

# THÉRAPEUTIQUE

## Évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'amodiaquine versus chloroquine dans le traitement de l'accès palustre simple chez l'enfant au Gabon.

V. Guiyedi (1), J. Koko (2), M. Bouyou Akotet (1), M. Mabika Manfoumbi (1), P. B. Matsiégui (2), B. Traoré (3) & M. Kombila (1)

(1) Département de parasitologie-mycologie-médecine-tropicale, Faculté de médecine et des sciences de la santé de Libreville, Gabon.

(2) Service de pédiatrie générale, Hôpital pédiatrique d'Owendo (Libreville).

(3) Département des maladies infectieuses-parasitaires-médecine tropicale. CHU Pitié-Salpêtrière (Paris). Adresse de correspondance : Dr Guiyedi Vincent INSERM 511, CHU Pitié Salpêtrière, 91 Bd de l'hôpital, 75 643 Paris Cedex 13. Tél : 33 (0)1 40 77 97 36, Fax : 33 (0)1 45 83 88 58. E-mail : guiyedi@ext.jussieu.fr

Manuscrit n°2255. "Thérapeutique". Reçu le 24 novembre 2000. Accepté le 6 juin 2001.

**Summary:** Evaluation of efficacy and tolerance of amodiaquine versus chloroquine treatment on children with uncomplicated *P. falciparum* malaria in Gabon.

We conducted a prospective study from September 1997 to January 1998 in Libreville (Gabon). Fifty-three (53) children with uncomplicated *P. falciparum* malaria were included and divided into two groups. The first group (27 patients) was treated with amodiaquine and the second (26 patients) with chloroquine. The efficacy and tolerance of amodiaquine 30 mg/kg base over 3 days (10 mg/kg daily) and chloroquine 25 mg/kg base over 3 days (10 mg/kg day 0, 10 mg/kg day 1, 5 mg/kg day 3) were estimated at days 7 and 14. Clinical examination and parasitaemia were assessed on days 0, 1, 2, 3, 7, 14. Haematological and biochemical parameters were determined on days 0 and 7. Amodiaquine was shown to be more effective than chloroquine in clinical response and ridding patients of parasites: adequate clinical response was significantly higher with amodiaquine than chloroquine [100% (27/27) versus 45% (9/20),  $p < 0.0005$ ]. Rates for early treatment failure (ETF) and late treatment failure (LTF) were respectively 35% and 12% with chloroquine. The parasitological success rate was significantly higher with amodiaquine than chloroquine on days 7 [93% (25/27) versus 62% (13/21),  $p < 0.008$ ] and 14 [100% (13/13) versus 44% (4/9),  $p < 0.01$ ]. The RI resistance type was 7% in the amodiaquine group. The rate of *in vivo* chloroquine-resistance was 53%, essentially of RII and RIII type. Overall, the two drugs were well tolerated.

**Résumé :**

Il s'agit d'une étude prospective menée de septembre 1997 à janvier 1998 à Libreville (Gabon). L'efficacité et la tolérance de l'amodiaquine à la dose de 30 mg/kg et de la chloroquine à celle de 25 mg/kg répartie en 3 jours ont été jugées sur une durée de 7 à 14 jours dans le traitement de l'accès palustre simple dû à *P. falciparum*. L'amodiaquine s'est montrée plus efficace que la chloroquine avec un taux de réponse clinique adéquate significativement plus élevé [100% (27/27) versus 45% (9/20),  $p < 0.0005$ ]. Il n'y a pas eu d'échec thérapeutique chez les patients traités par l'amodiaquine alors que, sous chloroquine, les taux d'échecs thérapeutiques précoces et tardifs ont été respectivement de 35% (9/26) et 12% (2/17). Une résistance de type RI a été retrouvée chez 7% (2/27) des malades traités par l'amodiaquine. Le taux de chloroquine-résistance *in vivo* était de 53% (11/21), de types RII et RIII surtout. Globalement, les deux médicaments ont été biologiquement bien tolérés.

efficacy  
tolerance  
amodiaquine  
chloroquine  
uncomplicated malaria  
*P. falciparum*  
hospital  
Libreville  
Gabon  
Sub-Saharan Africa

efficacité  
tolérance  
amodiaquine  
chloroquine  
paludisme simple  
*P. falciparum*  
hôpital  
Libreville  
Gabon  
Afrique intertropicale

