

ETUDE RANDOMISÉE OUVERTE COMPARANT LA CHLOROQUINE A L'AMODIAQUINE DANS LE TRAITEMENT DE L'ACCÈS PALUSTRE NON COMPLIQUÉ À *PLASMODIUM FALCIPARUM* CHEZ L'ENFANT À ABOISSO (CÔTE D'IVOIRE)

Le paludisme frappe chaque année 300 à 500 millions de personnes dans le monde et en tue 1,5 à 2,7 millions, les principales victimes étant les enfants. En Afrique tropicale, son incidence est la plus élevée au monde et un enfant en meurt toutes les 30 secondes (1).

En Côte d'Ivoire, le paludisme sévit dans toutes les régions avec une transmission intense. Des études ont montré une baisse de l'efficacité des amino 4 quinoléines dans la région du sud (2), du sud-ouest (3) et du centre (4) de ce pays avec des taux de résistance compris entre 20 et 45%. Cependant nous disposons de très peu de données concernant la région forestière du sud-est de la Côte d'Ivoire.

L'objectif de cette étude est de comparer l'amodiaquine à la chloroquine dans le traitement de l'accès palustre non compliqué chez les enfants de 6 à 59 mois dans le sud-est de la Côte d'Ivoire.

Notre travail est une étude comparative randomisée ouverte, réalisée durant la période de mars à septembre 2003 dans la ville d'Aboisso, située dans le sud-est de la Côte d'Ivoire à 120 km d'Abidjan et à 60 km de la frontière du Ghana.

Ont été inclus dans l'étude les enfants de 6 mois à 59 mois, ayant une température axillaire comprise entre 37°5 C et 39°5 C, une goutte épaisse positive avec parasitémie supérieure à 2000 trophozoïtes/µl de *Plasmodium falciparum* exclusivement, et dont nous avons reçu le consentement éclairé des parents. Les traitements antipaludiques antérieurs n'ont pas constitué de motif d'exclusion. Par contre, ceux présentant des signes cliniques de paludisme grave et/ou une co-infection ont été exclus de l'étude. Le retrait du consentement et le non respect du protocole de traitement ont constitué les critères d'exclusion secondaires.

Notre étude a été réalisée selon le protocole OMS de 14 jours de 1996 et nos résultats ont été interprétés selon le protocole OMS de 14 jours modifié en 2001.

Le traitement a comporté en fonction du tirage au sort sans remise, soit de la chloroquine base (Nivaquine® sirop), soit de l'amodiaquine base (Flavoquine® sirop), aux posologies suivantes et sous contrôle : 10 mg/kg à J0 et J1, 5 mg/kg à J2.

Les patients présentant un échec thérapeutique ont reçu un traitement de remplacement (sulfadoxine-pyriméthamine ou sels de quinine).

Les 2 groupes n'étaient pas différents significativement pour l'âge, le sexe, le poids, la température et la parasitémie à l'inclusion.

Nous avons reçu 159 patients fébriles, dont 154 avaient une GE positive à *P. falciparum*. Parmi ceux-ci, 100 répondaient aux critères d'inclusion. Il s'agissait de 56 garçons et 44 filles (sex-ratio : 1,3) d'âge médian 22 mois (extrêmes : 6 - 58 mois) ayant une parasitémie médiane de

Tableau I - Réponses thérapeutiques chez 100 enfants traités pour un paludisme simple à *P. falciparum* par chloroquine (n = 50) ou amodiaquine (n = 50) à Aboisso (Côte d'Ivoire).

