

RAPPORT TECHNIQUE INTER-AGENCES

Traitement du paludisme simple à *P. falciparum* au cours du premier trimestre de la grossesse: Mise en œuvre des lignes directrices révisées de l'OMS (25 Novembre 2022)

Table des matières

Table des matières	1
Abréviations.....	2
Résumé	2
Contexte	2
Nouvelle recommandation de l'OMS sur la prise en charge des cas de paludisme au cours du premier trimestre de la grossesse (Recommandation forte, basée sur des preuves peu fiables) ¹⁹	4
Avantages attendus	4
Considérations relatives à la mise en œuvre de la nouvelle recommandation	4
Justification de cette mise à jour	6
Données comparatives sur le traitement du paludisme simple par les antipaludiques à base d'artémisinine et la quinine	7
Annexe 1. Foire aux questions (FAQ)	11
Annexe 2. Nombre de grossesses exposées confirmées pour chaque type de traitement à l'artémisinine	13
Références	14



U.S. President's Malaria Initiative



Abréviations

AAP	Artésunate+atovaquone-proguanil
AL	Artémether-luméfantrine
ASAQ	Artésunate-amodiaquine
ASMQ	Artésunate-mefloquine
CTA	Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine
DHA-PQP	Dihydroartémisinine-pipéraquline
DI	Données individuelles
G6PD	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
TPIg	Traitement préventif intermittent pendant la grossesse
MII	Moustiquaires imprégnées d'insecticide
PYR-AS	Pyronaridine-artésunate
RRajusté	Risque relatif ajusté
SP	sulfadoxine-pyriméthamine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé

Résumé

Le 25 novembre 2022, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a révisé les lignes directrices pour le traitement du paludisme simple au cours du premier trimestre afin d'inclure artémether-luméfantrine (AL) comme option thérapeutique recommandée¹. Cette recommandation est fondée sur un examen des preuves de la sécurité des traitements à base d'artémisinine utilisés en début de grossesse. Une méta-analyse révisée des études observationnelles prospectives sur les grossesses exposées aux antipaludiques à base d'artémisinine et aux antipaludiques sans artémisinine au cours du premier trimestre n'a montré aucune preuve de tératogénicité ou d'embryotoxicité basée sur le risque de fausse couche, de mortinatalité ou d'anomalies congénitales majeures associées aux traitements à base d'artémisinine. Les grossesses traitées au cours du premier trimestre avec AL, la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA) pour laquelle la plupart des données de sécurité pour le premier trimestre sont disponibles, présentaient un risque d'issue défavorable de la grossesse inférieur de 42 % à celui des grossesses traitées avec de la quinine orale. Les données de sécurité de cette méta-analyse, ainsi que la tolérance supérieure et une meilleure adhérence, une efficacité plus élevée, une durée plus longue de la protection post-traitement et la large disponibilité des CTA, sont à la base de la recommandation de l'OMS selon laquelle AL est le traitement préféré pour le paludisme simple à *P. falciparum* au cours du premier trimestre de la grossesse. Dans les pays où AL n'est pas recommandée ou n'est pas disponible, d'autres CTA tels que artésunate-amodiaquine (ASAQ), dihydroartémisinine-pipéraquline (DHA-PQP) ou artésunate-méfloquine (ASMQ) peuvent être utilisés. Tous les pays d'endémie palustre doivent envisager de mettre à jour leurs directives nationales en matière de traitement afin d'appliquer la nouvelle recommandation visant à assurer que toutes les femmes enceintes reçoivent le meilleur traitement possible au cours du premier trimestre.

Contexte

L'infection palustre pendant la grossesse est un problème de santé publique majeur, pouvant entraîner une morbidité et une mortalité maternelles et fœtales graves. Des études récentes ont montré que le paludisme au cours du premier trimestre peut provoquer une anémie maternelle, une mort fœtale et un retard de croissance fœtale, même lorsque les infections sont subcliniques.¹ L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) recommande une approche à trois volets pour prévenir les conséquences du paludisme pendant la grossesse, notamment l'administration d'un traitement préventif intermittent pendant la grossesse (TPIg) à base de sulfadoxine-pyriméthamine (SP), l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) et la prise en charge appropriée des cas par un traitement rapide et efficace du paludisme chez les femmes enceintes.² Le TPIg avec SP n'est pas recommandé au cours du premier trimestre, c'est-à-dire avant 13 semaines de gestation, car l'utilisation d'antagonistes des folates au cours du premier trimestre peut être associée à des anomalies du tube neural.^{3,4} Un diagnostic et un traitement rapides et efficaces des infections palustres au cours du premier trimestre de la

¹ <https://www.who.int/publications/i/item/guidelines-for-malaria>

Mise en œuvre des lignes directrices révisées de l'OMS en matière de traitement (Mars 2023)

grossesse sont donc particulièrement importants, tout comme l'utilisation de MII pour prévenir les infections. L'OMS recommande les CTA comme traitement de première intention du paludisme simple à *P. falciparum* dans la population générale depuis 2001, et dans les deuxième et troisième trimestres de la grossesse depuis 2006. Auparavant, la quinine avec ou sans clindamycine était recommandée pour le traitement du paludisme au cours du premier trimestre, et les CTA n'étaient pas recommandées, en raison de l'embryotoxicité de l'artémisinine et de ses dérivés identifiée dans les études animales, à moins qu'aucun traitement alternatif ne soit disponible.^{5,6} Par ailleurs, jusqu'à présent, il y avait peu d'informations sur les risques liés à l'exposition accidentelle des femmes enceintes aux CTA au cours du premier trimestre, bien que les CTA soient largement disponibles sur les marchés publics et privés de vente au détail d'antipaludiques.^{7,8} Des études comportementales ont révélé que, dans la pratique, les femmes dans leur premier trimestre étaient plus susceptibles d'être traitées avec une CTA qu'avec de la quinine en Afrique sub-saharienne.⁹⁻¹² Cela s'explique par le fait que les femmes peuvent ne pas savoir ou déclarer qu'elles sont enceintes au moment où elles recherchent des soins, et que les prestataires de soins n'évaluent pas toujours l'état de grossesse chez les femmes en âge de procréer. De plus, les agents de santé et les femmes enceintes ne respectent pas toujours les schémas thérapeutiques quinine + clindamycine en raison d'une mauvaise tolérance et du schéma thérapeutique complexe de 7 jours, et la clindamycine est souvent non disponible.