### Introduction

Au Gabon, le paludisme sévit selon un mode endémique avec une transmission pérenne. Il est responsable de 30% des fièvres de l'enfant, liées dans 96,7% des cas dus à *Plasmodium falciparum* (17). C'est la première cause d'hospitalisation (18,5% des cas) et l'une des causes les plus fréquentes de mortalité, avec 7% de décès par an (7). L'élaboration d'une méthodologie visant à déterminer l'efficacité thérapeutique des antipaludiques chez les malades est une priorité de l'OMS, d'où la nécessité de la réalisation de pro-

tocoles d'étude destinés à évaluer le taux des échecs thérapeutiques (précoces ou tardifs) afin de guider la politique nationale d'utilisation des médicaments anti-paludiques (11).

La chloroquine reste le médicament le plus utilisé sur le continent africain dans le traitement de l'accès palustre simple, malgré l'extension des résistances. Au Gabon, les taux de chloroquine-résistance sont élevés *in vivo* et *in vitro* (8, 14). Cependant, la chloroquine est recommandée par le Programme national de lutte contre le paludisme en première intention. L'amodiaquine a été longtemps abandonnée en traitement curatif comme en prophylaxie, en raison d'accidents graves à

type d'agranulocytose et d'hépatotoxicité (6, 9). Au cours de ces dernières années, elle a fait l'objet d'études d'efficacité et de tolérance, particulièrement dans les accès de paludisme résistant à la chloroquine, sans que cette toxicité ait été signalée (1, 2, 10, 12). Dans le cadre du réseau de l'OCEAC (Organisation de coordination pour la lutte contre les endémies en Afrique centrale), des tests *in vivo* ont été réalisés afin d'évaluer la sensibilité des souches de *Plasmodium falciparum* chez des porteurs symptomatiques (5). Les résultats obtenus nous ont incités à effectuer au Gabon une étude comparative de l'efficacité et de la tolérance de la chloroquine *versus* amodiaquine dans le traitement de l'accès palustre simple.

## Patients et méthodes

Cette étude s'est déroulée sur une période de 5 mois, de septembre 1997 à janvier 1998. Elle a été conduite par le département de parasitologie-mycologie et de médecine tropicale de la faculté de médecine, en collaboration avec les services de pédiatrie générale de l'hôpital pédiatrique d'Owendo (HPO) et du Centre hospitalier de Libreville (CHL, Gabon). Les patients ont été inclus après avis favorable du comité d'éthique de la faculté de médecine de Libreville et obtention du consentement écrit et éclairé de leurs parents. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont ceux recommandés par l'OMS pour la surveillance des échecs thérapeutiques (11).

La numération parasitaire a été effectuée sur frottis sanguin et/ou sur goutte épaisse. Le seuil fixé pour le recrutement était de 1000 parasites asexués/microlitre de sang. Les prélèvements de sang veineux étaient réalisés sur EDTA pour la numération formule sanguine (NFS) et dans un tube sec pour le dosage des transaminases, de la bilirubine totale, de l'urée et de la créatinine.

Après l'examen clinique, seuls les patients présentant un accès palustre simple et pouvant être hospitalisés ont été inclus. Ils ont été tirés au sort et répartis en deux groupes. Un premier groupe traité par l'amodiaquine (Camoquin®), en comprimés de 200 mg, à la dose totale de 30 mg/kg répartie en trois jours. Le deuxième groupe traité par la chloroquine (Nivaquine®), en comprimés de 100 mg, à raison de 25 mg/kg répartis en trois jours également.

La surveillance clinique a été réalisée de J0 à J7 puis à J14. Des frottis sanguins et gouttes épaisses ont été réalisés à J0, J1, J2, J3, J7, J14. La guérison parasitologique a été définie par une parasitémie nulle sur frottis sanguin et goutte épaisse au cours du suivi du malade. La numération formule sanguine (NFS), le dosage de la bilirubine totale, des transaminases, de l'urée et de la créatinine ont été pratiqués à J0 et J7. En cas d'échec thérapeutique, un traitement par la quinine a été administré à la dose de 25 mg/kg/jour pendant cinq jours consécutifs et les patients ont été suivis jusqu'à guérison clinique et disparition de la parasitémie.

