

TOLÉRANCE DE L'AMODIAQUINE

PHILIPPE BRASSEUR

Med Trop 2007 ; 67 : 288-290

RÉSUMÉ • L'amodiaquine est encore considérée comme un antipaludique mal toléré ayant une toxicité hématologique et hépatique. Devant les accidents survenus en prophylaxie, l'OMS a recommandé de ne plus l'utiliser ni en prophylaxie ni en traitement. Cependant en raison de la progression rapide de la résistance à la chloroquine et de l'absence de cas rapporté de toxicité au cours de traitements, l'OMS a reconsidéré sa position et a admis son utilisation en thérapeutique sous certaines conditions. On a montré que l'amodiaquine active la libération dans les granulocytes d'une quinoneimine responsable de la toxicité hématologique. Au niveau des microsomes des cellules hépatiques, sa métabolisation en dérivés deséthylés est catalysée par le cytochrome P450, CYP2C8 dont il existe plusieurs variants ayant une activité réduite sur la clairance de l'amodiaquine. Les porteurs de tels variants présentent un risque plus élevé d'effets indésirables. Actuellement, après avoir montré l'efficacité et la bonne tolérance de l'amodiaquine associée à l'artesunate, cette combinaison thérapeutique est recommandée en première intention dans 18 pays africains pour le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*.

MOTS-CLÉS • Paludisme – Amodiaquine - Toxicité - Tolérance - Pharmacovigilance.

TOLERANCE OF AMODIAQUINE

ABSTRACT • Amodiaquin is still considered as a poorly tolerated antimalarial causing hematological and hepatic toxicity. In view of complications observed during prophylaxis, the WHO has advised against the use of amodiaquin for prophylaxis as well as treatment. However due to the rapid increase in chloroquine resistance and to the absence of reported cases of toxicity during treatment, the WHO has reconsidered its position and now accepts therapeutic use of amodiaquin under some conditions. It has been demonstrated that amodiaquin activates release of quinoneimine granulocytes causing hematological toxicity. In liver microsomes, metabolism into desethyl derivatives is catalyzed by cytochrome P450 CYP2C8 that has several variant forms with low activity on amodiaquin clearance. Carriers of these variants are at a higher risk for adverse effects. Currently the safety and effectiveness of amodiaquin in association with artesunate has been documented and this therapeutic combination is now recommended for first line treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in 18 African countries.

KEY WORDS • Malaria - Amodiaquine - Toxicity - Tolerance - Pharmacovigilance.

L'amodiaquine est encore souvent considérée comme un antipaludique mal toléré et responsable d'une toxicité hématologique et hépatique. Vers le milieu des années 1980, des cas d'effets indésirables graves responsables de décès ont été rapportés chez des voyageurs se rendant en pays d'endémie palustre avec une prophylaxie à l'amodiaquine. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) conseilla alors de ne plus l'utiliser en prophylaxie. En 1989, un groupe d'experts de la chimiothérapie de l'OMS recommandait de ne plus utiliser l'amodiaquine pour la prophylaxie et pour le traitement du paludisme. Malgré ces recommandations, l'amodiaquine a continué à être utilisée en monothérapie et sa consommation en Afrique de l'Ouest dans les années 1990 correspondait à près de 15 % des antipaludiques vendus et

certaines pays recommandaient son utilisation en première intention pour le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*.

Cependant, la progression rapide de la résistance à la chloroquine en Afrique a fait reconsidérer son utilisation en thérapeutique. Le 19^e comité d'experts sur le paludisme déclara que si l'amodiaquine ne devait plus être utilisée pour la prophylaxie, elle pouvait l'être pour le traitement si les risques liés au paludisme dépassaient le risque potentiel d'effets indésirables.