En avril 2022, l'OMS a convoqué une réunion du Groupe d'élaboration des lignes directrices sur la chimiothérapie antipaludique afin d'élaborer de nouvelles recommandations fondées sur l'examen de nouvelles preuves de la sécurité des CTA au cours du premier trimestre de la grossesse. Ces nouvelles données sont basées sur une méta-analyse mise à jour des données sur la sécurité des expositions humaines documentées au cours du premier trimestre en Asie et en Afrique (737 **traitements à base d'artémisinine (TBA)** et 1 076 **traitements sans artémisinine**). Les résultats indiquent que l'exposition aux traitements à base d'artémisinine au cours du premier trimestre de la grossesse n'augmente pas le risque de fausse couche, de mortinatalité ou d'anomalies congénitales majeures par rapport aux traitements sans artémisinine, y compris la quinine.¹³ De plus, le traitement par AL au cours du premier trimestre a été associé à un nombre significativement plus faible (42 % de moins) d'issues indésirables de la grossesse que le traitement par la quinine orale au cours du premier trimestre. Ces données, ainsi que les preuves d'une meilleure efficacité, d'une meilleure prophylaxie post-traitement, d'une meilleure tolérance et d'une meilleure adhésion au traitement au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse,^{14-16,17,18} indiquent que le **schéma AL de 3 jours, deux fois par jour, qui est la CTA pour laquelle il existe le plus de preuves de sécurité, devrait remplacer le schéma quinine de 7 jours, toutes les 8 heures, comme traitement privilégié** du paludisme simple à *P. falciparum* au cours du premier trimestre de la grossesse.

À partir de l'examen mis à jour, l'OMS a formulé une solide recommandation sur le **traitement du paludisme simple au cours du premier trimestre de la grossesse**¹⁹ et recommande aux autorités sanitaires nationales d'appliquer cette recommandation dans le cadre de leurs politiques nationales de traitement.

Nouvelle recommandation de l'OMS sur la prise en charge des cas de paludisme au cours du premier trimestre de la grossesse

(Recommandation forte, basée sur des preuves peu fiables)¹⁹

Traitement des femmes enceintes atteintes de paludisme simple à *P. falciparum* par l'association artémether-luméfantrine au cours du premier trimestre.

- Les expositions limitées à d'autres CTA (artésunate-amodiaquine, artésunate-méfloquine et dihydroartémisinine-pipéraquine) suggèrent que les preuves actuelles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation systématique de ces autres CTA au cours du premier trimestre de la grossesse. Toutefois, conformément à la recommandation précédente de l'OMS qui prévoyait une utilisation limitée des CTA si le médicament recommandé en première intention n'était pas disponible, l'utilisation de ces autres CTA peut être envisagée lorsqu'artémether-luméfantrine n'est pas une CTA recommandée pour le paludisme simple ou n'est pas disponible, étant donné les résultats plus médiocres démontrés du traitement à la quinine, ainsi que les difficultés liées à l'observance d'un traitement de sept jours.
- Les antifoliques sont contre-indiqués au cours du premier trimestre de la grossesse. Par conséquent, les CTA contenant de la sulfadoxine-pyriméthamine sont contre-indiqués pendant le premier trimestre de la grossesse.
- Il n'y a actuellement aucune documentation sur l'utilisation de l'association pyronaridine-artésunate au cours du premier trimestre de la grossesse.
- La pharmacovigilance continue et la recherche clinique, y compris les essais prospectifs contrôlés sur l'efficacité et la sécurité des médicaments antipaludiques pour le traitement du paludisme pendant la grossesse, doivent être soutenues et financées.

Avantages attendus

- L'adoption de la nouvelle recommandation de l'OMS contribue à simplifier les directives nationales de traitement du paludisme simple à *P. falciparum*, car tous les adultes, quel que soit leur état de grossesse, peuvent désormais être traités par AL. La grossesse ne nécessitera plus de directives distinctes pour le traitement du paludisme dans les milieux où AL est le traitement de première intention. Cela réduira la confusion parmi les agents de santé concernant le traitement des femmes enceintes.
- Les CTA agissent plus rapidement et sont plus efficaces que la quinine, avec des effets de protection post-traitement plus longs. On s'attend à ce que le taux d'adhésion, et donc l'efficacité, soit plus élevé avec les CTA qu'avec la quinine, car le traitement est plus court, le schéma thérapeutique plus simple à administrer et mieux toléré que la quinine.

Considérations relatives à la mise en œuvre de la nouvelle recommandation

Indication

- L'administration d'AL au cours du premier trimestre est recommandée uniquement pour la prise en charge des cas simples de paludisme. AL n'est pas actuellement recommandée pour les stratégies de prévention du paludisme (c'est-à-dire le traitement préventif intermittent ou l'administration massive de médicaments, etc.) car la proportion bénéfice-risque est différente pour les patientes non infectées qui peuvent ne pas bénéficier directement du traitement et en raison de l'incertitude qui demeure quant aux effets indésirables potentiels de l'exposition à certains médicaments sur la grossesse.

Il a été rapporté que la concentration sanguine de luméfántrine au jour 7 était significativement plus faible chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes²⁰ cependant, les directives actuelles de dosage d'AL doivent être suivies jusqu'à ce que l'optimisation de la dose pour les femmes enceintes soit déterminée. L'absorption d'AL est significativement augmentée si le médicament est pris avec des matières grasses.^{20,21}

Approvisionnement en médicaments et gestion de la chaîne d'approvisionnement

- Seuls les ALs de qualité prouvée doivent être utilisés. Les sources de médicaments préqualifiés par l'OMS peuvent être trouvées via le lien suivant : <https://extranet.who.int/prequal/content/prequalified-lists/medicines>. L'OMS a préqualifié plusieurs produits pharmaceutiques finis d'artéméthér-luméfántrine avec des concentrations de comprimés de 80mg/480mg qui permettent de réduire le nombre de comprimés par dose pour les patientes adultes. La liste du Fonds mondial des produits pharmaceutiques conformes à la politique d'assurance qualité est accessible via le lien suivant: https://www.theglobalfund.org/media/4756/psm-productsmalaria_list_en.pdf. Les deux listes sont régulièrement mises à jour.
- Étant donné qu'AL est déjà largement fournie dans les milieux où elle constitue le traitement de première ligne, l'achat supplémentaire d'AL pour traiter le paludisme au cours du premier trimestre devrait avoir un impact minimal sur la gestion de la chaîne d'approvisionnement en antipaludiques.⁹⁻¹²
- Pour les pays où AL n'est pas le traitement de première ligne recommandé ou n'est pas disponible, on peut utiliser (ASAQ, ASMQ et DHA-PQP) pour le traitement du paludisme simple au cours du premier trimestre de la grossesse.
- Le coût des CTA, y compris AL, est généralement plus élevé que celui de la quinine dans le secteur privé. Dans de nombreux pays, le traitement du paludisme dans le secteur public est fourni gratuitement aux enfants de moins de cinq ans et aux femmes enceintes.
- Il est important de prévoir un stock de quinine orale et de clindamycine en cas d'allergie connue à AL ou à d'autres CTA.²²

Surveillance de la sécurité

- Le suivi de l'innocuité du traitement antipaludique pendant la grossesse est important et il faut continuer à apporter des informations supplémentaires, en particulier pour collecter davantage de données sur les CTA autres qu'AL ainsi que sur les anomalies congénitales spécifiques.¹⁵ Les pays d'endémie palustre sont vivement encouragés à mettre en place un **système de pharmacovigilance actif pour les médicaments antipaludiques** utilisés au cours du premier trimestre de la grossesse. Il existe plusieurs publications sur les méthodes et les protocoles d'évaluation de la sécurité des médicaments pendant la grossesse dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.²³⁻²⁵ Cette surveillance active de la pharmacovigilance chez les femmes enceintes doit être largement encouragée, et les prestataires de santé doivent être incités à enregistrer les femmes traitées par des antipaludiques pendant la grossesse afin d'améliorer la participation et le recrutement. Les projets de recherche et les programmes de surveillance doivent être intégrés au niveau national et les pays sont encouragés à fournir régulièrement des données de sécurité à ce registre international de l'OMS.

