):122-33.
116. Adam I, Ali DA, Alwaseila A, Kheir MM, Elbashir MI. Mefloquine in the treatment of falciparum malaria during pregnancy in Eastern Sudan. *Saudi Med J* 2004; 25(10):1400-2.

117. Bakshi R, Hermeling-Fritz I, Gathmann I, Alteri E. An integrated assessment of the clinical safety of artemether-lumefantrine: a new oral fixed-dose combination antimalarial drug. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94(4):419-24.
118. Smith JP. Risky choices: the dangers of teens using self-induced abortion attempts. *J Pediatr Health Care* 1998; 12(3):147-51.
119. Phillips-Howard PA, Wood D. The safety of antimalarial drugs in pregnancy. *Drug Saf* 1996; 14(3):131-45.
120. Robinson T, Mosha F, Grainge M, Madeley R. Indicators of mortality in African adults with malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006; 100(8):719-24.
121. Verdon W. Clinical electrophysiology in quinine induced retinal toxicity. *Optom Vis Sci* 2008; 85(1):17-26.
122. Bacon P, Spalton DJ, Smith SE. Blindness from quinine toxicity. *Br J Ophthalmol* 1988; 72(3):219-24.
123. Bateman DN, Dyson EH. Quinine toxicity. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev* 1986; 5(4):215-33.
124. Brinton GS, Norton EW, Zahn JR, Knighton RW. Ocular quinine toxicity. *Am J Ophthalmol* 1980; 90(3):403-10.
125. Canning CR, Hague S. Ocular quinine toxicity. *Br J Ophthalmol* 1988; 72(1):23-6.
126. Lochhead J, Movaffaghy A, Falsini B, Winstanley PA, Mberu EK, Riva CE, et al. The effect of quinine on the electroretinograms of children with pediatric cerebral malaria. *J Infect Dis* 2003; 187(8):1342-5.
127. Winckel CW. Quinine and congenital injuries of ear and eye of the foetus. *J Trop Med Hyg* 1948; 51(1):2-7.
128. McKinna AJ. Quinine induced hypoplasia of the optic nerve. *Can J Ophthalmol* 1966; 1(4):261-6.
129. Stirling H, Hodge CH. Quinine as an adjuvant to surgical induction of labour. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1961; 68:939-44.
130. Yamamura H. [Practice of Induced Labor]. *Sanfujinka Chiryō* 1964; 19:178-83.
131. Solla E. [Our Principles of Therapy in Medication in Labor (Further Observations on Serpasil)]. *Minerva Ginecol* 1964; 16:248-54.
132. Mukherjee S, Bhowmik LN. Induction of labor and abortion with quinine infusion in intrauterine fetal deaths. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 101(6):853-4.
133. Winckel CW. Quinine and congenital injuries of ear and eye of the foetus. *J Trop Med Hyg* 1948; 51(1):2-7.
134. McGready R, Brockman A, Cho T, Cho D, van Vugt M, Luxemburger C, et al. Randomized comparison of mefloquine-artesunate versus quinine in the treatment of multidrug-resistant falciparum malaria in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94(6):689-93.

135. Looareesuwan S, Phillips RE, White NJ, Kietinun S, Karbwang J, Rackow C, et al. Quinine and severe falciparum malaria in late pregnancy. *Lancet* 1985; 2(8445):4-8.
136. Harinasuta T, Bunnag D, Lasserre R. Quinine resistant falciparum malaria treated with mefloquine. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1990; 21(4):552-7.
137. Quashie NB, Duah NO, Abuaku B, Koram KA. The in-vitro susceptibilities of Ghanaian Plasmodium falciparum to antimalarial drugs. *Ann Trop Med Parasitol* 2007; 101(5):391-8.
138. Piola P, Nabasumba C, Turyakira E, Dhorda M, Lindegardh N, Nyehangane D, et al. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine compared with quinine in pregnant women with uncomplicated Plasmodium falciparum malaria: an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(11):762-9.
139. Manyando C, Mkandawire R, Puma L, Sinkala M, Mpabalwani E, Njunju E, et al. Safety of artemether-lumefantrine in pregnant women with malaria: results of a prospective cohort study in Zambia. *Malar J* 2010; 9:249.
140. Phillips-Howard PA, Steffen R, Kerr L, Vanhauwere B, Schildknecht J, Fuchs E, et al. Safety of mefloquine and other antimalarial agents in the first trimester of pregnancy. *J Travel Med* 1998; 5(3):121-6.
141. Na Bangchang K, Davis TM, Looareesuwan S, White NJ, Bunnag D, Karbwang J. Mefloquine pharmacokinetics in pregnant women with acute falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88(3):321-3.
142. Smoak BL, Writer JV, Keep LW, Cowan J, Chantelois JL. The effects of inadvertent exposure of mefloquine chemoprophylaxis on pregnancy outcomes and infants of US Army servicewomen. *J Infect Dis* 1997; 176(3):831-3.
143. Vanhauwere B, Maradit H, Kerr L. Post-marketing surveillance of prophylactic mefloquine (Lariam) use in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58(1):17-21.
144. McGready R, Cho T, Hkirijaroen L, Simpson J, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ, et al. Quinine and mefloquine in the treatment of multidrug-resistant Plasmodium falciparum malaria in pregnancy. *Ann Trop Med Parasitol* 1998; 92(6):643-53.
145. Bounyasong S. Randomized trial of artesunate and mefloquine in comparison with quinine sulfate to treat P. falciparum malaria pregnant women. *J Med Assoc Thai* 2001; 84(9):1289-99.
146. Kantor HI, Sutherland DA, Leonard JT, Kamholz JH, Fry ND, White WL. Effect on bilirubin metabolism in the newborn of sulfisoxazole administered to the mother. *Obstet Gynecol* 1961; 17:494-500.
147. Drew JH, Kitchen WH. The effect of maternally administered drugs on bilirubin concentrations in the newborn infant. *J Pediatr* 1976; 89(4):657-61.
148. Baskin CG, Law S, Wenger NK. Sulfadiazine rheumatic fever prophylaxis during pregnancy: does it increase the risk of kernicterus in the newborn? *Cardiology* 1980; 65(4):222-5.