L'analyse des résultats a été faite sur le logiciel Epi-info version 6. Les taux de guérisons et d'échecs thérapeutiques ont été comparés en utilisant le test de <sup>2</sup> ou le test exact de FISHER en cas de nécessité. Le seuil de signification des tests a été fixé à 0,05. La parasitémie est exprimée en moyenne géométrique +/- une déviation standard.

## Résultats

Cette étude porte sur une population homogène de 74 enfants, âgés de un à quinze ans, avec un âge moyen de 5,2 ans (âges extrêmes : 1-14,5) dans le groupe amodiaquine

et un âge moyen de 5,0 ans (1-12) dans le groupe chloroquine. Vingt et un (21) patients ont été perdus de vue avant le septième jour (J7). Sur les 53 malades restant, 27 ont été traités par l'amodiaquine et 26 par la chloroquine. Les poids moyens dans chaque groupe étaient respectivement de 19,4kg (poids extrêmes: 8-49,2) et 18,1 kg (poids extrêmes: 9,2-42,6) (tableau I). Dans le groupe chloroquine, 5 enfants en échec thérapeutique précoce ont bénéficié d'un traitement par la quinine trois jours après l'admission (J3). Sur les 21 revus à J7, 9 l'ont été également à J14. Dans le groupe amodiaquine, 27 ont été suivis jusqu'à J7 et 13 jusqu'à J14.

Tableau I.

Caractéristiques générales de la population.  
General characteristics of the population.

	chloroquine*	amodiaquine*
âge moyen (extrêmes)	5,0 (1-12)	5,2 (1-14,5)
sexe (M / F)	15 M / 11 F	9 M / 18 F
poids moyen (extrêmes)	18,1 (9,2-42,6)	19,4 (8-49,2)

\* = non significatif

Le taux de réponses cliniques adéquates est significativement plus élevé après traitement par l'amodiaquine par rapport à la chloroquine [100% (27/27) *versus* 45 % (9/20),  $p < 0,0005$ ]. Nous n'avons pas observé d'échec thérapeutique dans le groupe amodiaquine. En revanche, dans le groupe de patients traités par la chloroquine, le taux d'échec thérapeutique précoce était de 35 % (9/26) parmi lesquels 7/9 avaient une fièvre avec goutte épaisse positive et 2/9 une parasitémie supérieure de 25 % à celle de J0. Le taux d'échec thérapeutique tardif était de 12 % (2/17). Deux patients du groupe chloroquine en échec thérapeutique précoce ont bénéficié d'un traitement à l'amodiaquine à J3 avec succès. Au total, nous avons observé 42 % (11/26) d'échec thérapeutique à la chloroquine. Les résistances de type RI ont été retrouvées chez 7 % (2/27) des patients traités par l'amodiaquine. Dans ce groupe, aucune résistance de type RII ou RIII n'a été retrouvée. Les résultats du test de chimiosensibilité *in vivo* à la chloroquine montrent que 53 % (11/21) des souches sont résistantes et 47 % (10/21) sensibles. La répartition des malades selon le type de chimiorésistance à la chloroquine montre que 10 % (2/21) étaient de type RI, 29% (6/21) de type RII et 14% (3/21) de type RIII (tableau II).

Tableau II.

Classification des réponses cliniques  
et des résistances *in vivo* en fonction du traitement.  
Classification of clinical responses and *in vivo* resistance  
according to treatment.

statut	chloroquine	amodiaquine
RCA	45 %*	100%*
ETP	35 %	0 %
ETT	12 %	0 %
R I	10 %	7 %
R II	29 %	0 %
R III	14 %	0 %

RCA: réponse clinique adéquate. ETP: échec thérapeutique précoce.  
ETT: échec thérapeutique tardif. R: résistance. RI +RII +RIII =53%.  
\* <sup>2</sup> = 11,9.\*p <0,0005.