Les considérations clés pour les pays qui collectent des données de sécurité sur le traitement antipaludique pendant la grossesse sont les suivantes :

- Il faut davantage de données sur les différentes associations thérapeutiques car plus de 70 % des données de sécurité recueillies à ce jour concernent AL.
- Il faut davantage de données sur les anomalies congénitales, en particulier sur les anomalies internes telles que les anomalies cardiovasculaires. Cela nécessitera une évaluation systématique des nouveau-nés exposés in-utero par des professionnels de santé formés.

- La datation précise de la grossesse et de la viabilité du fœtus avant le traitement seront également nécessaires pour élargir la cohorte de femmes exposées pendant la période présumée de sensibilité de l'embryon.
- La méthodologie de notification des résultats de la grossesse, y compris les fausses couches et les mortinaissances, doit être plus largement promue et adoptée.²⁶
- Étant donné la cooccurrence relativement fréquente du paludisme et du VIH, il est important de prendre en compte les interactions médicamenteuses potentielles entre les antipaludiques et les régimes de traitements antirétroviraux.
- Des messages sur la sécurité des médicaments pendant la grossesse et l'importance de l'évaluation de l'état de grossesse au point de service doivent être diffusés pour encourager l'utilisation rationnelle des médicaments dans ce groupe vulnérable. Cela nécessitera une communication pour le changement comportemental et la prise en compte des normes sociales relatives à la grossesse.

Renforcement des systèmes de santé

- Les programmes nationaux de lutte contre le paludisme doivent garantir l'inclusion d'AL dans les stratégies nationales de lutte contre le paludisme et la large diffusion de directives claires sur le traitement du paludisme basées sur la recommandation de l'OMS, et veiller à ce que cela soit reflété dans les directives pertinentes pour les soins prénataux et les agents de santé communautaires dans les environnements dans lesquels ils fournissent un traitement contre le paludisme.
- Ce changement de politique est l'occasion de renforcer les groupes de travail techniques nationaux axés sur ou incluant le paludisme pendant la grossesse, afin d'améliorer la qualité et la couverture des interventions liées au paludisme pendant la grossesse.
- Le développement des capacités pour améliorer les connaissances des agents de santé est important. Plusieurs études ont montré une faible connaissance des prestataires de santé et une faible adhésion des patientes au traitement du paludisme pendant la grossesse tel que recommandé dans les directives nationales de traitement^{12,27} ; les éléments déterminants l'adhésion des prestataires doivent être évalués dans les secteurs public et privé.²⁸
- Il importe également d'identifier les obstacles potentiels à l'utilisation des CTA au cours du premier trimestre au niveau de la patiente et dans les communautés, ainsi que les obstacles à la mise en œuvre parmi les prestataires de santé et les autres parties prenantes (y compris les dirigeants communautaires, les gestionnaires de programmes, les donateurs, les décideurs et les leaders d'opinion).²⁸

Justification de cette mise à jour

La restriction de l'utilisation des CTA au cours du premier trimestre de la grossesse était fondée sur la toxicité embryonnaire identifiée dans les études animales^{6,29} et sur des informations limitées concernant l'exposition humaine. Les examens précédents de l'OMS sur la sécurité des antipaludiques à base d'artémisinine au cours du premier trimestre de la grossesse ont eu lieu en 2002 et 2006.^{30,31} Au moment de la deuxième consultation, les preuves examinées étaient limitées à 170 expositions humaines au premier trimestre en Thaïlande, ce qui était insuffisant pour évaluer si l'embryotoxicité observée dans les études animales pouvait également se produire chez les humains. Depuis cette première consultation, plusieurs études ont fourni des informations supplémentaires sur la sécurité des antipaludiques à base d'artémisinine en début de grossesse avec des données sur plus de 1000 grossesses traitées au premier trimestre avec un dérivé de l'artémisinine (voir annexe 2). **Aucune de ces études n'a mis en évidence de tératogénicité de l'artémisinine ou de risque accru de perte de grossesse par rapport aux femmes enceintes exposées à un traitement à la quinine.** En 2015, l'OMS a convoqué une réunion du groupe d'examen des preuves sur le paludisme pendant la grossesse³² y compris un examen des nouvelles preuves provenant d'une méta-analyse des données sur la sécurité des expositions humaines documentées au cours du premier trimestre en Asie et en Afrique (717 artémisinine et 947 quinine) qui a indiqué que l'exposition aux CTA au cours du premier trimestre de la grossesse n'augmente pas le risque de fausse couche, de mortinatalité ou d'anomalies congénitales majeures par rapport à la quinine.³³ Bien que le Groupe d'examen des

données probantes et le Comité consultatif sur le paludisme aient recommandé à l'époque une mise à jour des directives de traitement pour « envisager l'inclusion opportune des CTA comme option thérapeutique de première intention pour le paludisme simple à *P. falciparum* »³⁴ cela ne s'est pas concrétisé. En 2021, l'OMS a demandé une mise à jour de la méta-analyse originale avec toutes les nouvelles données de sécurité disponibles depuis 2015, dans le but de réexaminer les preuves de la sécurité de l'artémisinine utilisée pour le traitement du paludisme au cours du premier trimestre de la grossesse.

En plus des preuves résumées dans les lignes directrices de l'OMS sur le paludisme¹⁹, l'OMS prépare une mise à jour d'un rapport technique sur la sécurité des traitements antipaludiques à base d'artémisinine et sans artémisinine au cours du premier trimestre de la grossesse, qui fournit un examen approfondi des données probantes.⁷¹

Données comparatives sur le traitement du paludisme simple par les antipaludiques à base d'artémisinine et la quinine

Il n'existe actuellement aucun essai contrôlé randomisé comparant la sécurité et/ou l'efficacité des CTA et de la quinine au cours du premier trimestre. Le tableau 1 présente une comparaison des principales caractéristiques des CTA et de la quinine.