149. Dorangeon PH, Marx-Chemla C, Quereux C, Fay R, Leroux B, Choisy H, et al. [The risks of pyrimethamine-sulfadoxine combination in the prenatal treatment of toxoplasmosis]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. [Review]. 1992;21(5):549-56.
150. Heinonen OP, Slone D, Monson RR, Hook EB, Shapiro S. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones. *N Engl J Med* 1977; 296(2):67-70.
151. Phillips-Howard PA, Steffen R, Kerr L, Vanhauwere B, Schildknecht J, Fuchs E, et al. Safety of mefloquine and other antimalarial agents in the first trimester of pregnancy. *J Travel Med* 1998; 5(3):121-6.
152. Deen JL, von Seidlein L, Pinder M, Walraven GE, Greenwood BM. The safety of the combination artesunate and pyrimethamine-sulfadoxine given during pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95(4):424-8.
153. Thornton YS, Bowe ET. Neonatal hyperbilirubinemia after treatment of maternal leprosy. *South Med J* 1989; 82(5):668.
154. Edstein MD, Veenendaal JR, Newman K, Hyslop R. Excretion of chloroquine, dapsone and pyrimethamine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22(6):733-5.
155. Sanders SW, Zone JJ, Foltz RL, Tolman KG, Rollins DE. Hemolytic anemia induced by dapsone transmitted through breast milk. *Ann Intern Med* 1982; 96(4):465-6.
156. Tuffanelli DL. Successful pregnancy in a patient with dermatitis herpetiformis treated with low-dose dapsone. *Arch Dermatol* 1982; 118(11):876.
157. Bhargava P, Kuldeep CM, Mathur NK. Antileprosy drugs, pregnancy and fetal outcome. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1996; 64(4):457-8.
158. Lyde CB. Pregnancy in patients with Hansen disease. *Arch Dermatol* 1997; 133(5):623-7.
159. Wangboonskul J, White NJ, Nosten F, ter Kuile F, Moody RR, Taylor RB. Single dose pharmacokinetics of proguanil and its metabolites in pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44(3):247-51.
160. McGready R, Stepniewska K, Edstein MD, Cho T, Gilveray G, Looareesuwan S, et al. The pharmacokinetics of atovaquone and proguanil in pregnant women with acute falciparum malaria. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59(7):545-52.
161. Keuter M, van Eijk A, Hoogstrate M, Raasveld M, van de Ree M, Ngwawe WA, et al. Comparison of chloroquine, pyrimethamine and sulfadoxine, and chlorproguanil and dapsone as treatment for falciparum malaria in pregnant and non-pregnant women, Kakamega District, Kenya. *Bmj* 1990; 301(6750):466-70.
162. Clyde DF. Clinical problems associated with the use of primaquine as a tissue schizontocidal and gametocytocidal drug. *Bull World Health Organ*. 1981;59(3):391-5.
163. Chekem L, Wierucki S. [Extraction of artemisinin and synthesis of its derivatives artesunate and artemether]. *Med Trop* 2006; 66(6):602-5.
164. Anonymous. Artesunate for severe malaria. *Lancet* 2011; 377(9776):1466.

165. Sinclair D, Donegan S, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. Cochrane database of systematic reviews 2011; 3:CD005967.
166. Obaro SK. Artesunate for severe malaria in African children. Lancet 2011; 377(9772):1153-4.
167. Watts G. Use artesunate not quinine to treat severe malaria, say experts. Bmj 2011; 342:d2590.
168. Kamchonwongpaisan S, McKeever P, Hossler P, Ziffer H, Meshnick SR. Artemisinin neurotoxicity: neuropathology in rats and mechanistic studies in vitro. Am J Trop Med Hyg 1997; 56(1):7-12.
169. Nontprasert A, Pukrittayakamee S, Dondorp AM, Clemens R, Looareesuwan S, White NJ. Neuropathologic toxicity of artemisinin derivatives in a mouse model. Am J Trop Med Hyg 2002; 67(4):423-9.
170. Medhi B, Patyar S, Rao RS, Byrav DSP, Prakash A. Pharmacokinetic and toxicological profile of artemisinin compounds: an update. Pharmacology 2009; 84(6):323-32.
171. Dellicour S, Hall S, Chandramohan D, Greenwood B. The safety of artemisinins during pregnancy: a pressing question. Malaria journal 2007; 6:15.
172. Ward SA, Sevene EJ, Hastings IM, Nosten F, McGready R. Antimalarial drugs and pregnancy: safety, pharmacokinetics, and pharmacovigilance. Lancet Infect Di. 2007; 7(2):136-44.
173. Nosten F, White NJ. Artemisinin-based combination treatment of falciparum malaria. Am J Trop Med Hyg 2007; 77(6 Suppl):181-92.
174. Efferth T, Kaina B. Toxicity of the antimalarial artemisinin and its derivatives. Critical reviews in toxicology. Feb 16.
175. Dellicour S, Hall S, Chandramohan D, Greenwood B. The safety of artemisinins during pregnancy: a pressing question. Malar J 2007; 6:15.
176. Falade C, Manyando C. Safety profile of Coartem: the evidence base. Malar J 2009; 8 Suppl 1:S6.
177. Longo M, Zanoncelli S, Torre PD, Riflettuto M, Cocco F, Pesenti M, et al. In vivo and in vitro investigations of the effects of the antimalarial drug dihydroartemisinin (DHA) on rat embryos. Reprod Toxicol 2006; 22(4):797-810.
178. Na-Bangchang K, Karbwang J. Current status of malaria chemotherapy and the role of pharmacology in antimalarial drug research and development. Fundam Clin Pharmacol 2009; 23(4):387-409.
179. Afonso A, Hunt P, Cheesman S, Alves AC, Cunha CV, do Rosario V, et al. Malaria parasites can develop stable resistance to artemisinin but lack mutations in candidate genes *atp6* (encoding the sarcoplasmic and endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase), *tctp*, *mdr1*, and *cg10*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(2):480-9.