Le nombre d'enfants fébriles était significativement plus élevé dans le groupe chloroquine que dans le groupe amodiaquine à J3 [27 % (7/26) *versus* 4 % (1/25);  $p < 0,03$ ] et à J14 [33 % (3/9) *versus* 0 % (0/13),  $p < 0,05$ ]. Les trois enfants du groupe chloroquine qui étaient fébriles à J14 présentaient une autre pathologie. Sept jours après traitement, respectivement 14 % (3/21) et 4 % (1/27) des malades présentaient une fièvre ( $p < 0,2$ ). Le seul patient fébrile à J7 dans le groupe amodiaquine était atteint d'une rhinopharyngite. À l'admission (J0),

des signes digestifs étaient présents chez 59 % (16/27) des patients du groupe amodiaquine et chez 65 % (17/26) du groupe chloroquine. Respectivement 59 % (16/27) et 54 % (14/26) présentaient des céphalées. Ces symptômes ont régressé en 2-3 jours sous amodiaquine et en 3-7 jours sous chloroquine. Dans le groupe amodiaquine, 11 % des patients ont présenté un prurit à J1 versus 19 % dans le groupe chloroquine (p = 0,45). Il disparut 2 à 3 jours après l'arrêt du traitement dans les deux groupes (tableau III).

Tableau III.

Évolution clinique selon le traitement (% de malades).  
Clinical evolution according to treatment (% of patients).

	chloroquine					amodiaquine						
	J0	J1	J2	J3	J7	J14	J0	J1	J2	J3	J7	J14
température	100	73	42	27 <sup>1</sup>	14 <sup>2</sup>	33 <sup>3</sup>	100	63	33	4 <sup>1</sup>	4 <sup>2</sup>	0 <sup>3</sup>
frissons	12	8	4	8	5	0	19	7	0	0	0	0
céphalées	54	19	8	8	10	0	59	19	0	0	0	0
prurit		19 <sup>a</sup>	15	8	0	0		11 <sup>a</sup>	7	0	0	0
d.abdominales	38	31	4	0	10	0	37	15	4	0	0	0
vomissements	65	19	15	0	10	0	59	19	4	0	0	0
diarrhées	20	15	8	0	5	0	15	7	4	4	0	0

<sup>(1)</sup> <sup>2</sup> = 3,5; p <0,03. <sup>(2)</sup> <sup>2</sup> = 0,56; p <0,2. <sup>(3)</sup> p <0,05. <sup>(4)</sup> <sup>2</sup> = 0,6; p =0,45.  
d =douleurs. nd =non déterminé.

Les taux de guérison parasitologique étaient significativement plus élevés dans le groupe amodiaquine que dans le groupe chloroquine à J7 [93 % (25/27) versus 62 % (13/21), p < 0,008] et à J14 [100% (13/13) versus 44% (4/9), p <0,01]. La parasitémie moyenne des patients ayant reçu l'amodiaquine était de 156454 (+/- 192950) trophozoïtes/µl à l'inclusion et de 8 (+/- 31) T/µl à J7. Aucun parasite n'était décelable à J14. Chez les enfants traités par la chloroquine, la parasitémie était de 103118 (+/- 93630) T/µl avant traitement. À J7, elle était de 2131 (+/- 5838) T/µl et à J14 de 812 (+/- 1227) T/µl. Les taux de réduction des charges parasitaires à J7 ont été de 99,9 % pour les patients traités par l'amodiaquine et de 97,4% pour la chloroquine. À J14, ils étaient respectivement de 100% et 99,2 % (tableau IV).

Tableau IV.

Evolution de la parasitémie selon le traitement.  
Evolution of parasitaemia according to treatment.

		chloroquine				amodiaquine			
		J0	J3	J7	J14	J0	J3	J7	J14
N		26	26	21	9	27	25	27	13
GE négative	nb	0	8	13	4	0	20	25	13
	%	0	31 <sup>1</sup>	62 <sup>2</sup>	44 <sup>3</sup>	0	80 <sup>1</sup>	93 <sup>2</sup>	100 <sup>3</sup>
parasitémie		103118/	4909/	2131/	812/	156454/	1973/	8,3/	0/
	moyenne/Sd	93630	7458	5838	1227	192950	10019	31	0
taux de réduction parasitaire (%)		0	96,4	97,4	99,2	0	98,6	99,99	100

nb = effectifs, GE = goutte épaisse, Sd = déviation standard,  
<sup>(1)</sup> <sup>2</sup> = 12,5 ;p<0,004. <sup>(2)</sup> <sup>2</sup> =7,05 ;p<0,003. <sup>(3)</sup> <sup>2</sup> =6,45 ;p<0,004.

