

SOCIETE DES NATIONS.

CH/Malaria/227.

Genève, le 30 mars 1935.

ORGANISATION D'HYGIENE.

COMMISSION DU PALUDISME.

TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE DU PALUDISME PAR LES MEDICAMENTS

SYNTHETIQUES COMPARES A LA QUININE.

PROGRAMME DES

EXPERIENCES COORDONNEES A EFFECTUER SUR LE TERRAIN

EN ALGERIE, ITALIE, ROUMANIE ET U.R.S.S.

Note du Secrétaire de la Commission.

Le programme suivant est un résumé des conclusions adoptées par les professeurs Ed. Sergent, M. Ciuca et G. Lega (représentant le Comité ad hoc constitué en Italie sous la présidence du professeur G. Bastianelli), pendant les réunions de Gorki et de Moscou (22-26 février 1935). A ces réunions assistaient également les professeurs P.C. Serguief et C. Mochkowsky, les Docteurs L. Anigstein et L.W. Hackett et, pour le Secrétariat de la Commission, le Dr. E.J. Pampana.

METHODES GENERALES POUR TOUTES LES EXPERIENCES ADOPTEES (EXPERIENCES DE PROPHYLAXIE CLINIQUE, DE TRAITEMENT ET D'ASSAINISSEMENT).

Les expériences seront d'une durée d'un an au moins. Toute la population soumise à l'expérience (de prophylaxie, de traitement ou d'assainissement), y compris les groupes témoins, sera examinée une fois en avril, avant la campagne et une fois à la fin de cette dernière, en novembre pour établir les indices splénique, splénométrique et parasitaire.

Méthode d'évaluation des indices endémiques.

En Algérie, ces indices sont habituellement calculés jusqu'à 15 ans; dans les autres pays, jusqu'à divers âges. En outre, la méthode d'évaluation du grossissement de la rate est différente dans les 4 pays et, de l'avis des expérimentateurs, il est préférable que les médecins de chaque pays s'en tiennent à celle appliquée jusqu'ici par eux. Toutefois, étant donné l'importance qu'il y aurait à présenter les indices endémiques des diverses populations, pour les mêmes groupes d'âge, les expérimentateurs ont accepté d'enregistrer les résultats des examens splénique et parasitologique, pour chaque année d'âge, jusqu'à 15 ans, et en un seul groupe pour les âges

ultérieurs, de manière à pouvoir présenter à la fin de l'expérience, dans un seul tableau, les indices selon les groupes d'âge proposés par le professeur Sergent, à savoir:

(0-2, 3-5, 6-10, 11-15) = (index endémique); (plus de 15); tout en laissant la latitude de grouper les données d'après les divisions différentes selon les méthodes appliquées dans les autres pays.

Lors de l'examen de la rate, le sujet sera debout. Les rates simplement palpables derrière les fausses côtes ne seront pas prises en considération dans le calcul de l'indice tout en étant enregistrées comme telles. Seules les rates dépassant nettement le rebord costal seront comptées.

L'indice splénométrique est recommandé par le prof. Sergent; cependant, étant donné les méthodes diverses utilisées pour exprimer et classer le volume de la rate, il est douteux que cet indice puisse fournir des données comparables.

L'indice parasitaire sera enregistré pour chaque année d'âge jusqu'à quinze ans et, ensuite, en un seul groupe (comme pour l'index splénique). En vue de la nécessité d'uniformiser autant que possible la méthode d'examen, tout examen du sang comportera, pour chaque sujet, soit pour la recherche de l'indice parasitaire, soit pour le contrôle périodique du sang de la population soumise à l'expérience, trois gouttes épaisses et un frottis. La durée totale de l'examen des trois gouttes épaisses sera de dix minutes. Si l'on observe des parasites dont l'espèce n'est pas certaine on examinera les frottis.

Les examens périodiques du sang de la population soumise à l'expérience devront se faire deux fois par mois jusqu'au 31 décembre 1935, ensuite une fois par mois, jusqu'au début de la nouvelle saison paludéenne. Pour une distribution rationnelle de ce travail, il est proposé de faire un prélèvement de sang chaque jour, sauf le dimanche, sur un douzième (ou, respectivement sur 1/24ème) de la population, de façon à ce que cette dernière soit ainsi examinée dans sa totalité en 15 (ou respectivement, en 30) jours.