Réponses thérapeutiques	Chloroquine N (%)	Amodiaquine N (%)	p*
RCPA	20 (40)	43 (86)	< 0,001
ETP	5 (10)	1 (2)	0,20
ETT	25 (50)	6 (12)	< 0,001
ECT	15 (30)	2 (4)	< 0,001
EPT	10 (20)	4 (8)	0,83

RCPA : Réponse clinique et parasitologique adéquate

ETP : Echec thérapeutique précoce

ETT : Echec thérapeutique tardif

ECT : Echec clinique tardif

EPT : Echec parasitologique tardif

p* : Test de (2 à 1 ddl)

19800 trophozoïtes/µl (extrêmes : 2000 - 280360) et dont la moitié a été traitée par la chloroquine et l'autre moitié par l'amodiaquine.

Les pourcentages de sujets fébriles étaient plus élevés après traitement par la chloroquine qu'après traitement par amodiaquine, respectivement 16% versus 6% (p = 0,11) à J3 et 18% versus 2% (p < 0,05) à J14. Il en était de même pour les pourcentages de sujets parasitémiques à J3, 22% versus 4% (p < 0,05), et à J14, respectivement 20% versus 8% (p < 0,05).

Le tableau I résume les principales réponses thérapeutiques.

La tolérance a été bonne pour les 2 traitements avec seulement quelques cas de prurit, 3 cas et 4 cas respectivement dans le groupe chloroquine et dans le groupe amodiaquine. Nous avons observé 3 cas de perdus de vue dont 2 dans le groupe chloroquine et 1 dans le groupe amodiaquine.

Selon nos résultats, le taux de résistance à la chloroquine est plus élevé à Aboisso que dans les régions du sud-ouest, du sud et du centre de Côte d'Ivoire (2-4), et l'amodiaquine y est significativement plus efficace. Ces constatations vont bien dans le sens des nouvelles recommandations du programme national de lutte contre le paludisme en Côte d'Ivoire, en faveur d'un retrait de la chloroquine et de l'utilisation en première intention de l'amodiaquine (5). Cependant vu la similitude chimique de ces deux produits, il est à craindre une augmentation rapide de la résistance à l'amodiaquine utilisée en première intention et en monothérapie (6). Ainsi, les combinaisons médicamenteuses avec les dérivés de l'artémisinine sont de plus en plus préconisées (7). Encore faut-il que ces spécialités soient à la portée financière des populations des régions les plus impaludées et que leur observance thérapeutique soit bonne.

E.I.H. MENAN, W. YAVO, S.S.A. OGA, J.B. EVI, P.C. KIKI-BARRO, R.R. KASSI, J.F.A. ATISSOU, M. KONE

• Travail du Laboratoire de Parasitologie et Mycologie (E.I.H.M. Pharmacien-biologiste, Maître de Conférences Agrégé, W.Y., P.C.K.B.,

Pharmaciens-biologistes, Maîtres Assistants, R.R.K., J.B.E., Pharmaciens-biologistes, Assistants chefs de bio-clinique, J.F.A.A., Pharmacien, M.K., Pharmacien-biologiste, Professeur, chef du département, du département de biostatistique et santé publique (S.S.A.O., Pharmacien, Assistant) UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Cocody, Abidjan, Côte d'Ivoire

- Correspondance : Pr Hervé MENAN, 22 BP 1775 Abidjan, Côte d'Ivoire
- Fax : +225 21 24 92 06
- Courriel : rvmenan@yahoo.fr