Dans les deux groupes étudiés, la tolérance hématologique et biochimique était bonne : les taux moyens d'hémoglobine étaient de 8,6 (+/- 2,2) g/dl à J0 et de 8,1 (+/- 1,7) g/dl à J7 dans le groupe amodiaquine. Ils étaient respectivement de 8,4 (+/- 1,6) g/dl et de 8 (+/- 1,6) g/dl dans le groupe chloroquine. Le nombre de globules blancs était de 8 (+/- 3,6) 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> à J0 et de 9,1 (+/- 3,4) 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> à J7 dans le groupe amo-

Tableau V.

Variation des paramètres hématologiques et biochimiques selon le traitement.  
Variation of haematological and biochemical parameters according to treatment.

		hématologie						biochimie				
		GR	Hb	Ht	GB	PN	Mono	BT	ASAT	ALAT	Créat	
		(106/mm <sup>3</sup> )	(g/dl)	(%)	(103/mm <sup>3</sup> )	(%)	(%)	(µmol/l)	UI/l	UI/l	(µmol/l)	
CQ*	J0*	Moy (+/-Sd)	3,8 (0,7)	8,4 (1,6)	29,1 (5,3)	7,7 (3,4)	54 (13,4)	10,9 (4,8)	8,4 (4,8)	26,2 (24,3)	16,2 (22,7)	76 (28,8)
	J7*	Moy (+/-Sd)	4,2 (1,8)	8 (1,6)	28,1 (4,3)	8,9 (2,8)	47,7 (15,6)	10,2 (4,8)	5 (2,6)	27,4 (16,7)	14,7 (10,7)	60,3 (26,4)
AQ*	J0*	Moy (+/-Sd)	3,8 (0,7)	8,6 (2,2)	29,2 (6,4)	8 (3,6)	57,5 (14,7)	9,8 (6,5)	14 (15,9)	36,6 (31,5)	17,7 (17,1)	68 (27,3)
	J7*	Moy (+/-Sd)	3,5 (0,7)	8,1 (1,7)	28 (4,9)	9,1 (3,4)	40,5 (14,4)	12,8 (5,9)	7,7 (8,7)	33,7 (25,5)	21,8 (27)	64,1 (24)

CQ = chloroquine, AQ = amodiaquine, GR = globules rouges, Hb = hémoglobine, Ht = hématocrite, GB = globules blancs, PN = polynucléaires, Mono = monocytes, BT = bilirubine totale, ASAT = aspartate amino-transférase, ALAT = alanine amino-transférase, Créat = créatininémie.  
\* = non significatif

diaquine versus 7,7 (+/-3,4) 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> et 8,9 (+/-2,8) 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>. Il n'y a pas eu d'augmentation des transaminases (ASAT, ALAT); de même, les taux de créatininémie n'ont pas varié entre J0 et J7 dans les deux groupes. Les taux de bilirubine totale étaient de 14 (+/-15,9) µmol/l à J0 et de 7,7 (+/-8,7) µmol/l à J7 dans le groupe amodiaquine. Dans le groupe chloroquine, ils étaient respectivement de 8,4 (+/-4,8) et 5 (+/-2,6) µmol/l (tableau V).

## Discussion

L'amodiaquine s'est montrée plus efficace que la chloroquine dans le traitement de l'accès palustre simple aussi bien au plan clinique que parasitologique. En effet, aucun échec thérapeutique n'a été noté lors du traitement par l'amodiaquine alors qu'ils étaient retrouvés chez 42 % des patients traités par la chloroquine. Dans ce groupe, la fièvre régressait plus lentement (à J3, p < 0,03). Le taux de guérison parasitologique était supérieur chez les patients traités par l'amodiaquine à J3, J7 et J14, avec respectivement 80 %, 93 % et 100 % versus 31 %, 62 % et 44 % (p < 0,004). Une réponse clinique adéquate a été observée chez 100 % des patients sous amodiaquine contre 45 % pour la chloroquine.