L'évaluation de la tolérance d'un antipaludique et de ses effets indésirables est basée sur le type et la fréquence des effets sur son absorption qui compromettent la prise en charge correcte du malade (acceptabilité et compliance au traitement). Elle prend également en compte le type et la fréquence des effets indésirables graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital et l'importance des facteurs de risque associés non seulement à l'antipaludique mais aussi à d'autres facteurs tels que l'âge, les antécédents du patient, la dose prescrite ou les médicaments associées (1).

• Travail de l'UR 77, IRD (P.B., Professeur) Dakar, Sénégal.

• Correspondance : P. BRASSEUR, UR 77, IRD, Dakar, Sénégal

• Courriel : jean-marc.bouchez@sanofi-aventis.com

• Article sollicité.

La toxicité de l'amodiaquine en prophylaxie n'est plus à démontrer. Entre 1985 et 1991, 42 cas d'effets indésirables graves dus à la prophylaxie à l'amodiaquine ont été rapportés. Dans 28 cas, il s'agissait d'une agranulocytose sévère avec 9 décès dus à des complications septiques et parmi eux, 2 avaient en outre une atteinte hépatique associée. Dans les 14 autres cas, on a rapporté des hépatites toxiques graves dont 3 décès, qui étaient associées dans 4 cas à une leucopénie et une agranulocytose. La plupart avaient pris de l'amodiaquine à des doses allant de 200 à 700 mg par semaine pendant 3 à 48 semaines. Les risques liés à la prise d'une prophylaxie à l'amodiaquine ont été évalués au Royaume Uni à 1/2 200 pour l'agranulocytose sévère avec un décès pour 31 300 prises et à 1/15 650 pour l'hépatite toxique (2). A l'inverse, on ne trouve pas dans la littérature de cas d'effets indésirables graves provoqués par des traitements du paludisme avec l'amodiaquine.

Plusieurs facteurs ont été identifiés qui contribuent à la toxicité cellulaire spécifique de l'amodiaquine en particulier sur les granulocytes. La toxicité hématologique de l'amodiaquine est liée à son accumulation dans les lysosomes des granulocytes, où elle diminue le taux de glutathion et donne naissance après activation par les myéloperoxydases à un métabolite, une quinoneimine qui est directement toxique pour les granulocytes, mais à des concentrations plus fortes que celles libérées dans le plasma (3). On a montré que la quinoneimine conduisait d'une part à l'expression d'un haptène à la surface des granulocytes qui est reconnu par les anticorps spécifiques de l'amodiaquine et d'autre part qu'elle provoquait des réponses en IgG anti-amodiaquine car elle est fortement immunogène. Ces anticorps ont été retrouvés chez les patients recevant de l'amodiaquine (4, 5). C'est donc une réaction immunologique d'hypersensibilité de type II qui est probablement responsable de l'agranulocytose induite par l'amodiaquine.

Après ingestion, l'amodiaquine est rapidement transformée par les microsomes du foie en un dérivé très actif la N-déséthylamodiaquine et 2 autres peu importants la 2-hydroxylin-desethyl amodiaquine et N-bis déséthylamodiaquine (6, 7, 8). Cette transformation est catalysée par le cytochrome P450, CYP2C8 (9). Il existe plusieurs variants de ce cytochrome en particulier les variants CYP2C8-2, 3 et 4 qui présentent des activités plus faibles pouvant diminuer jusqu'à 6 fois la clairance de l'amodiaquine. Ces variants ont été identifiés dans plusieurs pays d'Afrique. A Zanzibar, 26% des patients étaient hétérozygotes entre le type sauvage de CYP2C8 et les autres allèles mineurs et 3,6% étaient homozygotes pour les allèles responsables d'un métabolisme hépatique ralenti (10). Au Burkina Faso, la fréquence de l'allèle CYP2C8-2 est de 0,155 et celle de CYP2C8-3 de 0,003 (11). Dans une population d'enfants au nord du Ghana, l'allèle CYP2C8-2 a été identifié avec une fréquence de 0,1675 (12). Ces variants ayant une activité réduite sur le métabolisme hépatique de l'amodiaquine pourraient être responsables dans certaines populations non seulement d'une baisse de l'efficacité du traitement mais aussi d'un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables.