- 1 - OMS. World health report: reducing risks, promoting healthy life. OMS, Genève, Suisse, 2002, 1-230.
- 2 - DJAMAN AJ, BASCO LK, MAZABRAUD A - Mise en place d'un système de surveillance de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* à Yopougon (Abidjan) : Etude *in vivo* de la sensibilité à la chloroquine et évaluation de la résistance à la pyriméthamine après analyse de la mutation ponctuelle du gène de la dihydrofolate réductase (DHFR). *Sante* 2002 ; **12** : 363-7.
- 3 - KASSI RR, YAVO W, MOLAK DG *et Coll* - Efficacité thérapeutique de la chloroquine dans le traitement du paludisme simple dû à *Plasmodium falciparum* chez les enfants du dispensaire de San Pédro en Côte d'Ivoire. *Bull Soc Pathol Exot* 2004 ; **97** : 129-30
- 4 - ADOU-BRYN KD, KRELO K, AKOUSSI CF *et Coll* - Efficacité thérapeutique de la chloroquine dans le traitement du paludisme simple dû à *Plasmodium falciparum* des consultants hospitaliers dans le centre de la Côte d'Ivoire (1997-2000). *Bull Soc Pathol Exot* 2002 ; **95** : 262-4.
- 5 - MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE DE CÔTE D'IVOIRE - Compte rendu de l'atelier de révision de la politique nationale de traitement antipaludique. Bingerville (Côte d'Ivoire) : Ministère de la santé publique, 2003 ; 7 p.
- 6 - STIVANELLO E, CAVAILLER P, CASSANO F *et Coll* - Efficacy of chloroquine, sulphadoxine-pyrimethamine and amodiaquine for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Kajo Keji country, Sudan. *Trop Med Int Health* 2004 ; **9** : 975-80.
- 7 - ASHLEY EA, WHITE NJ - Artemisinin-based combinations. *Curr Opin Infect Dis* 2005 ; **18** : 531-6

HISTORIQUE DE L'INSTALLATION D'AEDES ALBOPICTUS DANS LES ALPES-MARITIMES (FRANCE) DE 2002 À 2005

Le moustique tigre *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse, 1894) est un vecteur d'arboviroses qui se propage dans le monde depuis la fin des années 1970 (1). Les principaux agents pathogènes émergents potentiellement transmis par ce moustique sont les virus du Chikungunya, de la dengue, de la fièvre jaune, de l'encéphalite japonaise, du West Nile, de l'encéphalite de Saint Louis, du Ross River, du Mayaro, des encéphalites équine, de la fièvre de la vallée du Rift (2). *Aedes albopictus* n'a pas de préférence trophique et s'adapte aux gîtes artificiels. Ses œufs résistent à la dessiccation et se mettent en diapause pendant l'hiver. Dès 1999, il a été observé dans des sites de stockage de pneus usagés en France métropolitaine (3). Dans les Alpes-Maritimes, depuis 2002, une surveillance a été mise en place afin de détecter son introduction transfrontalière depuis l'Italie, contaminée dans les années 1990 (4).

De 2002 à mi-juillet 2005, la ville et les environs de Menton, ont été étudiés. D'août à décembre 2005, l'aire

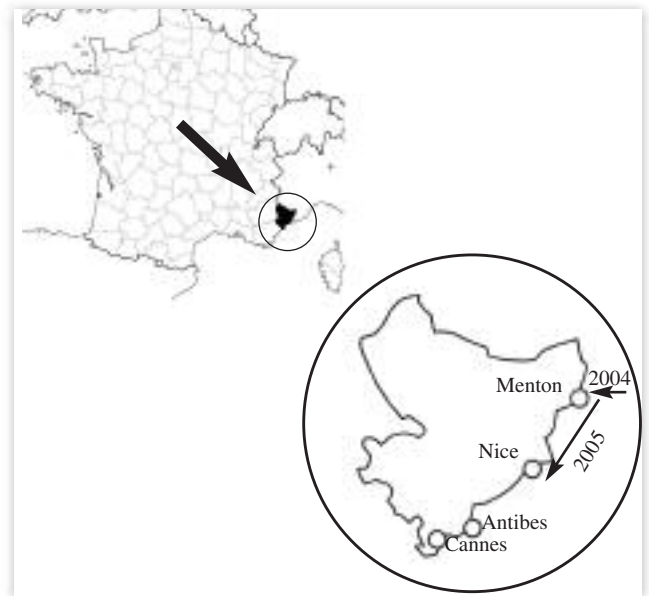


Figure 1 - Installation d'*Aedes albopictus* dans les Alpes-Maritimes
 2002-2003 : Ponds-pièges négatifs en œufs et larves
 2004 : mise en évidence uniquement à Menton
 2005 : Présence de Menton à Nice