L'index sporozoïtique sera calculé une fois par mois, à partir du début de la campagne, jusqu'au 31 décembre 1935. Il est proposé de procéder chaque jour, ou lorsqu'on en aura la possibilité, à la capture d'anophèles afin d'en avoir un nombre suffisamment élevé d'examinés pendant le mois.

Administration des médicaments et surveillance médicale.

L'administration des médicaments qui sera suivie de l'ingestion d'un verre d'eau, sera faite directement par le personnel responsable de l'expérience, si possible après les repas.

L'aristoquine sera administrée en chocolatinnes à 0,10' ou en potion de julep gommeux, à raison de 2 grammes d'aristoquine par 100 cc, de sorte qu'une cuillerée à café contiennent 0,10 d'aristoquine. Faute d'aristoquine, on pourra utiliser des chocolatinnes au tannate, les doses indiquées pour l'aristoquine représentant alors la teneur en tannate évaluée en termes de bisulfate de quinine (Méthode adoptée par l'Usine de la quinine d'Etat à Turin). Les chocolatinnes seront administrées aux nourrissons après les avoir émiettées.

Le chlorhydrate neutre de quinine sera administré en dragées, contenant 0,20 de sel et 0,30 de sucre.

En ce qui concerne le mode d'administration des médicaments synthétiques, sur demande des expérimentateurs, le professeur Schulemann a été consulté et nous a communiqué qu'il est recommandable d'ajouter aux solutions ou aux suspensions d'atébriane, soit dans de l'eau, soit dans du lait, des préparations de réglisse pour en corriger la saveur amère. Si on le veut, on peut même faire une suspension des tablettes broyées, directement dans du sirop de réglisse.

La population sera soumise à une surveillance médicale quotidienne, du moins jusqu'au début de la saison paludéenne suivante (1936), de façon à dépister tous les accès cliniques, surtout chez les enfants de moins de 2 ans; si l'on rencontre de ces accès, on procédera à une prise de sang supplémentaire. Les symptômes cliniques éventuels, l'état général, les troubles toxiques seront observés et notés chaque jour.

MODALITES DES DIFFERENTES EXPERIENCES.

A) Expériences de prophylaxie clinique.

Les expériences avec l'atébriane auront lieu en Algérie, Italie et Roumanie; en U.R.S.S., elles seront effectuées également avec de l'atébriane allemande si les expérimentateurs russes peuvent disposer de ce produit, sinon avec de l'Acricinine.

Le médicament sera administré chaque jour aux doses de 0,05 pour les adultes; en Italie on adoptera cette méthode pour un groupe de population, un autre groupe ne recevant que 0,20 (dose pour adulte) deux fois par semaine.

Les expériences avec la quinine se feront dans ces mêmes pays, sauf en Italie. L'administration du médicament sera quotidienne, à raison de 0,40 de chlorhydrate neutre par jour pour les adultes.

Un groupe-témoin, qui ne sera soumis à aucun traitement prophylactique, sera étudié dans chaque pays.

La campagne prophylactique commencera le 1er avril et se terminera le 31 octobre en Algérie. En Italie et en Roumanie, elle commencera le 1er mai, se poursuivant également jusqu'au 31 octobre. En U.R.S.S. elle débutera deux semaines après l'apparition de la première génération d'anophèles, sa durée variant dans les différentes localités.

Les fiches de cette expérience seront établies selon les habitudes des expérimentateurs et conservées par eux; ils se borneront à transmettre à Genève les résultats détaillés de l'expérience.

La posologie pour l'expérience de prophylaxie dans les différents groupes d'âge est la suivante:

<u>Age</u> (1)	<u>Atébrine</u>	<u>Quinine</u> chaque jour
0- 2	0,025 tous les deux jours	0,10 aristoquine
3- 4	0,025 idem	0,20 "
5- 8	0,025 chaque jour	0,20 chlorhydrate neutre (dragées)
9- 12	0,05 " "	0,20 "
+ 12	0,05 " "	0,40 "

Pour le groupe qui sera étudié en Italie et soumis à l'administration intermittente d'atébrine, deux fois par semaine, les doses, communiquées par le professeur Schulemann, sur demande des expérimentateurs, le 25 mars 1935, sont les suivantes:

<u>Age</u>	<u>Atébrine</u> , deux fois par semaine
0-2	0,05
2-4	0,10
5-8	0,15
+ 8	0,20

Si l'on observe dans les groupes de population soumis à l'expérience de prophylaxie clinique des accès cliniques de paludisme, il faudra les traiter pendant 7 jours avec le même médicament que celui employé pour la prophylaxie (soit atébrine, soit quinine, sans administrer ensuite de la plasmoquine) aux doses préconisées pour les expériences de traitement. Ces cas resteront dans la prophylaxie qu'ils recommenceront (sauf les témoins) à la fin du traitement de 7 jours. Si l'on décèle lors de l'examen du sang des accès purement parasitaire, on ne prendra aucune mesure de traitement.

