

# Effets neurologiques indésirables méconnus de l'amodiaquine : À propos de 35 cas chez l'enfant au CHU de Yopougon à Abidjan, Côte d'Ivoire.

L. Adonis-Koffy\* (1), T. Daubrey (2), A. Kouadio (3), A. M. Timité-Konan (1) & J. Kabran (3)

(1) Service de pédiatrie du CHU de Yopougon, 01 BP 240 Abidjan 01, Côte d'Ivoire.

\* E-mail: koflaur@hotmail.com. Fax : 00 225 20 37 15 40.

(2) Service de pharmacologie clinique de l'UFR des sciences médicales, Abidjan, Côte d'Ivoire.

(3) Service de pharmacologie clinique et thérapeutique de l'UFR des sciences pharmaceutiques, Abidjan, Côte d'Ivoire.

Courte note n°2570. "Thérapeutique". Reçue le 22 avril 2003. Acceptée le 29 juillet 2003.

**Summary: Misunderstood neurological side effects of amodiaquine: about 35 cases among children at Yopougon teaching hospital in Abidjan, Côte d'Ivoire.**

The case reports about the neurological side effects of amodiaquine are scarce, and just a few of them concerned the children. But more and more, amodiaquine is prescribed because of the resistance of *Plasmodium* in front of chloroquine. And, in the endemic area of malaria, there are more and more neurological side effects with amodiaquine among the children.

From a retrospective study, from January 1998 to June 2000, the authors described 35 case reports of children aged from 5 months to 15 years who presented neurological side effects after taking amodiaquine in endemic malarial area.

The aim of this study is, first to inform the pediatricians in our area about these side effects, as they are not mentioned in therapeutic guides. Second, it shows that it is not exceptional in the endemic area of malaria.

## Résumé :

Quelques cas sporadiques de manifestations neurologiques survenant après la prise d'amodiaquine ont été rapportés, essentiellement chez l'adulte. Très peu d'articles font cas de ces effets secondaires chez l'enfant.

À partir d'une étude rétrospective de janvier 1998 à juin 2000, les auteurs décrivent l'observation de 35 cas d'effets secondaires neurologiques survenant chez des enfants après la prise d'amodiaquine. Le but de ce travail est d'informer les pédiatres de la réalité de ces manifestations en pratique pédiatrique, pour une meilleure approche diagnostique et thérapeutique.

amodiaquine  
side effect  
malaria  
child  
hospital  
Yopougon  
Côte d'Ivoire  
Sub-Saharan Africa

effet secondaire  
amodiaquine  
paludisme  
enfant  
hôpital  
Yopougon  
Côte d'Ivoire  
Afrique intertropicale

## Introduction

Le paludisme représente la première cause de morbidité chez les enfants de 0 à 15 ans dans le monde et la première cause de mortalité en zone tropicale (4). Avec le développement des résistances du *Plasmodium falciparum* à la chloroquine, l'amodiaquine, autre antipaludéen de la famille des amino-4-quinoléines, est de plus en plus prescrite en Afrique subsaharienne pour le traitement de l'accès palustre simple (3). Certains effets secondaires neurologiques ont été publiés depuis 1973, mais ils ne sont pas répertoriés dans les guides thérapeutiques. Il s'agissait jusque-là de quelques cas sporadiques de syndromes dyskinétiques et de syndromes extrapyramidaux observés principalement chez l'adulte lors de la prise de chloroquine (2,5) et survenant très rarement avec l'amodiaquine (1). Les auteurs décrivent l'observation de signes neurologiques survenant après la prise d'amodiaquine chez 35 enfants âgés de 5 mois à 15 ans.

## Méthodologie

Après l'observation de cas de plus en plus fréquents, une étude rétrospective allant de janvier 1998 à juin 2000 a été effectuée dans le service de pédiatrie du CHU de Yopougon. Tous les enfants âgés de 0 à 15 ans, hospitalisés dans le service pour troubles neurologiques après l'absorption d'amodiaquine en traitement ambulatoire, ont été inclus. Tous les sujets hospitalisés pour un paludisme grave dans sa forme neurologique ont été exclus de l'étude.

## Résultats

Trente-cinq dossiers d'enfants âgés de 5 mois à 15 ans ont été colligés. Dans 40 % des cas, l'amodiaquine a été donnée, à la suite d'une prescription médicale ; dans 31 % des cas, il s'agissait d'une automédication et, dans 6% des cas, d'une