Les résultats d'essais cliniques menés chez des adultes non enceintes et des femmes enceintes du deuxième ou du troisième trimestre montrent que les CTA sont plus efficaces que les thérapies à base de quinine pour le traitement du paludisme simple.^{14-16,35} Une méta-analyse de quatre essais contrôlés randomisés menés en Afrique subsaharienne et en Thaïlande pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* au cours des deuxième et troisième trimestres a montré que les CTA étaient plus efficaces que les traitements oraux à base de quinine, avec une clairance parasitaire plus rapide, des taux d'échec thérapeutique corrigés par PCR plus faibles, un portage de gamétocytes plus faible et un poids moyen à la naissance plus élevé.¹⁴ Une méta-analyse récente de 48 études d'efficacité a confirmé que les CTA présentaient un risque d'échec thérapeutique nettement inférieur à celui des traitements à base de quinine pendant la grossesse.¹⁵ Ceci a été confirmé par une récente méta-analyse rapportant que les grossesses du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre traitées à la quinine présentaient un risque d'échec thérapeutique 6 fois plus élevé que celles traitées avec AL.¹⁶ Les CTA sont beaucoup mieux tolérées que la quinine, qui est associée à un cinchonisme se manifestant par des acouphènes, des nausées, des maux de tête et une vision floue. En outre, on s'attend à ce que l'adhésion aux CTA, prises 1 ou 2 fois par jour pendant 3 jours, soit plus élevée que pour la quinine qui doit être prise 3 fois par jour pendant 7 jours.³⁶

Tableau I. Comparaisons sommaire entre les cta et la quinine

	Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine	Quinine
Sécurité et tolérance	<ul style="list-style-type: none"> • Les effets secondaires courants sont les nausées, les vomissements et la diarrhée, qui sont également des symptômes du paludisme lui-même.^{37,38} Les effets secondaires sont généralement légers ; les effets indésirables graves sont rares. • Des inquiétudes ont été exprimées quant à la tératogénéicité en début de grossesse en raison de l'embryotoxicité (chez les rats, les lapins et les singes) de l'artémisinine en tant que classe à faible dose.²⁹ • Médicaments partenaires des CTA: <ul style="list-style-type: none"> • SP, un antifolate, est contre-indiquée au cours du premier trimestre • la luméfantrine, l'amodiaquine,³⁹ et la pipéraquine sont considérées comme probablement sûres • la méfloquine est approuvée pour une utilisation au cours du premier trimestre (Etats-Unis et Royaume-Uni)⁴⁰ • les données sur l'utilisation de la pyronaridine au cours de n'importe quel trimestre de la grossesse sont limitées, bien qu'aucun signal de sécurité n'ait été rapporté avec la pyronaridine dans les études précliniques.⁴⁰ • Les registres de grossesse n'ont pas trouvé d'augmentation du risque de perte de grossesse (fausse couche ou mortinaissance), ou d'anomalies congénitales majeures associées à l'exposition à l'artémisinine en début de grossesse par rapport à la quinine.^{33,41} 	<ul style="list-style-type: none"> • Faible tolérance ; les nausées, les vomissements et le cinchonisme sont fréquents mais légers et disparaissent relativement rapidement à l'arrêt du médicament.^{35,36} L'hypoglycémie est un effet secondaire courant, en particulier chez les femmes enceintes, et peut être légère ou grave. Les effets indésirables graves sont rares et comprennent des éruptions cutanées, de l'asthme, une thrombocytopénie, des atteintes hépatiques, une psychose, une cytopénie et un syndrome hémolytique et urémique.⁴² • Recommandée pendant la grossesse, bien que les preuves soient surtout historiques (pas de données d'essai au 1er trimestre). • Les études sur les animaux ont rapporté que la quinine affectait le développement du cerveau et de l'oreille interne chez le lapin, le chinchilla et le cobaye à des doses proches ou inférieures à la dose thérapeutique pour le paludisme. La quinine a provoqué des morts embryonnaires chez le lapin, la souris, le chinchilla et le chien à des doses relativement faibles.⁴⁰
Efficacité	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun essai contrôlé randomisé n'a été réalisé avec les CTA ou la quinine pour le traitement du paludisme au cours du premier trimestre de la grossesse. • Les CTA ont une meilleure efficacité que la quinine dans le 2e/3e trimestre de la grossesse et dans les populations non enceintes pour le paludisme simple.^{14,15} • La durée plus longue de la protection post-traitement conférée par les CTA est un autre avantage important pendant la grossesse, car elles préviennent les nouvelles infections pendant plusieurs semaines, alors que la quinine n'a aucun effet de protection post-traitement en raison de sa courte demi-vie.^{17,18} • Le traitement parentéral avec l'artésunate est supérieur à la quinine dans le traitement du paludisme grave.^{2,43, 44} 	
Résistance aux médicaments	<ul style="list-style-type: none"> • Émergence d'une résistance partielle aux artémisines en Asie du Sud-Est^{45,46} et dans certaines parties de l'Afrique subsaharienne (Ouganda, Rwanda et Érythrée).⁴⁷ • Échec du traitement <10% pour AL et ASAQ dans certaines régions d'Afrique.^{15,46} 	<ul style="list-style-type: none"> • Résistance à la quinine documentée en Asie du Sud-Est.⁴⁸ • Preuve limitée de la résistance à la quinine en Afrique.^{35,49}
Administration / adhésion des patientes	<ul style="list-style-type: none"> • 2 fois par jour pendant 3 jours • AL doit être pris avec des matières grasses (repas) pour assurer une absorption adéquate de la luméfantrine²⁰ • L'observance du traitement varie selon le contexte et la population^{50,51} 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 fois par jour pendant 7 jours • L'adhésion est faible en raison de la mauvaise tolérance et du long régime de traitement³⁶ • Faible adhésion à l'usage recommandé avec la clindamycine
Coût	<ul style="list-style-type: none"> • Les coûts des CTA ont considérablement diminué ces dernières années et sont comparables à ceux de la quinine.^{7,8} 	<ul style="list-style-type: none"> • La quinine est peu coûteuse, mais le prix de l'association quinine et clindamycine est élevé.

	Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine	Quinine
Disponibilité	<ul style="list-style-type: none"> Les CTA à dose fixe sont largement disponibles et recommandées comme traitement de première intention pour le paludisme simple dans la plupart des pays où le paludisme est endémique. La couverture dans les secteurs public et privé a augmenté. 	<ul style="list-style-type: none"> La quinine est largement disponible, bien que l'utilisation de la thérapie combinée avec la clindamycine soit rare, en particulier en Afrique. Dans le secteur privé, les multiples marques de quinine, avec des sels et des dosages de comprimés différents, rendent difficile l'administration de doses de traitement correctes. Des rapports font état d'une disponibilité et d'un approvisionnement limités de la quinine dans le secteur public dans certaines régions d'Afrique, car elle est uniquement utilisée pour les patientes du premier trimestre.