180. Price RN, Uhlemann AC, van Vugt M, Brockman A, Hutagalung R, Nair S, et al. Molecular and pharmacological determinants of the therapeutic response to artemether-lumefantrine in multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin Infect Dis* 2006; 42(11):1570-7.
181. Li Q, Weina PJ. Severe embryotoxicity of artemisinin derivatives in experimental animals, but possibly safe in pregnant women. *Molecules* 2010; 15(1):40-57.
182. Wang TY. Follow-up observation on the therapeutic effects and remote reactions of artemisinin (Qinghaosu) and artemether in treating malaria in pregnant woman. *J Tradit Chin Med* 1989; 9(1):28-30.
183. McGready R, Cho T, Cho JJ, Simpson JA, Luxemburger C, Dubowitz L, et al. Artemisinin derivatives in the treatment of *falciparum* malaria in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92(4):430-3.
184. McGready R, Cho T, Keo NK, Thwai KL, Villegas L, Looareesuwan S, et al. Artemisinin antimalarials in pregnancy: a prospective treatment study of 539 episodes of multidrug-resistant *Plasmodium falciparum*. *Clin Infect Dis* 2001; 33(12):2009-16.
185. WHO. Assessment of the safety of artemisinin compounds in pregnancy. . report. available at: http://www.who.int/tdroid/publications/publications/pdf/artemisinin_compounds_pregnancy.pdf accessed February, 2010: Geneva, World Health organization; 2007 2006 Contract No.: Document Number].
186. Xiao SH, Booth M, Tanner M. The prophylactic effects of artemether against *Schistosoma japonicum* infections. *Parasitol Today* 2000; 16(3):122-6.
187. Utzinger J, Xiao SH, Tanner M, Keiser J. Artemisinins for schistosomiasis and beyond. *Curr Opin Investig Drugs* 2007; 8(2):105-16.
188. Efferth T, Briehl MM, Tome ME. Role of antioxidant genes for the activity of artesunate against tumor cells. *Int J Oncol* 2003; 23(4):1231-5.
189. Efferth T, Li PC, Konkimalla VS, Kaina B. From traditional Chinese medicine to rational cancer therapy. *Trends Mol Med* 2007; 13(8):353-61.
190. Mishina YV, Krishna S, Haynes RK, Meade JC. Artemisinins inhibit *Trypanosoma cruzi* and *Trypanosoma brucei rhodesiense* in vitro growth. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(5):1852-4.
191. Coatney GR, Greenberg J. The use of antibiotics in the treatment of malaria. *Ann N Y Acad Sci* 1952; 55(6):1075-81.
192. Rieckmann KH. *Falciparum* malaria: the urgent need for safe and effective drugs. *Annu Rev Med* 1983; 34:321-35.
193. Puri SK, Dutta GP. Antibiotics in the chemotherapy of malaria. *Prog Drug Res* 1982; 26:167-205.
194. Dahl EL, Shock JL, Shenai BR, Gut J, DeRisi JL, Rosenthal PJ. Tetracyclines specifically target the apicoplast of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(9):3124-31.

195. Goodman CD, Su V, McFadden GI. The effects of anti-bacterials on the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 2007; 152(2):181-91.
196. Sidhu AB, Sun Q, Nkrumah LJ, Dunne MW, Sacchettini JC, Fidock DA. In vitro efficacy, resistance selection, and structural modeling studies implicate the malarial parasite apicoplast as the target of azithromycin. *J Biol Chem* 2007; 282(4):2494-504.
197. Barthel D, Schlitzer M, Pradel G. Telithromycin and quinupristin-dalfopristin induce delayed death in *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(2):774-7.
198. Burkhardt D, Wiesner J, Stoesser N, Ramharter M, Uhlemann AC, Issifou S, et al. Delayed parasite elimination in human infections treated with clindamycin parallels 'delayed death' of *Plasmodium falciparum* in vitro. *Int J Parasitol* 2007; 37(7):777-85.
199. Noedl H. ABC - antibiotics-based combinations for the treatment of severe malaria? *Trends Parasitol* 2009; 25(12):540-4.
200. Noedl H. ABC - antibiotics-based combinations for the treatment of severe malaria? *Trends Parasitol* 2009.
201. Pradel G, Schlitzer M. Antibiotics in malaria therapy and their effect on the parasite apicoplast. *Curr Mol Med* 2010; 10(3):335-49.
202. Esimone CO, Adikwu MU, Nwafor SV, Okoli CO, Ndu OO, Nwoke OI. In vitro antimicrobial interactions of arthemeter with some 4-quinolones. *Boll Chim Farm* 2002; 141(5):385-8.
203. Berkley J, Mwarumba S, Bramham K, Lowe B, Marsh K. Bacteraemia complicating severe malaria in children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93(3):283-6.
204. Akinyemi KO, Bamiro BS, Coker AO. Salmonellosis in Lagos, Nigeria: incidence of *Plasmodium falciparum*-associated co-infection, patterns of antimicrobial resistance, and emergence of reduced susceptibility to fluoroquinolones. *J Health Popul Nutr* 2007; 25(3):351-8.
205. Hany A, Petite J, Robert M, Fabre J. [Doxycycline in clinical use]. *Chemotherapy* 1968; 13(Suppl):59-63.
206. Isenberg HD. In vitro activity of doxycycline against bacteria from clinical material. *Appl Microbiol* 1967; 15(5):1074-8.
207. Kalfopoulos P, Rudhardt M, Merier G, Fabre J. [Intestinal absorption of doxycycline in humans compared with other tetracyclines]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1972; 61(3):78-83.
208. Lundberg C, Arfors KE. Polymorphonuclear leukocyte accumulation in inflammatory dermal sites as measured by ⁵¹Cr-labeled cells and myeloperoxidase. *Inflammation* 1983; 7(3):247-55.
209. Bryant SG, Fisher S, Kluge RM. Increased frequency of doxycycline side effects. *Pharmacotherapy* 1987; 7(4):125-9.
210. Orton LC, Omari AA. Drugs for treating uncomplicated malaria in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(4): CD004912.