intoxication par ingestion accidentelle du médicament. Quarante-deux pour cent ont présenté les signes à partir du 3<sup>e</sup> jour du traitement. Le délai le plus court entre le début du traitement et l'apparition des signes était de 2 h 30. L'étude de la posologie a été possible chez 29 sujets. Elle a montré que dans 93 % des cas les posologies journalières étaient légèrement supérieures à celles préconisées par les guides thérapeutiques, sans être pour autant des doses toxiques. La forme galénique prédominante était la forme comprimé, mais la forme sirop a été également utilisée dans 3 % des cas. L'amodiaquine a été absorbée seule dans 25 % des cas. Trois sujets ont pris un antagoniste de la dopamine de la famille des antiémétisants (métoclopramide ou métopimazine), associé à l'amodiaquine. Les autres associations médicamenteuses ont été dominées par les antibiotiques (10 fois), la prise d'un autre antipaludéen (8 fois) et les déparasitants (5 fois). Les signes neurologiques observés sont répertoriés dans le tableau n° I. Le traitement a consisté en l'arrêt immédiat de l'amodiaquine et la prescription de diazépam, à la dose de 1 mg/kg/24 h dans une perfusion de sérum glucosé isotonique (25 ml/kg/24 h) associé à des électrolytes. Nous avons constaté un amendement des signes dans les 24 premières heures pour tous les patients. Aucun décès n'a été constaté. Néanmoins, face à une symptomatologie assez évocatrice et dans l'attente des résultats biologiques, 5 enfants ont reçu à tort un traitement de méningite ou de tétanos dans les premières heures de l'admission, du fait de la méconnaissance de ces effets secondaires par les pédiatres.

Tableau I.

Répartition des différents signes neurologiques observés après l'ingestion d'amodiaquine.

Distribution of different neurological signs observed after taking amodiaquine.

signes d'irritation neuroméningée	nb
raideur de la nuque	20
plafonnement du regard	4
convulsion	2
troubles du tonus et de la contraction musculaire	nb
protrusion de la langue	11
contracture musculaire	19
trismus	5
hypertonie	1
opisthotonos	5
hypersialorrhée	4

## Discussion

La posologie de l'amodiaquine préconisée par l'OMS est de 25 mg/kg/cure de 3 jours, répartis comme suit : 10 mg/kg le 1<sup>er</sup> jour, 10 mg/kg le 2<sup>e</sup> et 5 mg/kg le dernier jour (4). Quarante-vingt-treize pour cent des sujets ont eu une dose journalière supérieure à celles-ci. Ce surdosage apparaît assurément comme un facteur favorisant l'apparition de ces effets secondaires. Au Nigeria, ces cas ont été rapportés, en 1977, chez 5 sujets, dont 1 seul enfant âgé de 7 ans, après ingestion d'une dose correcte d'amodiaquine (1). En Inde, la survenue de mouvements involontaires, à la suite de l'ingestion de chloroquine, a été décrite chez 4 enfants âgés de 2 ans et demi à 12 ans (5). Nos résultats révèlent que, dans notre environnement, la survenue de ces signes n'est pas si rare chez l'enfant ;

par ailleurs, notre étude est la première qui rapporte la survenue de ces manifestations après une prise de sirop d'amodiaquine. Les enfants de notre série avaient une symptomatologie clinique très variée pouvant égarer le diagnostic. Dans notre environnement, où les pathologies infectieuses telles que la méningite et le tétanos sont encore très fréquentes, la méconnaissance de cette symptomatologie pose un véritable problème de diagnostic différentiel. La responsabilité de l'amodiaquine dans la survenue de ces signes repose sur le fait que ce produit est le facteur commun de toutes ces observations. D'autre part, la survenue des signes chez 25 % de sujets n'ayant ingéré que l'amodiaquine est un argument de poids. Concernant les trois sujets ayant reçu en association de la métoclopramide ou de la métopimazine, la responsabilité de l'amodiaquine n'est pas certaine, car ces principes actifs induisent les mêmes effets secondaires. Par ailleurs, la disparition rapide des signes à l'arrêt du traitement incrimine fortement l'amodiaquine chez tous les enfants. Mais, l'indice d'imputabilité n'a pas pu être calculé faute d'informations, en raison du caractère rétrospectif de l'étude.

La conduite thérapeutique est identique chez tous les auteurs par l'administration de benzodiazépine qui a rapidement fait disparaître les signes (1, 3, 5). Des rémissions spontanées de dyskinésies, secondaires à la prise d'amino-4-quinoléines ont été décrites, mais selon AKINDÉLÉ, dans ces cas, la résolution des crises hypertoniques surviendrait plus tardivement après l'arrêt du médicament incriminé (1).

## Conclusion

Les enfants sont certainement plus concernés par ces manifestations dans les zones d'endémie palustre. Le surdosage semble en être le principal facteur favorisant. L'expression clinique chez l'enfant est très variée et la méconnaissance de ces effets secondaires peut induire de graves erreurs diagnostiques. Nous faisons un plaidoyer pour une plus large information des praticiens sur ces effets secondaires et plus particulièrement auprès des pédiatres des zones d'endémie palustre.

## Références bibliographiques

1. AKINDELE O & ODEJIDE AO - Amodiaquin-induced involuntary movements. *Br Med J*, 1976, **6029**, 214-215.
2. BHARGAVA RK, PARAKH LK, HAKIM A, GORI MN & BHANDARI NC - Extrapyramidal syndrome after antimalarials. *J Assoc Phys India*, 1973, **21**, 969-973.
3. BRASSEUR P, GUIQUEMDÉ R, DIALLO S & OLLIARO P - Amodiaquine remains effective for treating uncomplicated malaria in West and Central Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1999, **93**, 645-650.
4. OMS - La situation du paludisme dans le monde en 1994. *Rel Epidemiol Hebd*, 1997, **36**, 269-274.
5. SINGHI S, SINGHI P & SINGH M - Chloroquine induced involuntary movements. *Br Med J*, 1977, **6085**, 520.