Nos résultats rejoignent ceux des études antérieures réalisées à Libreville. Ils confirment la chimiosensibilité des souches gabonaises de *Plasmodium falciparum* à l'amodiaquine. En 1997, la sensibilité *in vivo* de l'amodiaquine était de 100 % (5). En 1998, PRADINES et coll n'ont pas observé de résistance *in vitro* sur des isolats prélevés chez des enfants de moins de quinze ans admis pour accès palustre simples ou graves (15). En Afrique centrale et de l'Ouest, des résultats analogues ont été rapportés. En 1988 et 1992, la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à l'amodiaquine était respectivement de 68,5 % et 100 % au Cameroun. En Guinée équatoriale, les taux variaient entre 78,6 % et 97,6 % (1, 10) alors qu'ils étaient de 100 % au Congo à la même période (4). Lors d'une enquête réalisée en 1994 en Côte d'Ivoire, PENALI et coll avaient observé une sensibilité de 100 % et 0% de résistance de *Plasmodium falciparum* à l'amodiaquine, prescrite à dose curative sur trois jours (12). Au Bénin, la guérison parasitologique est obtenue chez 96,2 % des patients en sept jours de traitement (16). La chimiosensibilité des souches plasmodiales à l'amodiaquine pourrait être liée à la faible consommation de cette molécule ces dernières années. En effet, l'utilisation de l'amodiaquine dans le traitement du paludisme fut déconseillée pendant les deux dernières décennies à cause du risque de toxicité hématologique (agranulocytose) et hépatique observé lorsqu'elle était prescrite en prophylaxie et/ou à forte dose (6, 9). La faible consommation de ce produit a eu pour conséquence une pression médicamenteuse peu importante. Ainsi, l'efficacité actuelle de l'amodiaquine sur *Plasmodium falciparum* s'expliquerait par une sélection moins importante de souches parasitaires résistantes.

Les résistances *in vivo* à la chloroquine sont observées chez 53 % des cas à Libreville. Au Gabon, les premiers cas de résistance à la chloroquine furent notés en 1983. Une étude *in vitro* menée à Lambaréné à cette période montrait 19 % de souches résistantes (3). Entre 1984 et 1985, la première étude conduite sur l'ensemble du territoire chez des porteurs asymptomatiques avait retrouvé des résistances faibles aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*, respectivement 1,4% et 3,5 % (18). À partir de 1985, le phénomène s'accroît avec un développement important des résistances, aussi bien en zone urbaine qu'en zone rurale. Le taux de chloroquino-résistance *in vivo* passa ainsi à 42 % en 1987, lors de la deuxième étude menée sur l'ensemble du territoire (18). En 1993, à Lambaréné (Gabon), il a atteint 65 % à J28 (RI = 48 %, RII = 17 %) après traitement par la chloroquine (8). En 1997, on observait 29 % de chloroquino-résistance *in vivo* à Libreville (5). À la même période, 90 % des isolats de *Plasmodium falciparum* prélevés chez des enfants de la banlieue de Libreville étaient résistants *in vitro* (15). Un an plus tard, ce taux était stable (14).

La chloroquine est largement utilisée en traitement curatif de première intention de l'accès palustre simple. La forte consommation de ce médicament est responsable d'une pression de sélection de souches parasitaires résistantes au détriment des souches sensibles. L'intensité de la transmission du paludisme et le mouvement des populations seraient à l'origine de la diffusion et de l'extension des souches plasmodiales résistantes dans la population. L'évolution de la résistance à la chloroquine pourrait expliquer l'impact du paludisme grave sur la mortalité infantile. Au Gabon, le paludisme est la première cause d'hospitalisation. Il est responsable de 7 % de décès par an en pédiatrie (7). Un suivi longitudinal de l'évolution de la résistance à la chloroquine pourrait apporter des informations précieuses sur son rôle dans la mortalité palustre. Au Sénégal, la première étude de ce type, menée de 1984 à 1995, a démontré que l'émergence et la progression de la chloroquino-résistance ont été suivies d'une mortalité 2 à 5 fois plus importante chez les enfants âgés de 0 à 9 ans (19).