211. Colwell EJ, Hickman RL, Kosakal S. Tetracycline treatment of chloroquine-resistant falciparum malaria in Thailand. *Jama* 1972; 220(5):684-6.
212. Cohlant SQ. Teratogenic Agents and Congenital Malformations. *J Pediatr* 1963; 63:650-9.
213. Manson JD. Tetracyclines and the teeth. *Lancet* 1966; 1(7446):1104.
214. Krejci L, Rodny S. [Atypical form of ocular albinism with a disorder of color perception]. *Cesk Oftalmol* 1983; 39(1):25-8.
215. Schiffer MA. Fatty liver associated with administration of tetracycline in pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 96(3):326-32.
216. Allen ES, Brown WE. Hepatic toxicity of tetracycline in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 1966; 95(1):12-8.
217. Garcia LS. Malaria. *Clin Lab Med* 2010; 30(1):93-129.
218. Curtis CF, Otoo LN. A simple model of the build-up of resistance to mixtures of anti-malarial drugs. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986; 80(6):889-92.
219. White NJ. Assessment of the pharmacodynamic properties of antimalarial drugs in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(7):1413-22.
220. White NJ. Delaying antimalarial drug resistance with combination chemotherapy. *Parassitologia* 1999; 41(1-3):301-8.
221. White NJ. Antimalarial drug resistance. *J Clin Invest* 2004; 113(8):1084-92.
222. Lin J, Juliano J, Wongsrichanalai C. Drug-Resistant Malaria: The Era of ACT *Current Infectious Disease Reports* 2010; 12(3):165-73.
223. Guerin PJ, Bates SJ, Sibley CH. Global resistance surveillance: ensuring antimalarial efficacy in the future. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22(6):593-600.
224. Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyo AP, Tarning J, et al. Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med* 2009; 361(5):455-67.
225. Noedl H, Se Y, Schaecher K, Smith BL, Socheat D, Fukuda MM. Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia. *N Engl J Med* 2008; 359(24):2619-20.
226. Bouvier P, Doumbo O, Breslow N, Robert CF, Mauris A, Picquet M, et al. Seasonality, malaria, and impact of prophylaxis in a West African village I. Effect of anemia in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56(4):378-83.
227. Greenwood AM, Menendez C, Alonso PL, Jaffar S, Langerock P, Lulat S, et al. Can malaria chemoprophylaxis be restricted to first pregnancies? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88(6):681-2.
228. WHO. A strategic framework for malaria prevention and control during pregnancy in the African region. Brazaville, Congo: World Health Organization for Africa Region; 2004.
229. Kremsner PG, Krishna S. Antimalarial combinations. *Lancet* 2004; 364(9430):285-94.

230. Barnes KI, Little F, Smith PJ, Evans A, Watkins WM, White NJ. Sulfadoxine-pyrimethamine pharmacokinetics in malaria: pediatric dosing implications. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80(6):582-96.
231. ter Kuile FO, van Eijk AM, Filler SJ. Effect of sulfadoxine-pyrimethamine resistance on the efficacy of intermittent preventive therapy for malaria control during pregnancy: a systematic review. *Jama* 2007; 297(23):2603-16.
232. Fehintola FA, Balogun ST, Adeoye SB. Intermittent preventive treatment during pregnancy with sulphadoxine-pyrimethamine may promote *Plasmodium falciparum* gametocytogenesis. *Med Princ Pract* 2012; 21(1):63-7.
233. Peters PJ, Thigpen MC, Parise ME, Newman RD. Safety and toxicity of sulfadoxine/pyrimethamine: implications for malaria prevention in pregnancy using intermittent preventive treatment. *Drug Saf* 2007; 30(6):481-501.
234. ter Kuile FO, van Eijk AM, Filler SJ. Effect of sulfadoxine-pyrimethamine resistance on the efficacy of intermittent preventive therapy for malaria control during pregnancy: a systematic review. *Jama* 2007; 297(23):2603-16.
235. Olliaro P. Mode of action and mechanisms of resistance for antimalarial drugs. *Pharmacol Ther* 2001; 89(2):207-19.
236. Baird JK, Hoffman SL. Primaquine therapy for malaria. *Clin Infect Dis* 2004; 39(9):1336-45.
237. 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(3):402-15.
238. Beutler E, Duparc S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and antimalarial drug development. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77(4):779-89.
239. Douglas NM, Anstey NM, Angus BJ, Nosten F, Price RN. Artemisinin combination therapy for vivax malaria. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(6):405-16.
240. Fernando D, Rodrigo C, Rajapakse S. Primaquine in vivax malaria: an update and review on management issues. *Malar J* 2011; 10:351.
241. Vale N, Moreira R, Gomes P. Primaquine revisited six decades after its discovery. *Eur J Med Chem* 2009; 44(3):937-53.
242. Crockett M, Kain KC. Tafenoquine: a promising new antimalarial agent. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16(5):705-15.
243. Nasveld PE, Edstein MD, Reid M, Brennan L, Harris IE, Kitchener SJ, et al. Randomized, double-blind study of the safety, tolerability, and efficacy of tafenoquine versus mefloquine for malaria prophylaxis in nonimmune subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 54(2):792-8.
244. Leary KJ, Riel MA, Roy MJ, Cantilena LR, Bi D, Brater DC, et al. A randomized, double-blind, safety and tolerability study to assess the ophthalmic and renal effects of tafenoquine 200 mg weekly versus placebo for 6 months in healthy volunteers. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81(2):356-62.