d'étude a été étendue vers l'Ouest du département jusqu'à Cagnes-sur-mer. La méthode de surveillance choisie a été basée sur un réseau de pièges-pondoirs (PP). En 2002, le PP était composé d'un récipient (seau en polypropylène de 1 ou 2 litres) d'eau additionnée de bois et de feuilles et d'un support de ponte (papier filtre 10x15cm). A partir d'août 2004, ce piège a évolué en piège pondoir légal (PL) avec un support de ponte composé d'une bande circulaire d'adhésif placée au niveau de la surface de l'eau. En avril 2005, ce PL a été amélioré par l'équipement d'un carré de polystyrène extrudé de 5x5x1,5 cm (PLP). Un piège commercial légal MosquiTrap® (MTL) a été utilisé en parallèle. Le suivi a été réalisé toutes les 2 semaines en identifiant les larves (pièges PP), les imagos (pièges MTL) ou les œufs présents (pièges PLP) à l'aide d'un microscope à contraste interférentiel. Un insecticide (diflubenzuron, inhibiteur de croissance) a été ajouté à l'eau du piège. Quinze pièges ont été disposés entre avril 2002 et juillet 2004, 100 entre août et septembre 2004 et 30 entre octobre et juillet 2005.

D'avril 2002 à juillet 2004, le moustique n'a été pas identifié et aucune nuisance n'a été signalée. En août 2004, dans un seul PP, 8 nymphes ont été identifiées à Menton dans le jardin du Val-Rahmeh dans le site « les bananiers ». Cinq jours plus tard, des traitements localisés anti-larvaires (téméphos) et anti-adultes (deltaméthrine) ont été effectués. Le jour de cette intervention seul le PP « les bananiers » a été de nouveau positif. Dans le même temps, la quantité de pièges utilisés à Menton a été augmentée à 100 d'août à septembre 2004, puis diminué à 30 d'octobre à décembre 2004.

Aucun de ces PP ne s'est positivé. En juillet 2005, *Ae. albopictus* a été de nouveau identifié au Val-Rahmeh dans le site «des bananiers». Malgré deux traitements localisés à quelques jours d'intervalles sa présence s'étend au reste du jardin et à la ville de Menton. En août 2005, il a été signalé à Nice dans le jardin de la Grotte du Lazaret. En décembre 2005, sa présence a été finalement identifiée à Menton, Roquebrune-Cap-Martin, Beausoleil, Cap d'Ail, Eze et Nice. Les PP de Saint-Laurent-du-Var et de Cagnes-sur-mer sont restés négatifs. Aucune plainte n'a été signalée à Antibes ou Cannes.

Ae. albopictus, absent du département jusqu'en 2003, s'est peut être installé dans de très rares sites durant l'année 2004. L'année 2005 a été sa période de multiplication et d'installation (Fig. 1). Fort de l'expérience des 4 années d'études précédentes, en 2006, pendant l'épidémie de Chikungunya sur l'île de la Réunion (5), une surveillance par 150 PP, a permis de confirmer la persistance du moustique et son extension jusqu'à Antibes. Dorénavant, des recommandations collectives et surtout la mise en place de mesures d'éducation individuelle visant à supprimer les gîtes larvaires (vases, coupelles, déchets...) devraient permettre son contrôle (6). Enfin, des études sur la biologie et la capacité vectorielle de l'*Ae. albopictus* des Alpes-Maritimes sont envisagées.