Une récente revue systématique mise à jour et une méta-analyse des données individuelles des patientes (DIP) de sept études prospectives (dont 12 cohortes) n'ont pas trouvé d'augmentation du risque d'issue défavorable de la grossesse (critère d'évaluation composite comprenant la fausse couche, la mortinaissance ou des anomalies congénitales majeures) associée à l'exposition à l'artémisinine au cours du premier trimestre de la grossesse (n=736) par rapport à l'exposition à des produits autres que l'artémisinine (n=1074 [85% étaient de la quinine], rapport de risque ajusté (RRajusté : 0-71, intervalle de confiance à 95% 0-49-1-03) (Tableau 2).¹³ Quatorze études ont été identifiées, rapportant l'exposition à l'artémisinine au cours du premier trimestre, dont sept étaient éligibles et toutes incluses dans l'analyse des données individuelles des patientes ; cinq provenaient d'Afrique subsaharienne et une de l'Unité de recherche sur le paludisme de Shoklo (SMRU) à la frontière entre la Thaïlande et le Myanmar.

AL était la seule CTA pour laquelle les données étaient suffisantes pour une analyse de sous-groupe. Le risque d'issue défavorable de la grossesse était plus faible avec AL qu'avec la quinine orale au cours du premier trimestre (25/524 [4-8%] vs 84/915 [9-2%], RRajusté=0-58, 0-36-0-92). Des résultats similaires ont été observés pour les composantes individuelles : fausse couche (AL=15/465] vs quinine=68/915, RRajusté =0-67, 0-37-1-23), mortinaissance (AL=10/488 vs quinine=12/592, RRajusté =0-53, 0-22-1-24). Aucune anomalie congénitale majeure n'a été observée dans le groupe exposé à AL et la limite supérieure estimée de la prévalence des anomalies congénitales majeures était similaire à celle observée dans le groupe exposé à la quinine ou non exposé. Le risque correspondant d'issue défavorable de la grossesse dans l'analyse restreinte à l'exposition aux artémisinines pendant la période de sensibilité de l'embryon (6-12 semaines de gestation) était le RR ajusté = 0-95 (0-63-1-45).

Tableau 2. Résumé des estimations de l'effet des données de la méta-analyse examinée par l'oms : issues défavorables de la grossesse chez les femmes traitées par des antipaludiques au cours du premier trimestre.

Résultats	Nombre de participantes		Rapport de risque ajusté (IC 95 %)	Différence de risque (IC 95%)
	Traitement sans artémisinine#	Traitement à base d'artémisinine*		
Critère composite	96/1074	42/736	0.71 (0.49,1.03)	-25 (-45, 3)
Fausse couche	76/1070	27/669	0.74 (0.47,1.17)	-18 (-37, 12)
Mortinaissance	12/743	13/646	0.71 (0.32, 1.57)	-5 (-11, 9)
Perte fœtale	88/1074	40/736	0.70 (0.47, 1.02)	-24 (-43, 2)
Anomalies congénitales majeures	8/1074	2/736	0.60 (0.13, 2.87)	-3 (-6, 14)
	Quinine	AL		
Critère composite	84/915	25/524	0.58 (0.36-0.92)	-37 (-58, -7)
Fausse couche	68/913	15/464	0.67 (0.37-1.23)	-24 (-46, 16)
Mortinaissance	12/590	10/488	0.53 (0.22-1.24)	-10 (-16, 5)
Perte fœtale	80/915	25/524	0.56 (0.35-0.90)	-37 (-56, -8)
Anomalies congénitales majeures	4/915	0/524	NA	NA

Acronyme: AL, artéméther-luméfantrine.

*Traitement à base d'artémisinine inclus dans l'analyse : 637 CTA (525 AL, 32 ASAQ, 58 ASMQ, 19 DHA-PQP, 3 artséunate + atovaquone-proguanil), 95 AS (avec et sans clindamycine), 5 artésunate parentéral.

#Traitement sans artémisinine inclus dans l'analyse : 917 quinine orale (715 quinine en monothérapie, 202 quinine + clindamycine), 9 quinine parentérale, 147 chloroquine, 1 méfloquine, 1 atovaquone-proguanil, 1 quinine + méfloquine

Annexe I. Foire aux questions (FAQ)

Quels sont les antipaludiques considérés comme sûrs au cours du premier trimestre de la grossesse?

Antipaludiques considérés comme sûrs au cours du premier trimestre de grossesse	Antipaludiques avec des données limitées sur leur utilisation au cours du premier trimestre de la grossesse.	Antipaludiques contre-indiqués au premier trimestre de la grossesse
<ul style="list-style-type: none">• Chloroquine• Amodiaquine• Quinine• Clindamycine• Méfloquine• Artéméther-luméfántrine	<ul style="list-style-type: none">• Dihydroartémisinine-pipéraquine*• Méfloquine-artésunate*• Amodiaquine-artésunate*• Pyronaridine-artésunate‡	<ul style="list-style-type: none">• Sulfadoxine-pyriméthamine#• Triméthoprime-sulfaméthoxazole#• Primaquine• Tafénoquine• Doxycycline• Tétracycline

- *Peuvent être prescrits au 1er trimestre si artéméther-luméfántrine n'est pas disponible.
- ‡ Non recommandé actuellement au cours du 1er trimestre en raison des données très limitées sur l'exposition humaine au cours du 1er trimestre (voir annexe 2).
- # Contre-indiqués au cours du 1er trimestre mais utilisation approuvée au cours des 2ème et 3ème trimestres.

Pour plus de détails sur les données précliniques et cliniques concernant ces antipaludiques au cours du premier trimestre, voir le rapport de l'OMS intitulé: « Safety of artemisinins and non-artemisinin antimalarials in the first trimester of pregnancy: review of the evidence».71

AL peut-elle être utilisée pour le traitement des infections palustres avec d'autres espèces plasmodiales, y compris *P. vivax*?

Les directives actuelles de l'OMS pour le traitement du paludisme recommandent le traitement des adultes et les enfants atteints de « paludisme simple à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ou *P. knowlesi* » avec une CTA ou de la chloroquine (dans les zones où les infections sont sensibles à la chloroquine, voir section 5.2.1.5¹⁹). Les mêmes recommandations s'appliquent au traitement par CTA au cours du premier trimestre de la grossesse, à savoir traiter les femmes enceintes atteintes de paludisme simple par AL au cours du premier trimestre. Si AL n'est pas une CTA recommandée pour le paludisme simple ou n'est pas disponible, d'autres CTA peuvent être utilisées, à l'exception de l'artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine ou pyronaridine-artésunate.

Pourquoi n'y a-t-il pas d'essais cliniques randomisés sur les antipaludiques au cours du premier trimestre?