245. Miller AK, Harrell E, Ye L, Baptiste-Brown S, Kleim JP, Ohrt C, et al. Pharmacokinetic Interactions and Safety Evaluations of Coadministered Tafenoquine and Chloroquine in Healthy Subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013.
246. Marzilawati AR, Ngau YY, Mahadeva S. Low rates of hepatotoxicity among Asian patients with paracetamol overdose: a review of 1024 cases. *BMC Pharmacol Toxicol* 2012; 13(1):8.
247. Okokon JE, Nwafor PA, Charles U, Dar A, Choudhary MI. Antioxidative burst and hepatoprotective effects of ethanol root extract of *Hippocratea africana* against paracetamol-induced liver injury. *Pharm Biol* 2013; 51(7):872-80.
248. Hawton K, Bergen H, Simkin S, Dodd S, Pocock P, Bernal W, et al. Long term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poisoning deaths and liver transplant activity in England and Wales: interrupted time series analyses. *Bmj* 2013; 346:f403.
249. De-Giorgio F, Lodise M, Chiarotti M, d'Aloja E, Carbone A, Valerio L. Possible Fatal Acetaminophen Intoxication with Atypical Clinical Presentation. *J Forensic Sci* 2013.
250. Green JL, Heard KJ, Reynolds KM, Albert D. Oral and Intravenous Acetylcysteine for Treatment of Acetaminophen Toxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *West J Emerg Med* 2013; 14(3):218-26.
251. Nyunt MM, Adam I, Kayentao K, van Dijk J, Thuma P, Mauff K, et al. Pharmacokinetics of Sulfadoxine and Pyrimethamine in Intermittent Preventive Treatment of Malaria in Pregnancy. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2009.
252. Nosten F, White NJ. Artemisinin-based combination treatment of falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77(6 Suppl):181-92.
253. Sevene E, Gonzalez R, Menendez C. Current knowledge and challenges of antimalarial drugs for treatment and prevention in pregnancy. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11(8):1277-93.
254. Smereck J. Malaria in Pregnancy: Update on Emergency Management. *The Journal of emergency medicine* 2010.
255. Longo M, Zanoncelli S, Manera D, Brughera M, Colombo P, Lansen J, et al. Effects of the antimalarial drug dihydroartemisinin (DHA) on rat embryos in vitro. *Reprod Toxicol* 2006; 21(1):83-93.
256. Sevene E, Gonzalez R, Menendez C. Current knowledge and challenges of antimalarial drugs for treatment and prevention in pregnancy. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11(8):1277-93.
257. Dellicour S, ter Kuile FO, Stergachis A. Pregnancy exposure registries for assessing antimalarial drug safety in pregnancy in malaria-endemic countries. *PLoS medicine* 2008; 5(9):e187.
258. Falade C, Manyando C. Safety profile of Coartem: the evidence base. *Malar J* 2009; 8 Suppl 1:S6.

259. Desai M, Dellicour S. Effects of malaria and its treatment in early pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2011.
260. McGready R, Phyo AP, Rijken MJ, Tarning J, Lindegardh N, Hanpithakpon W, et al. Artesunate/dihydroartemisinin pharmacokinetics in acute falciparum malaria in pregnancy: absorption, bioavailability, disposition and disease effects. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73(3):467-77.
261. McGready R, Lee SJ, Wiladphaingern J, Ashley EA, Rijken MJ, Boel M, et al. Adverse effects of falciparum and vivax malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy: a population-based study. *Lancet Infect Dis* 2012; 12(5):388-96.
262. Tarning J, McGready R, Lindegardh N, Ashley EA, Pimanpanarak M, Kamanikom B, et al. Population pharmacokinetics of lumefantrine in pregnant women treated with artemether-lumefantrine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(9):3837-46.
263. McGready R, Stepniewska K, Lindegardh N, Ashley EA, La Y, Singhasivanon P, et al. The pharmacokinetics of artemether and lumefantrine in pregnant women with uncomplicated falciparum malaria. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62(12):1021-31.
264. Tarning J, Rijken MJ, McGready R, Phyo AP, Hanpithakpong W, Day NP, et al. Population pharmacokinetics of dihydroartemisinin and piperazine in pregnant and nonpregnant women with uncomplicated malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 56(4):1997-2007.
265. McGready R, Tan SO, Ashley EA, Pimanpanarak M, Viladpai-Nguen J, Phaiphun L, et al. A randomised controlled trial of artemether-lumefantrine versus artesunate for uncomplicated *plasmodium falciparum* treatment in pregnancy. *PLoS Med* 2008; 5(12):e253.
266. Abdulla S, Sagara I, Borrmann S, D'Alessandro U, Gonzalez R, Hamel M, et al. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine dispersible tablets compared with crushed commercial tablets in African infants and children with uncomplicated malaria: a randomised, single-blind, multicentre trial. *Lancet* 2008; 372(9652):1819-27.
267. Falade C, Makanga M, Premji Z, Ortmann CE, Stockmeyer M, de Palacios PI. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine (Coartem) tablets (six-dose regimen) in African infants and children with acute, uncomplicated falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005; 99(6):459-67.
268. Gurkov R, Eshetu T, Miranda IB, Berens-Riha N, Mamo Y, Girma T, et al. Ototoxicity of artemether/lumefantrine in the treatment of falciparum malaria: a randomized trial. *Malar J* 2008; 7:179.
269. Ndayiragije A, Niyungeko D, Karenzo J, Niyungeko E, Barutwanayo M, Ciza A, et al. [Efficacy of therapeutic combinations with artemisinin derivatives in the treatment of non complicated malaria in Burundi.]. *Trop Med Int Health* 2004; 9(6):673-9.
270. Stover KR, King ST, Robinson J. Artemether-lumefantrine: an option for malaria. *Ann Pharmacother* 2012; 46(4):567-77.