Bien que les effectifs soient peu élevés dans chaque groupe, ces résultats montrent l'importance des résistances de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine. Ils posent le problème du choix du traitement de première ligne pour les accès palustres simples de l'enfant au Gabon et, par extension, du traitement présomptif des fièvres.

La tolérance clinique et biologique était bonne dans les deux groupes. En effet, les signes généraux et fonctionnels les plus fréquents sont les signes digestifs et les céphalées. Ils régressent en trois jours dans le groupe amodiaquine et persistent à J7 chez 10 % des patients traités par la chloroquine. Ces symptômes, présents avant le traitement des patients, sont habituellement retrouvés au cours de la maladie. Par ailleurs, leur régression dans les jours suivant l'instauration des traitements démontre qu'ils ne sont pas accentués par ces derniers. Le prurit, absent chez les patients à l'admission, est un effet indésirable qui apparaît 24 heures après le début du traitement dans les deux groupes. Il est plus fréquent lors du traitement par la chloroquine et disparaît à l'arrêt de ce dernier en 2-3 jours. L'anémie est observée dès l'admission des malades. Nous n'avons pas constaté de chute des taux d'hémoglobine entre J0 et J7 aussi bien dans le groupe amodiaquine que dans le groupe chloroquine. La stabilité des valeurs de la NFS montre que cette anémie est liée à l'infection plasmodiale et non pas à la consommation des médicaments. De même, nous n'avons pas observé de perturbation des fonctions hépatique et rénale pendant le traitement.

Ces résultats montrent qu'il n'y a pas de différence de tolérance entre les deux traitements et, en particulier, aucune toxicité hématologique et hépatique lors de l'administration de l'amodiaquine. Plusieurs accidents de ce type, observés entre 1985 et 1991, étaient liés à une consommation de quantités importantes d'amodiaquine lors de son utilisation en prophylaxie (6, 9, 13). Cela eut pour conséquence la mise à l'écart de la molécule par l'OMS, aussi bien pour son utilisation en traitement préventif que curatif du paludisme. Au cours de ces dernières années, des essais cliniques réalisés dans plusieurs pays ont démontré l'efficacité de l'amodiaquine et n'ont pas retrouvé de toxicité lors du traitement de l'accès palustre simple avec des doses comprises entre 25 et 35 mg/kg réparties sur trois jours (1, 2, 4, 10, 12, 15, 16).

## Conclusion

L'élaboration d'une cartographie plus précise des zones de chloroquino-résistance sur l'étendue du territoire permettrait d'envisager une modification de la stratégie thérapeutique. L'amodiaquine en traitement curatif pourrait constituer une alternative à la chloroquine dans les zones de chloroquino-résistance, compte tenu de son efficacité, de sa bonne tolérance et de son faible coût.

## Remerciements

Ce travail a reçu l'appui financier des laboratoires Parke-Davis. Les auteurs remercient les Dr E. H. O. THIANE & R. TCHOUA (Service de pédiatrie générale, CHL) et MM. E. MOZOGO, M. EKOU MEMBIA, M. OWONO MEDANG pour leur aide.