P. DELAUNAY, B. MATHIEU, P. MARTY, P. FAURAN,
F. SCHAFFNER

- Travail du Service Parasitologie-Mycologie (P.D., Praticien hospitalier, Parasitologie-Mycologie; P.M., Maître de conférences des universités, Praticien hospitalier), CHU de Nice, de EID Méditerranée (Entente InterDépartementale pour la démoustication du littoral méditerranéen) (B.M., Chargé d'études; F.S., Entomologiste), Montpellier, Parasitologie-Mycologie, CHU de Nice, et de l'Institut Pasteur (P.F., Chef de laboratoire honoraire). Travail conjoint de l'EID Méditerranée et du CHU de Nice avec le soutien financier du Ministère de la santé et des solidarités.
- Correspondance : P. DELAUNAY, Parasitologie-Mycologie, Hôpital de l'Archet, BP 3079 06202 Nice Cedex 3, France • Fax : 04 92 03 62 58 •
- Courriel : delaunay.p@chu-nice.fr

- 1 - TATEM AJ, HAY SI, ROGERS DJ - Global traffic and disease vector dispersal. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; **103** : 6242-7.
- 2 - GUBLER DJ - *Aedes albopictus* in Africa. *Lancet Infect Dis* 2003; **3** : 751-2
- 3 - SCHAFFNER F, KARCH S - First report of *Aedes albopictus* (Skuse, 1984) in metropolitan France. *C R Acad Sci III* 2000; **323** : 373-5.
- 4 - FUSCO FM, PURO V, DI CARO A et Coll - Cases of Chikungunya fever in Italy in travellers returning from the Indian Ocean and risk of introduction of the disease to Italy. *Infez Med* 2006; **14** : 238-45.
- 5 - JOSSERAN L, PAQUET C, ZEHGNOUN A et Coll - Chikungunya disease outbreak, Reunion Island. *Emerg Infect Dis* 2006; **12** : 1994-5.
- 6 - DEPOORTERE E, COULOMBIER D, ECDC CHIKUNGUNYA RISK ASSESSMENT GROUP - Chikungunya risk assessment for Europe: recommendations for action. *Euro Surveill* 2006; **11** : E060427-1.

INTOXICATIONS PAR EUPHORBES TROPICALES : À PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS

La famille des euphorbiacées regroupe plusieurs espèces végétales potentiellement toxiques pour l'homme. Leur latex irritant est susceptible d'entraîner des brûlures cutaneo-muqueuses ou oculaires. De même, l'ingestion de fruits ou de graines peut être dangereuse du fait la présence de toxalbumines (1). Cependant les cas d'intoxication par ingestion semblent exceptionnels avec quelques rares observations rapportées.

Observation n° 1 - Un homme de 57 ans, sans antécédent, ingère, sur une plage de Martinique, 3 fruits de couleur jaune évoquant des petites pommes au goût agréable. Après de 5 minutes, il ressent des brûlures oropharyngées et une irritation oculo-palpébrale (contamination manuportée), rapidement associées à des vertiges, des douleurs abdominales, des vomissements et une diarrhée hydrique profuse et irritante. Réalisant que les fruits ingérés proviennent d'un mancenilier (*Hippomane mancinella*), il se rend aux urgences. Une heure après l'ingestion, les médecins constatent une occlusion palpébrale droite complète avec photophobie et conjonctivite bilatérale, un érythème facial, une pharyngite et une chéilite avec multiples ulcérations buccales, des brûlures du second degré des fesses et des cuisses. Une décontamination est pratiquée et un traitement associant antalgiques et pansements digestifs est instauré, permettant une guérison sans séquelle au bout de 8 jours.

Observation n° 2 - Un jeune homme de 21 ans et sa compagne de 22 ans, tous deux sans antécédent, ingèrent chacun dans un but aphrodisiaque six graines soigneusement mâchées de «Valavelona» rapportées de Madagascar. Une heure après, ils présentent des douleurs abdominales violentes avec vomissements et diarrhée hydrique avec rectorragies. La plante en cause, *Jatropha curcas*, est identifiée au Centre Antipoison grâce à l'aspect des graines et au nom vernaculaire malgache. Orienté vers les urgences, le jeune couple est traité de façon symptomatique (pansements gastriques, réhydratations). Après 24 heures, les signes cliniques ayant totalement régressé, leur retour à domicile est permis.