Pour pallier ensuite la progression de la résistance à la chloroquine en Afrique, les combinaisons thérapeutiques ont été envisagées par l'OMS dès 1998, en particulier celles à base de dérivés d'artémisinine (CTA). Les associations artéméter/lumefantrine (A/L), artésunate/chloroquine (AS/CQ), artésunate/sulfadoxine/pyriméthamine (AS/SP) et artésunate/amodiaquine (AS/AQ) ont été étudiées pour déterminer leur efficacité, leur tolérance et leur sécurité d'emploi. Une étude multicentrique de l'association AS/AQ en 1999 au Sénégal, au Gabon et au Kenya pour le traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum* montrait sa supériorité sur le traitement à l'amodiaquine seule excepté au Sénégal où l'amodiaquine restait très sensible (13). L'association AS/AQ a fait partie des combinaisons thérapeutiques qui ont été retenues et développées en raison de sa grande efficacité dans les pays où sa sensibilité n'avait pas été altérée. En février 2007, 18 pays africains avaient choisi cette association comme traitement de première ligne du paludisme non compliqué.

La tolérance à ce traitement est également démontrée. Actuellement, 5 333 patients ont été enrôlés dans 31 études comparatives ou non dans 19 pays et traités par AS/AQ sans qu'aucun décès en relation avec ce traitement n'ait été rapporté. Seuls quelques cas d'événements indésirables graves ont été signalés, en particulier des convulsions (14).

Parmi les effets indésirables de l'amodiaquine, les vomissements, les vertiges et les signes cutanés sont le plus souvent rapportés dans les études et signalés également par les praticiens. Le vomissement étant un signe clinique fréquent au cours du paludisme en particulier chez l'enfant, une difficulté subsiste pour distinguer ceux dû au paludisme lui-même de ceux dû à la prise d'amodiaquine. On ne peut pas savoir si ceux qui vomissaient avant et après auraient continué après avec un autre traitement. Si l'on ne considère comme effets indésirables que les vomissements consécutifs à la prise d'AS/AQ chez les patients qui ne vomissaient pas à l'admission, leur fréquence est inférieure à 4%. Dans certains cas cependant, les vomissements itératifs obligent à l'arrêt du traitement et à prendre un relais thérapeutique par la quinine injectable. Les vertiges sont des signes difficiles à faire préciser surtout chez les jeunes enfants. Ils peuvent aussi être présents avant et après le traitement ou apparaître seulement après.

Dans une étude au Sénégal portant sur le traitement supervisé par AS/AQ de 966 patients, 13 d'entre eux seulement ont dû interrompre leur traitement en raison d'effets indésirables : 4 pour vomissements continus, 3 pour vertiges, 3 pour prurit intense et 2 pour un érythème cutané étendu (15).

La surveillance hématologique et biochimique permet aussi de contrôler les effets indésirables de l'amodiaquine en particulier les granulopénies et les atteintes hépatiques qui sont les plus attendues. Actuellement sur près de 350 malades suivis avant le traitement par AS/AQ, 7 jours et 28 jours après, aucune diminution significative des leucocytes n'a été observée, ni aucune augmentation significative des transaminases (ASAT et ALAT), de la bilirubine et de la créatinine.

Une étude de pharmacovigilance sur cette association se poursuit au Sénégal depuis l'année 2000 qui a permis de faire un suivi de plus de 3 000 patients sans observer aucun effet indésirable grave (Brasseur *et Coll*, 2006). Les données actuelles de tolérance de AS/AQ pour le traitement du paludisme non compliqué sont satisfaisantes. La mise sur le marché d'une combinaison fixe d'AS/AQ avec des rapports de dosage bien établis devrait permettre de diminuer encore les risques d'effets indésirables. Cependant il est indispensable de mettre en place rapidement des réseaux de pharmacovigilance dans les pays où l'association AS/AQ est utilisée en première intention pour le traitement du paludisme afin de continuer à surveiller sa tolérance et la sécurité de son emploi.