Les essais cliniques qui évaluent l'innocuité et l'efficacité de nouveaux médicaments, y compris les antipaludiques, excluent généralement les femmes enceintes par crainte de nuire à la mère et au fœtus. La période la plus préoccupante est le premier trimestre (âge gestationnel <13 semaines), lorsque l'organogenèse se produit et que le fœtus est le plus vulnérable à une éventuelle toxicité pour le développement. Recruter des femmes à ce stade précoce de la grossesse est un défi éthique et pratique. Par conséquent, les preuves du traitement des femmes enceintes en début de grossesse sont rares et, jusqu'à présent, elles ont été fondées sur des études d'observation de l'exposition accidentelle plutôt que sur des essais cliniques interventionnels. Cependant, il a fallu plus de 20 ans pour générer des preuves

solides en faveur d'AL à partir d'études observationnelles. Il est de plus en plus reconnu que les lacunes en matière de données sur l'utilisation sûre des médicaments chez les femmes enceintes doivent être traitées de manière éthique et rapide. En outre, la communauté internationale est de plus en plus favorable à la conception d'essais thérapeutiques qui prennent davantage en compte les participantes enceintes. Il est important d'évaluer les possibilités de mener des essais cliniques de traitements antipaludiques au cours du premier trimestre afin de permettre à ces femmes enceintes d'accéder rapidement aux meilleurs traitements.

Quel est le niveau de risque associé à l'artémisinine qui peut être exclu avec les preuves actuelles?

Niveau de risque détectable pour les fausses couches et la mortalité

Une récente méta-analyse de sept études de cohortes prospectives n'a révélé aucune augmentation du risque d'issue défavorable de la grossesse (y compris fausse couche, mortalité ou anomalies congénitales majeures) associée à l'exposition à l'artémisinine en début de grossesse (tableau 2).¹³ Cette étude pourrait exclure une augmentation du risque de fausse couche (perte fœtale spontanée avant 28 semaines de gestation) supérieure à 1,45 fois (comme le suggère la limite supérieure de l'intervalle de confiance pour l'estimation la plus prudente tenant compte de la période présumée de sensibilité de l'artémisinine à l'embryon) et une augmentation de 3,18 fois ou plus du risque de mortalité (perte fœtale à ou après 28 semaines de gestation).

Niveau de risque détectable pour les anomalies congénitales majeures

La méta-analyse des études d'observation n'a montré aucune différence dans la prévalence des anomalies congénitales majeures (définies comme toute anomalie structurelle jugée d'importance chirurgicale, médicale ou cosmétique à la naissance, détectée par l'examen basique des naissances vivantes par des accoucheuses formées) entre les personnes exposées au premier trimestre aux traitements à base d'artémisinine (TBA) par rapport aux traitements sans artémisinine (RR ajusté 0-60, 95%CI 0-13-2-87) ou aux personnes non exposées aux antipaludiques au premier trimestre (RR ajusté 0-99, 95%IC 0-24-4-03). Aucune anomalie congénitale majeure n'a été observée dans le groupe exposé à AL (0/482), et les estimations de l'IC à 95% suggèrent que la prévalence des anomalies congénitales majeures se situerait entre 0% et 0-79%. Cette limite supérieure de confiance est similaire au taux de fond de 0-69% d'anomalies congénitales majeures détectées à la naissance par examen basique dans le groupe non exposé aux antipaludiques (182/26270, IC 95% 0-60-0-80) et dans le groupe exposé à la quinine (4/545, 0-74%, IC 95% 0-29-1-88). Ni les déformations des membres ni les malformations cardiaques congénitales, qui ont été signalées chez les animaux, n'ont été observées dans les grossesses exposées au traitement à base d'artémisinine, bien que l'auscultation cardiaque des nouveau-nés n'ait été évaluée systématiquement que dans une seule étude et que les autres études n'aient pas procédé à un dépistage systématique des malformations cardiaques. Les principales anomalies congénitales observées chez les femmes enceintes exposées au traitement à l'artémisinine comprenaient une fente labiale et palatine, un cas de syndactylie bilatérale et un cas d'anus non perforé. Cette étude a permis d'exclure un risque accru d'anomalies congénitales majeures supérieur à 3,49 fois (comme le suggère la limite supérieure de l'intervalle de confiance pour l'estimation la plus prudente prenant en compte la période présumée de sensibilité embryonnaire à l'artémisinine).

Annexe 2. Nombre de grossesses exposées confirmées pour chaque type de traitement à l'artémisinine

Auteur	Pays	Année de publication	Nombre d'expositions confirmées au cours du premier trimestre	AL	DHA - PPQ	AS AQ	AS MQ	AAP	AS - SP	PYR - AS	AS	AS (IV/IM)
McGready ^{59,60}	Frontière entre la Thaïlande et le Myanmar	Publié et non publié entre 2000 et 2020	351	28	28	0	65	3			228	10
Deen ⁶¹	La Gambie	2001	77						77			
Adam ⁶²	Soudan	2001	1									1
Adam ⁶³	Soudan	2009	62	3					11			48
Dellicour ⁶⁴	Sénégal	2013	7			7						
Manyando ⁶⁵	Zambie	2010	156	156								
Rulisa ⁶⁶	Rwanda	2012	96	96								
Mosha ¹⁰	Tanzanie	2014	168	168								
Poespoprodjo ⁶⁷	Indonésie	2014	18		13							10
Dellicour ^{9,25}	Kenya	2017	85	85								
Sevene ²⁵	Mozambique	2017	21	21								
Tinto ²⁵	Burkina Faso	2017	41	1		40						
Ahmed ⁶⁸	Indonésie	Non publiée	204		204							
Gomes ²⁴	Kenya, Ghana, Tanzanie, Ouganda	2022	15	10	2	2						1
Rouamba ⁶⁹	Burkina Faso	2022	19	7	5	5					2	
Rouamba ⁷⁰	Burkina Faso	2020	13			13						
Lutete ⁵⁸	RDC	2021	6							6		
Total	13	2000-22	1340	575	252	67	65	3	88	6	230	70

Acronymes : AAP, artésunate+atovaquone-proguanil ; AL, artemether-luméfántrine; ASAQ, artesunate-amodiaquine; AS, artésunate; AS-SP, artesunate + sulfadoxine-pyriméthamine; DHA-PQP, dihydroartémisinine-pipéraquline; RDC, République Démocratique du Congo; IM, intramusculaire ; IV, intraveineuse; ASMQ, artesunate-méfloquine ; PYR-AS: pyronaridine-artésunate