## Références bibliographiques

- BRASSEUR P, AGNAMEY P, EKOBO AS, SAMBA G, FAVENNEC L & KOUAMOUO J - Sensitivity of *Plasmodium falciparum* to amodiaquine and chloroquine in central Africa : a comparative study *in vivo* and *in vitro*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1995, **89**, 528-530.
- BRASSEUR P, GUIGUEMDE R, DIALLO S, GUIYEDI V, KOMBILA M, et al. - Amodiaquine remains effective for treating uncomplicated malaria in West and Central Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1999, **93**, 645-650.
- BURCHARD GD, HORSTMANN RD, WERNSDORFER WH & DIERTRICH M - *Plasmodium falciparum*-malaria : resistance to chloroquine, but sensitivity to mefloquine in the Gabon. A prospective *in-vitro* study. *Tropenmed parasitol*, 1984, **35**, 1-4.
- CARME B, SATHOUNKASI C, MBITSI A, NDOUNGA M & GAY F - Efficacité comparée de la chloroquine et de l'amodiaquine (25 et 35 mg/Kg) chez des écoliers porteurs de *P. falciparum* (Brazzaville, mars 1990). *Bull Soc Pathol Exot*, 1991, **84**, 77-79.
- CHAMBON R, LEMARDELEY P, BOUDIN C, RINGWALD P & CHANDENIER J - Surveillance de la sensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* aux antimalariques : résultats des premiers tests du réseau paludisme OCEAC. *Méd Trop*, 1997, **57**, 357-360.
- HATTON C, PETO T, UNCH C, PASVOL G, RUSSEL SJ & SINGER CRJ - Frequency of severe neutropenia associated with amodiaquine prophylaxis against malaria. *Lancet*, 1986, **1**, 411-413.
- KOKO J, DUFILLOT D, ZIMA-EBEYARD AM, DUONG TH, GAHOUMA D & KOMBILA M - Aspects du paludisme de l'enfant en milieu hospitalier gabonais. *Méd Trop*, 1997, **57**, 177-180.
- KREMSNER PG, WINKLER S, BRANDTS C, GRANIGER W & BIENZLE U - Curing of chloroquine-resistant malaria with clindamycin. *Am J Trop Med Hyg*, 1993, **49**, 650-654.
- NEFTEL K, WODDTLY W, SCHMIDT R, FRICH P & FEHR J - Amodiaquine induced agranulocytosis and liver damage. *Brit Med J*, 1986, **292**, 721-723.
- OLLIARO P, NEVILL C, LEBRAS J, RINGWALD P, MUSSANO P et al. - Systemic review of amodiaquine treatment in uncomplicated malaria. *Lancet*, 1996, **348**, 1196-201.
- OMS - Evaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué dans les régions à transmission élevée. *MAL*, 1996, **1077**, 1-33.

12. PENALI LK, ASSI-COULIBALY L, KAPTUE B, KONAN D & EHOUMAN A - Réponse parasitologique et clinique de l'amodiaquine versus chloroquine dans le traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* chez l'enfant en zone d'endémie. *Bull Soc Pathol Exot*, 1994, **87**, 244-247.
13. PHILLIPS-HOWARD PA & BJORKMAN AB - Ascertain of risk of serious adverse reactions associated with chemoprophylactic antimalarial drugs. *Bull Org mond santé*, 1990, **68**, 493-504.
14. PRADINES B, MABIKA MANFOUMBI M, KEUNDJIAN A, LEBEAU C, FUSAI T *et al.* - Sensibilité *in vitro* d'isolats gabonais de *Plasmodium falciparum* vis-à-vis de la chloroquine et du cycloguanil. *Bull Soc Pathol Exot*, 1999, **92**, 91-94.
15. PRADINES B, MABIKA MANFOUMBI M, PARZY D, OWONO MEDANG M, LEBEAU C *et al.* - *In vitro* susceptibility of Gabonese wild isolates of *Plasmodium falciparum* to artemether, and comparison with chloroquine, quinine, halofantrine and amodiaquine. *Parasitology*, 1998, **117**, 541-545.
16. RACCURT CP, AROUKO H, DJOSSOU F, MACAIGNE F & MASSOUGBODJI A - Sensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* à l'amodiaquine dans la ville de Cotonou et ses environs (Bénin). *Méd Trop*, 1990, **50**, 21-26.
17. RICHARD-LENOBLE D, KOMBILA M, CHANDENIER J, ENGOHAN E, GANNIER M & DUBOURG C - Le paludisme au Gabon : étude de 500 enfants fébriles de Libreville. *Bull Soc Pathol Exot*, 1986, **79**, 284-287.
18. RICHARD-LENOBLE D, KOMBILA M, MARTZ M, LEFEVRE B, CHANDENIER J *et al.* - Evolution de la résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine au Gabon entre 1984 et 1987-1988 (évaluation *in vivo* en milieu scolaire). *Ann Soc Belg Méd Trop*, 1989, **69**, 113-119.
19. TRAPE JF, PISON G, PREZIOSI MP, ENEL C, DESGREES du LOÛ A *et al.* - Impact of chloroquine resistance on malaria mortality. *CR Acad Sci Paris*, 1998, **321**, 689-697.