RÉFÉRENCES

- 1 - WHO - Antimalarial drug policies: data requirements, treatment of uncomplicated malaria and management of malaria in pregnancy. WHO/MAL/94. 1070
- 2 - PHILLIPS-HOWARD PA, WEST JL - Serious adverse drug reactions to pyrimethamine-sulfadoxine, Pyrimethamine-dapsone and to amodiaquine in Britain. *J Roy Soc Med* 1990; **83** : 82-5.
- 3 - NAISBITT DJ, RUSCOE JE, WILLIAMS D *et Coll* - Disposition of amodiaquine and related antimalarial agents in human neutrophils: Implications for drug design. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; **280** : 884-93.
- 4 - ROUVEIX B, COULOMBEL L, AYMARD JP *et Coll* - Amodiaquine induced immune agranulocytosis. *Br J Haematol* 1989; **71** : 7-11.
- 5 - CLARKE JB, NEFTEL K, KITTERINGHAM NR, PARK BK - Detection of antidrug IgG antibodies in patients with adverse drug reactions to amodiaquine. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol* 1991; **95** : 369-75.
- 6 - CHURCHILL FC, PATCHEN LC, CAMPBELL CC *et Coll* - Amodiaquine as a prodrug: importance of metabolite(s) in the antimalarial effect of amodiaquine in humans. *Life Sci* 1985; **36** : 53-42.
- 7 - CHURCHILL FC, MOUNT DL, PATCHEN LC, BJORKMAN A - Isolation, characterization and standardisation of a major metabolite of amodiaquine by chromatographic and spectroscopic methods. *J Chromatogr* 1986; **377** : 307-318.
- 8 - MOUNT DL, PATCHEN LC, NGUYEN-DINH P *et Coll* - Sensitive analyse of blood for amodiaquine and 3 metabolites by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatogr* 1986; **383** : 375-86.
- 9 - LI XQ, BJORKMAN A, ANDERSON TB *et Coll* - Amodiaquine clearance and its metabolism to N-desethylamodiaquine is mediated by CYP2C8: A new high affinity and turnover enzyme-specific probe substrate. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; **300** : 399-407.
- 10 - CAVACO I, SROMBERG-NORKLIT J, KANEKO A *et Coll* - CYP2C8 polymorphism frequencies among malaria patients in Zanzibar. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; **61** : 15-18.
- 11 - PARIKH S, OUEDRAOGO JB, GOLDSTEIN JA *et Coll* - Amodiaquine metabolism is impaired by common polymorphism in CYP2C8. Implications for malaria treatment in Africa. *Clin Pharmacol Ther* 2007 (in press).
- 12 - ROWER S, BIENZLE U, LAMBERTZ U *et Coll* - High prevalence of the cytochrome P4502C8-2 mutation in northern Ghana. *Trop Med Int Health* 2005; **10** : 1271-3.
- 13 - ADJUIK M, AGAMEY P, BORRMANN S *et Coll* - Amodiaquine-artesunate versus amodiaquine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in African children: a randomized multicentre trial *Lancet* 2002; **359** : 1365-72.
- 14 - OLLIARO P, VAILLANT M, REVATI P *et Coll* - Artesunate plus amodiaquine (AS+AQ) for the treatment of uncomplicated falciparum malaria and inventory and systematic review of safety and efficacy data. American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 55th annual meeting, Atlanta.
- 15 - BRASSEUR P, AGNAMEY P, CISSE M *et Coll* - Artesunate (AS) plus amodiaquine (AQ) for treating falciparum malaria. Assessing the efficacy and tolerability during 6 years of field deployment in southern Senegal. American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 55th annual meeting, Atlanta, Georgia, USA, 12-16 November 2006.