Références

1. Rogerson SJ, Meshnick S. Malaria in Pregnancy: Late Consequences of Early Infections. *J Infect Dis* 2019; **220**(9): 1396-8.
2. OMS. Lignes directrices pour le traitement du paludisme. Troisième édition. Genève, Suisse : Organisation mondiale de la Santé, 2015.
3. 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 safety* 2007; **30**(6): 481-501.
4. OMS. Un cadre stratégique pour la prévention et la lutte contre le paludisme pendant la grossesse dans la région africaine. Brazzaville, Organisation mondiale de la Santé, Bureau régional pour l'Afrique http://whqlibdoc.who.int/afro/2004/AFR_MAL_04.01.pdf, 2004.
5. Clark RL. Embryotoxicity of the artemisinin antimalarials and potential consequences for use in women in the first trimester. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)* 2009; **28**(3): 285-96.
6. Clark RL. Teratogen update: Malaria in pregnancy and the use of antimalarial drugs in the first trimester. *Birth Defects Res* 2020; **112**(18): 1403-49.
7. Tougher S, Group AC, Ye Y, et al. Effect of the Affordable Medicines Facility--malaria (AMFm) on the availability, price, and market share of quality-assured artemisinin-based combination therapies in seven countries: a before-and-after analysis of outlet survey data. *Lancet* 2012; **380**(9857): 1916-26.
8. Group A, Tougher S, Hanson K, Goodman C. What happened to anti-malarial markets after the Affordable Medicines Facility-malaria pilot? Trends in ACT availability, price and market share from five African countries under continuation of the private sector co-payment mechanism. *Malar J* 2017; **16**(1): 173.
9. Dellicour S, Desai M, Aol G, et al. Risks of miscarriage and inadvertent exposure to artemisinin derivatives in the first trimester of pregnancy: a prospective cohort study in western Kenya. *Malar J* 2015; **14**(1): 461.
10. Moshia D, Mazuguni F, Mrema S, Sevene E, Abdulla S, Genton B. Safety of artemether-lumefantrine exposure in first trimester of pregnancy: an observational cohort. *Malar J* 2014; **13**: 197.
11. Sangare LR, Weiss NS, Brentlinger PE, et al. Patterns of anti-malarial drug treatment among pregnant women in Uganda. *Malar J* 2011; **10**: 152.
12. Riley C, Dellicour S, Ouma P, et al. Knowledge and Adherence to the National Guidelines for Malaria Case Management in Pregnancy among Healthcare Providers and Drug Outlet Dispensers in Rural, Western Kenya. *PLoS one* 2016; **11**(1): e0145616.
13. Saito M, McGready R, Tinto H, et al. First-trimester treatment with artemisinin derivatives versus non-artemisinin antimalarials and the risk of adverse pregnancy outcomes in Africa and Asia: Updated individual patient data meta-analysis. *The Lancet* 2023; **401**(10371):118-130.
14. Burger RJ, van Eijk AM, Bussink M, Hill J, Ter Kuile FO. Artemisinin-Based Combination Therapy Versus Quinine or Other Combinations for Treatment of Uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria in the Second and Third Trimester of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open forum infectious diseases* 2016; **3**(1): ofv170.
15. Saito M, Gilder ME, Nosten F, McGready R, Guerin PJ. Systematic literature review and meta-analysis of the efficacy of artemisinin-based and quinine-based treatments for uncomplicated falciparum malaria in pregnancy: methodological challenges. *Malar J* 2017; **16**(1): 488.
16. Saito M, Mansoor R, Kennon K, et al. Efficacy and tolerability of artemisinin-based and quinine-based treatments for uncomplicated falciparum malaria in pregnancy: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2020; **20**(8): 943-52.
17. Organisation mondiale de la Santé. Guidelines for the treatment of malaria. Third edition. Genève: Presse de l'OMS; 2015.

18. Bretscher MT, Dahal P, Griffin J, et al. The duration of chemoprophylaxis against malaria after treatment with artesunate-amodiaquine and artemether-lumefantrine and the effects of pfmdr1 86Y and pfcr1 76T: a meta-analysis of individual patient data. *BMC Medicine* 2020; **18**(1): 47.
19. OMS. Lignes directrices de l'OMS pour le paludisme, 25 novembre 2022. Genève, 2022.
20. Kloprogge F, Workman L, Borrmann S, et al. Artemether-lumefantrine dosing for malaria treatment in young children and pregnant women: A pharmacokinetic-pharmacodynamic meta-analysis. *PLoS Med* 2018; **15**(6): e1002579.
21. Ashley EA, Stepniewska K, Lindegardh N, et al. How much fat is necessary to optimize lumefantrine oral bioavailability? *Trop Med Int Health* 2007; **12**(2): 195-200.
22. Leonardi E, Gilvary G, White NJ, Nosten F. Severe allergic reactions to oral artesunate: a report of two cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; **95**(2): 182-3.
23. Dellicour S, ter Kuile FO, Stergachis A. Pregnancy exposure registries for assessing antimalarial drug safety in pregnancy in malaria-endemic countries. *PLoS Med* 2008; **5**(9): e187.
24. Mehta U, Clerk C, Allen E, et al. Protocol for a drugs exposure pregnancy registry for implementation in resource-limited settings. *BMC pregnancy and childbirth* 2012; **12**: 89.
25. Tinto H, Sevene E, Dellicour S, et al. Assessment of the safety of antimalarial drug use during early pregnancy (ASAP): protocol for a multicenter prospective cohort study in Burkina Faso, Kenya and Mozambique. *Reproductive health* 2015; **12**: 112.
26. Saito M, Gilder ME, Nosten F, Guerin PJ, McGready R. Methodology of assessment and reporting of safety in anti-malarial treatment efficacy studies of uncomplicated falciparum malaria in pregnancy: a systematic literature review. *Malar J* 2017; **16**(1): 491.
27. Sangaré L, Weiss N, Brentlinger P, et al. Patterns of antimalarial drug treatment among pregnant women in Uganda. *Malaria Journal* 2011; **10**: 152.
28. The SURE Collaboration. SURE Guides for Preparing and Using Evidence-Based Policy Briefs, 2011.
29. Clark RL. Safety of treating malaria with artemisinin-based combination therapy in the first trimester of pregnancy. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)* 2022; **111**: 204-10.
30. OMS, TDR. Assessment of the safety of artemisinin compounds in pregnancy: report of two joint informal consultations convened in 2006. Genève : OMS, 2007.
31. OMS. Assessment of the safety of artemisinin compounds in pregnancy: report of two joint informal consultations convened in 2002. Genève, Suisse : Organisation mondiale de la Santé, 2003.
32. OMS. Le paludisme pendant la grossesse. Rapport de réunion du groupe d'examen des preuves de l'OMS, Siège de l'OMS, Genève 13– 16 July 2015. Genève, Suisse : Siège de l'OMS, 2015.
33. Dellicour S, Sevene E, McGready R, et al. First-trimester artemisinin derivatives and quinine treatments and the risk of adverse pregnancy outcomes in Africa and Asia: A meta-analysis of observational studies. *PLoS Med* 2017; **14**(5): e1002290.
34. OMS. Recommendations on intermittent screening and treatment in pregnancy and the safety of ACTs in the first trimester. Genève, Suisse : Organisation mondiale de la Santé; 2015.
35. Achan J, Talisuna AO, Erhart A, et al. Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. *Malar J* 2011; **10**: 144.
36. Yeka A, Achan J, D'Alessandro U, Talisuna AO. Quinine monotherapy for treating uncomplicated malaria in the era of artemisinin-based combination therapy: an appropriate public health policy? *Lancet Infect Dis* 2009; **9**(7): 448-52.
37. Nosten F, White NJ. Artemisinin-based combination treatment of falciparum malaria. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2007; **77**(6 Suppl): 181-92.
38. Price R, van Vugt M, Phaipun L, et al. Adverse effects in patients with acute falciparum malaria treated with artemisinin derivatives. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 1999; **60**(4): 547-55.
39. Tagbor HK, Chandramohan D, Greenwood B. The safety of amodiaquine use in pregnant women. *Expert Opin Drug Saf* 2007; **6**(6): 631-5.
40. Clark RL. Animal Embryotoxicity Studies of Key Non-Artemisinin Antimalarials and Use in Women in the First Trimester. *Birth Defects Res* 2017; **109**: 1075-126.