Dès le début de la campagne prophylactique, et jusqu'au 31 décembre, on procédera à l'examen du sang de toute la population (témoins compris) deux fois par mois.

Après le 31 décembre 1935, la surveillance médicale continuera de la même manière, mais le sang ne sera examiné qu'une fois par mois.

B) Expériences de traitement.

Les expériences de traitement avec l'atébrine et l'atébrine suivie de plasmoquine se feront en Algérie, en Italie et en Roumanie; en U.R.S.S., elles auront lieu également si les expérimentateurs peuvent avoir ces médicaments à leur disposition, faute de quoi, ils les effectueront avec de l'acriquine et du plasmocide.

(1) On a employé cette notation 0-2; 3-4; 5-8 etc., au lieu de 0-2; 2-4; 4-8

pour éviter toute ambiguïté.

Entreront dans le groupe 0-2 tous les enfants ayant jusqu'à 24 mois d'âge; dans le groupe suivant les enfants de plus que 24 mois jusqu'à 4 ans révolus, c'est-à-dire dans la 3ème et 4ème année; dans le groupe 5-8, les enfants de la 5ème, 6ème, et 7ème année, etc..

Les expériences avec la quinine et la quinine suivie de plasmoquine se feront dans les mêmes pays, sauf en Italie. La réserve ci-dessus concernant l'U.R.S.S. doit être faite également pour ces expériences.

Il est proposé d'appliquer les divers traitements, à savoir: quinine, atébrine, quinine + plasmoquine, atébrine + plasmoquine, selon l'ordre de présentation des paludéens au dispensaire. Ce système sera adopté en Algérie, mais en Roumanie, il sera préférable que chaque village ait son, ou ses types de traitement, restant entendu que la population de tous les villages soumis à l'expérience se trouve dans les mêmes conditions épidémiologiques. Les expériences en Italie et en U.R.S.S. peuvent être effectuées selon l'un ou l'autre type d'organisation. Ce n'est qu'en Algérie que l'on pourra garder un groupe-témoin de paludéens non traités ou tout au moins qui, tout en restant sous stricte surveillance, ne seront pas soumis, en principe, à un traitement spécifique.

Les expérimentateurs sont prêts à adopter les mêmes dosages pour toutes les formes de paludisme, c'est-à-dire: 1 gramme de chlorhydrate neutre de quinine ou 0,30 d'atébrine pour les adultes par jour pendant 7 jours. Dans les séries où l'on associera la plasmoquine soit à l'atébrine, soit à la quinine, les expérimentateurs sont d'accord de laisser un intervalle de trois jours entre la fin de l'administration du médicament schizontocide et l'administration de la plasmoquine qui sera donnée à la dose de 2 centigrammes par jour (pour les adultes) pendant cinq jours. L'administration de la plasmoquine devra être interrompue dès que l'on observera des douleurs épigastriques, des vomissements ou des troubles cardiaques⁽¹⁾. En ce qui concerne la cyanose, ce sera au médecin de décider dans chaque cas de la continuation ou de la suspension du traitement.

Les expérimentateurs sont d'accord que chaque malade reçoive toujours au cours de ses rechutes cliniques ou parasitaires le même traitement que celui qu'il a reçu lors de son premier accès au cours de l'expérience.

Le dosage pour les différents groupes d'âge est spécifié dans les fiches de traitement: CH/Malaria/222. Ces fiches seront remplies pour chaque accès clinique ou parasitaire car chaque accès exige une période de traitement. Elles seront distribuées par l'Organisation d'hygiène à laquelle elles seront retournées une fois remplies. Il est entendu que le traitement sera appliqué sous stricte surveillance médicale. Les détails sur l'administration des médicaments sont indiqués sur la fiche.

Les examens du sang seront effectués selon les modalités déjà décrites et enregistrées sur la fiche le jour avant le traitement, chaque jour de la 1ère semaine de traitement et les 8ème, 11ème et 15ème jours. La rate sera enregistrée le jour avant le traitement et le 15ème jour.