271. Toovey S, Jamieson A. Audiometric changes associated with the treatment of uncomplicated falciparum malaria with co-artemether. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004; 98(5):261-7.
272. Miller LG, Panosian CB. Ataxia and slurred speech after artesunate treatment for falciparum malaria. *N Engl J Med* 1997; 336(18):1328.
273. Cousin C, Kummerer S, Lefevre G, et al. Advisory Committee Briefing Book, Coartem (artemether/lumefantrine) tablets for the treatment of malaria in patients with acute, uncomplicated infections due to *P. falciparum* or mixed infections including *P. falciparum* <http://www.wfdagov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4388b1-02-Novartispdf.>; 2008.
274. Nankabirwa J, Zurovac D, Njogu JN, Rwakimari JB, Counihan H, Snow RW, et al. Malaria misdiagnosis in Uganda--implications for policy change. *Malar J* 2009; 8:66.
275. Piola P, Fogg C, Bajunirwe F, Biraro S, Grandesso F, Ruzagira E, et al. Supervised versus unsupervised intake of six-dose artemether-lumefantrine for treatment of acute, uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Mbarara, Uganda: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365(9469):1467-73.
276. Talisuna AO, Langi P, Bakyaite N, Egwang T, Mutabingwa TK, Watkins W, et al. Intensity of malaria transmission, antimalarial-drug use and resistance in Uganda: what is the relationship between these three factors? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; 96(3):310-7.
277. Becquemont L. Clinical relevance of pharmacogenetics. *Drug Metab Rev* 2003; 35(4):277-85.
278. Jaillon P. [Pharmacogenetics of cytochromes P450: practical implications]. *Arch Pediatr* 2001; 8 Suppl 2:350s-2s.
279. Raimundo S, Fischer J, Eichelbaum M, Griese EU, Schwab M, Zanger UM. Elucidation of the genetic basis of the common 'intermediate metabolizer' phenotype for drug oxidation by CYP2D6. *Pharmacogenetics* 2000; 10(7):577-81.
280. Rogers JF, Nafziger AN, Bertino JS, Jr. Pharmacogenetics affects dosing, efficacy, and toxicity of cytochrome P450-metabolized drugs. *Am J Med* 2002; 113(9):746-50.
281. Johansson I, Lundqvist E, Bertilsson L, Dahl ML, Sjoqvist F, Ingelman-Sundberg M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90(24):11825-9.
282. Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2004; 369(1):23-37.
283. Jewell H, Maggs JL, Harrison AC, O'Neill PM, Ruscoe JE, Park BK. Role of hepatic metabolism in the bioactivation and detoxication of amodiaquine. *Xenobiotica* 1995; 25(2):199-217.

284. Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Mol Diagn Ther*. 2013 Jun;17(3):165-84.
285. Samer CF, Daali Y, Wagner M, Hopfgartner G, Eap CB, Rebsamen MC, et al. Genetic polymorphisms and drug interactions modulating CYP2D6 and CYP3A activities have a major effect on oxycodone analgesic efficacy and safety. *Br J Pharmacol* 2010; 160(4):919-30.
286. Samer CF, Piguet V, Dayer P, Desmeules JA. [Genetic polymorphism and drug interactions: their importance in the treatment of pain]. *Can J Anaesth* 2005; 52(8):806-21.
287. Ingelman-Sundberg M. The Gerhard Zbinden Memorial Lecture. Genetic polymorphism of drug metabolizing enzymes. Implications for toxicity of drugs and other xenobiotics. *Arch Toxicol Suppl* 1997; 19:3-13.
288. Oscarson M. Genetic polymorphisms in the cytochrome P450 2A6 (CYP2A6) gene: implications for interindividual differences in nicotine metabolism. *Drug Metab Dispos* 2001; 29(2):91-5.
289. McLellan RA, Oscarson M, Seidegard J, Evans DA, Ingelman-Sundberg M. Frequent occurrence of CYP2D6 gene duplication in Saudi Arabians. *Pharmacogenetics* 1997; 7(3):187-91.
290. Sugimoto K, Akasaka H, Katsuya T, Node K, Fujisawa T, Shimaoka I, et al. A polymorphism regulates CYP4A11 transcriptional activity and is associated with hypertension in a Japanese population. *Hypertension* 2008; 52(6):1142-8.
291. Buclin T, Colombo S, Biollaz J. [Pharmacogenetic testing: soon before every prescription?]. *Rev Med Suisse* 2008; 4(165):1666-70.
292. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358(6):568-79.
293. Cavaco I, Stromberg-Norklit J, Kaneko A, Msellem MI, Dahoma M, Ribeiro VL, et al. CYP2C8 polymorphism frequencies among malaria patients in Zanzibar. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61(1):15-8.
294. Cascorbi I. Pharmacogenetics of cytochrome p4502D6: genetic background and clinical implication. *Eur J Clin Invest* 2003; 33 Suppl 2:17-22.
295. Allorge D, Lorient MA. [Pharmacogenetics or the promise of a personalized medicine: variability in drug metabolism and transport]. *Ann Biol Clin* 2004; 62(5):499-511.
296. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20(8):342-9.
297. Johansson I, Oscarson M, Yue QY, Bertilsson L, Sjoqvist F, Ingelman-Sundberg M. Genetic analysis of the Chinese cytochrome P4502D locus: characterization of variant CYP2D6 genes present in subjects with diminished capacity for debrisoquine hydroxylation. *Mol Pharmacol* 1994; 46(3):452-9.