Le mancenilier (*Hippomane mancinella*) est un arbre des rivages Caraïbes produisant des fruits à grosses graines ressemblant à de petites pommes vertes ou jaunes. Le goût de ces fruits est agréable, ce qui peut piéger des personnes non averties. Dans les Antilles françaises, le mancenilier possède de nombreux noms locaux évocateurs : pomme zombi, arbre de mort, figuier vénéneux ... Le pouvoir irritant de cet arbre est lié à la présence dans toute la plante d'esters diterpéniques. Le contact cutané (2) ou oculaire (3) peut provoquer une dermite bulleuse ou une kératoconjonctivite sévère. L'ingestion des fruits induit dans l'heure qui suit des atteintes digestives majeures avec gastro-entérite, stomatite, lésions labiales érosives hémorragiques et œdème pharyngé pouvant nécessiter une intubation orotrachéale. Le traitement des telles intoxications est purement symptomatique : décontamination cutanéomuqueuse et ocu-

laire, topiques, collyres cicatrisants et antibiotiques, pansements gastriques, inhibiteurs de la pompe à protons et/ou réhydratation (1).

Jatropha curcas, appelé en français médecinier ou pignon d'Inde, est une euphorbe d'origine américaine introduite dans de nombreux pays tropicaux et exploitée pour son huile. En plus du latex susceptible de provoquer des brûlures oculaires et cutanées, *Jatropha curcas* produit une toxalbumine appelée curcine impliquée dans les intoxications par ingestion (1). Le tableau clinique des empoisonnements est dominé par des troubles digestifs (vomissements, douleurs abdominales, déshydratation et hémorragies gastro-intestinales) (4, 5) Du fait du goût agréable des fruits, les enfants représentent une population à risque, susceptible d'en ingérer de grandes quantités avec un risque de choc et collapsus. Le traitement des empoisonnements par *Jatropha curcas* est purement symptomatique (1).

Ces deux observations soulignent le fait que le touriste métropolitain doit rester vigilant en milieu tropical où la flore autochtone à l'aspect attirant possède un réel potentiel toxique. En effet, les touristes se rendant sous les tropiques sont bien souvent sensibilisés aux problèmes liés à la

faune locale (moustiques, serpents, scorpions, araignées...), mais le sont rarement sur les risques liés à la végétation.

I. BLANC-BRISSET, J-M. MAHMOUD, P. POMMIER, L. DE HARO

- Travail du Centre Antipoison (I.B-B., P.P., L.d.H., Docteurs en médecine) hôpital Salvator, Marseille et du Service des urgences (J-M.M., Docteur en médecine) Centre hospitalier, Mende, France.
- Correspondance : Luc DE HARO, Centre Antipoison hôpital Salvator, 249 boulevard Sainte Marguerite, 13009 Marseille • Fax: 04.91.74.41.68
- Courriel : luc.deharo@ap-hm.fr

- 1 - BRUNETON J - Plantes toxiques : végétaux dangereux pour l'homme et les animaux. Tec & Doc ed., Paris, 2005, 618p.
- 2 - BOTTEREL F, BRUN S, BOUREE P - Dermite du mancenillier. *Presse Med* 2000 ; **29** : 81.
- 3 - MERLE H, TRODE M, RICHER R *et Coll* - Brûlures oculaires par le latex de mancenillier. *J Fr Ophthalmol* 1995 ; **18** : 461-7.
- 4 - ABDU-AGUYE I, SANNUSI A, ALAFIYA-TAYO RA, BHUSNURMATH SR - Acute toxicity studies with *Jatropha curcas*. *Human Toxicol* 1986 ; **5** : 269-74.
- 5 - LEVIN Y, SHERERY, BIBI H *et Coll* - Rare *Jatropha multifida* intoxication in two children. *J Emerg Med* 2000 ; **19** : 173-5.