Pendant la campagne de traitement et jusqu'au 31 décembre, on procédera à l'examen du sang deux fois par mois; en Algérie, on examinera toute la population soumise à l'expérience, qu'elle soit traitée ou non; dans les autres pays

(1) Il a été prévu qu'au lieu de donner la plasmoquine 5 jours de suite on sera peut-être obligé (à cause des phénomènes d'intoxication) de ne la donner que 3 jours de suite (observations italienne et roumaine).

on se bornera à faire l'examen du sang des sujets traités au cours de l'expérience. En novembre, on relèvera les indices comme en avril, ainsi qu'il a été spécifié dans le § "Méthodes générales".

A partir du 1er janvier 1936 jusqu'à la saison fiévreuse suivante, l'examen du sang de toute la population ou, respectivement, des paludéens traités, se fera une seule fois par mois.

C) Expériences d'assainissement.

Cette expérience ne pourra avoir lieu cette année qu'en Roumanie et, peut-être, en U.R.S.S. Par conséquent, il est proposé que les directeurs de ces expériences, les professeurs Ciuca et Serguieff se consultent pour définir leur plan, sur la base suivante:

- 1) Traitement préliminaire de la population par 5 jours d'atébrine, 0,30 par jour.
- 2) Traitement continu: Pendant toute la saison paludéenne, soit:
 - a) deux jours par semaine, 0,02 de plasmoquine, soit
 - b) deux jours par semaine, 0,02 de plasmoquine et un jour de la même semaine, 0,20 d'atébrine.

Chaque récurrence ou réinfection se produisant au cours du traitement prolongé devra être traitée avec les doses thérapeutiques adoptées dans les expériences de traitement avec l'atébrine et la plasmoquine, à savoir sept jours d'atébrine, 0,30 par jour; trois jours de repos; cinq jours de plasmoquine 0,02 par jour (Propositions communiquées par le professeur Schulemann et le Docteur Peter). Si les professeurs Ciuca et Serguieff décident d'adopter un plan commun pour cette expérience, il est recommandé que celui-ci soit communiqué à la Section d'Hygiène.

Les expérimentateurs ont accepté la recommandation de communiquer à la Section d'Hygiène, pour transmission ultérieure aux autres expérimentateurs participant à ces recherches coordonnées, toute modification qu'ils trouveront indispensable d'apporter à l'exécution de ce programme.

NOTATION DES OBSERVATIONS

PENDANT LA DUREE DES EXPERIENCES.

(Pour la technique des observations et l'administration des médicaments, voir le texte.)

Avant la campagne	1 fois en avril 1935	Indices (relevé des observations par année d'âge jusqu'à 15 ans; voir détails dans le texte).
Pendant la campagne: Algérie: 1er avril-31 oct.	2 fois par mois	1) Examen du sang de toute la population, (Dans l'expérience de <u>traitement</u> , dans les pays autres que l'Algérie, on envisage de se borner aux sujets traités) c'est-à-dire:
Italie:) 1. mai) - Roumanie:) 31 oct-) tobre URSS: à com- mencer deux se- maines après l'apparition de la 1ère gé- nération d'ano- phèles -la du- rée de la cam- pagne variant dans les dif- férentes loca- lités.	Tous les jours	(sauf le dimanche) prélever du sang sur 1/12ème de la population à examiner, 2) <u>Surveillance médicale</u> : Dépister les accès cliniques (surtout chez les enfants en-dessous de 2 ans). Si <u>accès clinique</u> , prise de sang supplémentaire (voir <u>infra</u>). 3) Noter faits cliniques (état général, troubles toxiques) 4) Capturer anophèles, faire frottis des glandes salivaires pour établir <u>indice sporozoïtique mensuel</u> .
	En cas d'accès thermique ou parasitaire	Voir instructions détaillées dans le texte du programme et dans la fiche de traitement CH/Malaria/222.
Période intermédiaire: jusqu'au 31 décembre 1935	tous les jours	Noter les mêmes observations que ci-dessus (1), 2), 3) et 4).
	1 fois en novembre	Indices: (comme en avril).
Après la campagne du 1er janvier 1936 à la saison fiévreuse suivante	1 fois par mois	Examen du sang de toute la population, comme sous 1), mais en prenant
	tous les jours	sauf le dimanche, du sang à 1/24ème de la population. Surveillance médicale comme sous 2).