298. Bertilsson L. Geographical/interracial differences in polymorphic drug oxidation. Current state of knowledge of cytochromes P450 (CYP) 2D6 and 2C19. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29(3):192-209.
299. Wennerholm A, Johansson I, Hidestrand M, Bertilsson L, Gustafsson LL, Ingelman-Sundberg M. Characterization of the CYP2D6*29 allele commonly present in a black Tanzanian population causing reduced catalytic activity. *Pharmacogenetics* 2001; 11(5):417-27.
300. Eap CB, Broly F, Mino A, Hammig R, Deglon JJ, Uehlinger C, et al. Cytochrome P450 2D6 genotype and methadone steady-state concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(2):229-34.
301. Zanger UM, Fischer J, Raimundo S, Stuvén T, Evert BO, Schwab M, et al. Comprehensive analysis of the genetic factors determining expression and function of hepatic CYP2D6. *Pharmacogenetics* 2001; 11(7):573-85.
302. Meyer UA, Zanger UM. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37:269-96.
303. Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997; 60(2):284-95.
304. Agundez JA, Arroyo R, Ledesma MC, Martinez C, Ladero JM, de Andres C, et al. Frequency of CYP2D6 allelic variants in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1995; 92(6):464-7.
305. Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics* 2002; 3(2):229-43.
306. Griese EU, Asante-Poku S, Ofori-Adjei D, Mikus G, Eichelbaum M. Analysis of the CYP2D6 gene mutations and their consequences for enzyme function in a West African population. *Pharmacogenetics* 1999; 9(6):715-23.
307. Wennerholm A, Johansson I, Masele AY, Lande M, Alm C, Aden-Abdi Y, et al. Decreased capacity for debrisoquine metabolism among black Tanzanians: analyses of the CYP2D6 genotype and phenotype. *Pharmacogenetics* 1999; 9(6):707-14.
308. Kitada M. Genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes in Asian populations: focus on CYP2D6. *Int J Clin Pharmacol Res* 2003; 23(1):31-5.
309. Aklillu E, Persson I, Bertilsson L, Johansson I, Rodrigues F, Ingelman-Sundberg M. Frequent distribution of ultrarapid metabolizers of debrisoquine in an Ethiopian population carrying duplicated and multiduplicated functional CYP2D6 alleles. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278(1):441-6.
310. Griese EU, Ilett KF, Kitteringham NR, Eichelbaum M, Powell H, Spargo RM, et al. Allele and genotype frequencies of polymorphic cytochromes P450 2D6, 2C19 and 2E1 in aborigines from western Australia. *Pharmacogenetics* 2001; 11(1):69-76.

311. Suarez-Kurtz G, Pena SD, Struchiner CJ, Hutz MH. Pharmacogenomic Diversity among Brazilians: Influence of Ancestry, Self-Reported Color, and Geographical Origin. *Front Pharmacol* 2012; 3:191.
312. Laine K, Tybring G, Hartter S, Andersson K, Svensson JO, Widen J, et al. Inhibition of cytochrome P4502D6 activity with paroxetine normalizes the ultrarapid metabolizer phenotype as measured by nortriptyline pharmacokinetics and the debrisoquin test. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70(4):327-35.
313. Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000; 356(9242):1667-71.
314. Yusof W, Gan SH. High prevalence of CYP2A6*4 and CYP2A6*9 alleles detected among a Malaysian population. *Clin Chim Acta* 2009; 403(1-2):105-9.
315. Adjei GO, Kurtzhals JA, Rodrigues OP, Alifrangis M, Hoegberg LC, Kitcher ED, et al. Amodiaquine-artesunate vs artemether-lumefantrine for uncomplicated malaria in Ghanaian children: a randomized efficacy and safety trial with one year follow-up. *Malar J* 2008; 7:127.
316. Zhou SS, Wang Y, Fang W, Tang LH. [Malaria situation in the People's Republic of China in 2008]. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi* 2009; 27(6):457, 5-6.
317. Nelson DR, Zeldin DC, Hoffman SM, Maltais LJ, Wain HM, Nebert DW. Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative-splice variants. *Pharmacogenetics* 2004; 14(1):1-18.
318. Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52(4):349-55.
319. Roederer MW, Sanchez-Giron F, Kalideen K, Kudzi W, McLeod HL, Zhang W. Pharmacogenetics and rational drug use around the world. *Pharmacogenomics* 2011; 12(6):897-905.
320. Roederer MW. Cytochrome P450 enzymes and genotype-guided drug therapy. *Curr Opin Mol Ther* 2009; 11(6):632-40.
321. Clarke JB, Maggs JL, Kitteringham NR, Park BK. Immunogenicity of amodiaquine in the rat. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990; 91(4):335-42.
322. Harrison AC, Kitteringham NR, Clarke JB, Park BK. The mechanism of bioactivation and antigen formation of amodiaquine in the rat. *Biochem Pharmacol* 1992; 43(7):1421-30.
323. Seder RA, Chang LJ, Enama ME, Zephir KL, Sarwar UN, Gordon IJ, et al. Protection Against Malaria by Intravenous Immunization with a Nonreplicating Sporozoite Vaccine. *Science* 2013.
324. Hoffman SL, Goh LM, Luke TC, Schneider I, Le TP, Doolan DL, et al. Protection of humans against malaria by immunization with radiation-attenuated *Plasmodium falciparum* sporozoites. *J Infect Dis* 2002; 185(8):1155-64.