41. Saito M, McGready R, Tinto H, et al. Pregnancy outcomes after first-trimester treatment with artemisinin derivatives versus non-artemisinin antimalarials: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet* 2023; **401**(10371): 118-30.
42. Looareesuwan S, Phillips RE, White NJ, et al. Quinine and severe falciparum malaria in late pregnancy. *Lancet* 1985; **2**(8445): 4-8.
43. D'Alessandro U, Hill J, Tarning J, et al. Treatment of uncomplicated and severe malaria during pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2018.
44. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, 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.
45. Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, et al. Spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med* 2014; **371**(5): 411-23.
46. OMS. Rapport mondial sur le paludisme 2017. Genève: Organisation mondiale de la Santé, 2017.
47. OMS. Malaria: Artemisinin resistance Q & A. 2022. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/artemisinin-resistance> (accessed 21 November 2022).
48. Pukrittayakamee S, Supanaranond W, Looareesuwan S, Vanijanonta S, White NJ. Quinine in severe falciparum malaria: evidence of declining efficacy in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; **88**(3): 324-7.
49. Pradines B, Pistone T, Ezzedine K, et al. Quinine-resistant malaria in traveler returning from Senegal, 2007. *Emerg Infect Dis* 2010; **16**(3): 546-8.
50. Yakasai AM, Hamza M, Dalhat MM, et al. Adherence to Artemisinin-Based Combination Therapy for the Treatment of Uncomplicated Malaria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Med* 2015; **2015**: 189232.
51. Banek K, Lalani M, Staedke SG, Chandramohan D. Adherence to artemisinin-based combination therapy for the treatment of malaria: a systematic review of the evidence. *Malar J* 2014; **13**: 7.
52. Gonzalez R, Mombo-Ngoma G, Ouedraogo S, et al. Intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy with mefloquine in HIV-negative women: a multicentre randomized controlled trial. *PLoS Med* 2014; **11**(9): e1001733.
53. Gonzalez R, Desai M, Macete E, et al. Intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy with mefloquine in HIV-infected women receiving cotrimoxazole prophylaxis: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med* 2014; **11**(9): e1001735.
54. Gonzalez R, Pons-Duran C, Piqueras M, Aponte JJ, Ter Kuile FO, Menendez C. Mefloquine for preventing malaria in pregnant women. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018; **3**: Cd011444.
55. Group PS, Pekyi D, Ampromfi AA, et al. Four Artemisinin-Based Treatments in African Pregnant Women with Malaria. *N Engl J Med* 2016; **374**(10): 913-27.
56. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; **343**(22): 1608-14.
57. Phillips-Howard PA, Wood D. The safety of antimalarial drugs in pregnancy. *Drug safety* 1996; **14**(3): 131-45.
58. Tona Lutete G, Mombo-Ngoma G, Assi SB, et al. Pyronaridine-artesunate real-world safety, tolerability, and effectiveness in malaria patients in 5 African countries: A single-arm, open-label, cohort event monitoring study. *PLoS Med* 2021; **18**(6): e1003669.
59. McGready R, Lee SJ, Wiladphaingern J, 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.
60. Moore KA, Simpson JA, Paw MK, et al. Safety of artemisinins in first trimester of prospectively followed pregnancies: an observational study. *Lancet Infect Dis* 2016; **16**(5): 576-83.
61. 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.
62. Adam I, Elwasila E, Mohammed Ali DA, Elansari E, Elbashir MI. Artemether in the treatment of falciparum malaria during pregnancy in eastern Sudan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004; **98**(9): 509-13.

63. Adam I, Elhassan EM, Omer EM, Abdulla MA, Mahgoub HM, Adam GK. Safety of artemisinins during early pregnancy, assessed in 62 Sudanese women. *Annals of tropical medicine and parasitology* 2009; **103**(3): 205-10.
64. Dellicour S, Brasseur P, Thorn P, et al. Probabilistic record linkage for monitoring the safety of artemisinin-based combination therapy in the first trimester of pregnancy in Senegal. *Drug safety* 2013; **36**(7): 505-13.
65. Manyando C, Mkandawire R, Puma L, et al. Safety of artemether-lumefantrine in pregnant women with malaria: results of a prospective cohort study in Zambia. *Malar J* 2010; **9**: 249.
66. Rulisa S, Kaligirwa N, Agaba S, Karema C, Mens PF, de Vries PJ. Pharmacovigilance of artemether-lumefantrine in pregnant women followed until delivery in Rwanda. *Malar J* 2012; **11**: 225.
67. Poespoprodjo JR, Fobia W, Kenangalem E, et al. Dihydroartemisinin-piperaquine treatment of multidrug resistant falciparum and vivax malaria in pregnancy. *PloS one* 2014; **9**(1): e84976.
68. Ahmed R. Pregnancy outcomes in women exposed to dihydroartemisinin-piperaquine during first trimester of pregnancy in Indonesia- Final Study Report. Unpublished, 2019.
69. Rouamba T, Valea I, Bognini JD, et al. Safety Profile of Drug Use During Pregnancy at Peripheral Health Centres in Burkina Faso: A Prospective Observational Cohort Study. *Drugs Real World Outcomes* 2018; **5**(3): 193-206.
70. Rouamba T, Sondo P, Derra K, et al. Optimal Approach and Strategies to Strengthen Pharmacovigilance in Sub-Saharan Africa: A Cohort Study of Patients Treated with First-Line Artemisinin-Based Combination Therapies in the Nanoro Health and Demographic Surveillance System, Burkina Faso. *Drug Des Devel Ther* 2020; **14**: 1507-21.
71. Recht J., Clark R., González R. et Dellicour S. Safety of artemisinin and non-artemisinin antimalarials in the first trimester of pregnancy : Review of evidence. Rapport technique de l'OMS. Sous presse.