325. Epstein JE, Tewari K, Lyke KE, Sim BK, Billingsley PF, Laurens MB, et al. Live attenuated malaria vaccine designed to protect through hepatic CD8(+) T cell immunity. *Science* 2011; 334(6055):475-80.
326. Miller LH, Hoffman SL. Research toward vaccines against malaria. *Nat Med* 1998; 4(5 Suppl):520-4.
327. Carvalho LJ, Daniel-Ribeiro CT, Goto H. Malaria vaccine: candidate antigens, mechanisms, constraints and prospects. *Scand J Immunol* 2002; 56(4):327-43.
328. Greenwood B. Malaria vaccines. Evaluation and implementation. *Acta Trop* 2005; 95(3):298-304.
329. Hill AV. Pre-erythrocytic malaria vaccines: towards greater efficacy. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(1):21-32.
330. Vekemans J, Ballou WR. Plasmodium falciparum malaria vaccines in development. *Expert Rev Vaccines* 2008; 7(2):223-40.
331. Richards JS, Beeson JG. The future for blood-stage vaccines against malaria. *Immunol Cell Biol* 2009; 87(5):377-90.
332. Long CA, Hoffman SL. Parasitology. Malaria--from infants to genomics to vaccines. *Science* 2002; 297(5580):345-7.

12. Résumé

Tout médicament antipaludique, même jugé anodin, peut entraîner des effets indésirables lors de son utilisation, même aux doses recommandées et quelle que soit son efficacité. La justification de la mise à disposition d'un médicament pour le patient repose sur la démonstration d'une balance positive entre les bénéfices attendus et les risques encourus, prévisibles ou non. Bien évidemment, plus les symptômes sont mineurs ou la maladie peu grave, moins acceptables sont les risques potentiels ou avérés. Notre étude qui a porté sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque a été conduite sur la base d'une revue de la littérature portant sur les effets secondaires indésirables ou la toxicité des antipaludiques. La plupart des antipaludiques présente des effets indésirables plus ou moins graves selon les groupes cibles (enfants, femmes enceintes ou allaitantes) et le mécanisme de son propre métabolisme. Les études d'essais cliniques conduisent à une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). A cette AMM est attachée l'information officielle relative à l'utilisation du produit, appelée Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour l'information du médecin. L'information pour les patients est, elle aussi, validée par les autorités : c'est celle qui est présente sur la notice du conditionnement.

L'AMM n'est qu'une étape dans la vie du médicament. Tout au long de sa commercialisation, d'éventuels effets indésirables liés à son utilisation doivent être notifiés au centre de pharmacovigilance. Ils sont analysés et peuvent amener des décisions de modifications de l'usage du produit, de mentions de précautions ou de contre-indications nouvelles. Dans certains cas, l'évaluation du rapport bénéfice-risque n'étant plus favorable ou apparaissant limitée par la découverte de substances plus actives et/ou mieux tolérées, la décision du retrait du médicament du Marché est prise. Cette décision est souvent fondée sur les données de la pharmacovigilance telle que observée avec l'halofantrine ou chez les personnes présentant un déficit en G6PD et traitées avec la primaquine. Notre étude a aussi examiné les conséquences du polymorphisme des enzymes ou des transporteurs impliqués dans le métabolisme des antipaludiques. La plupart des médicaments antipaludiques sont métabolisés par des cytochromes et tout particulièrement du CYT3A4. Un grand nombre d'autres médicaments, également métabolisés par l'action des cytochromes, présentent un risque d'interactions et ou de survenue d'effets indésirables médicamenteux.

A la lumière des effets indésirables recensés, nous avons formulé des recommandations pour une meilleure utilisation sécurisée des antipaludiques.

13. Summary

Any antimalarial drug, even judged harmless, can cause side effects when used, even with recommended doses, regardless of its effectiveness. Prescribing a medication to a patient is based on the demonstration of a positive balance between the expected benefits and risks which can be or not predictable. Obviously, the more symptoms are minor or mild the disease is, less acceptable will be the potential risks incur. Our study focused on the evaluation of the risk-benefit ratio, was conducted on the basis of a review of the literature on adverse side effects or toxicity of antimalarials. Most antimalarial drugs induces more or less serious side effects depending on the target groups (children, pregnant or lactating women) and the mechanism of its own metabolism. Clinical trials lead to an Marketing authorization (AMM). To this is attached an AMM official information on the use of the product, called Summary of Product Characteristics (SPC) meant for the doctor or the physician. Information meant for the patients is also validated by the authorities: it is that which is present in the package insert.

The AMM is a milestone in the life of the drug. Throughout its marketing, potential side effects associated with its use must be notified. They are analyzed and decisions taken may lead or not to changes in the use of the product, and its indications. In some cases, the evaluation of the risk-benefit ratio is no longer favorable or appearing limited by the discovery of more active substances and / or better tolerated, the decision to withdraw the drug from the market is taken. This decision is often based on pharmacovigilance data as observed with halofantrine or in people with G6PD deficiency and treated with primaquine. Our study also examined the effects of polymorphism of enzymes or transporters involved in the metabolism of antimalarials. Most antimalarial drugs are metabolized by cytochrome and especially the CYT3A4. Many other drugs also metabolized by the action of cytochromes, can bring forth to drug interactions and thereby increasing the occurrence of adverse drug reactions.

In light of the adverse effects identified, we made recommendations to better secure the use of antimalarial drugs.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

En aucun cas, je ne consentirais à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !