

SOCIETE DES NATIONS.

C.H./Malaria/252.

Genève, le 9 décembre 1937.

ORGANISATION D'HYGIENE.

LE TRAITEMENT DU PALUDISME.

ETUDE DE LA THERAPEUTIQUE ET DE LA PROPHYLAXIE DU PALUDISME PAR LES  
MEDICAMENTS SYNTHETIQUES COMPARES A LA QUININE.

-----

Quatrième Rapport général de la Commission du Paludisme.

On se rappellera que la Commission du Paludisme de la Société des Nations avait publié, en 1933, son 3ème Rapport général intitulé "La thérapeutique du paludisme". Ce rapport se fondait surtout sur les connaissances acquises grâce à l'étude du paludisme expérimental.

Deux ans plus tard, la Commission faisait effectuer des expériences de traitement et de prophylaxie du paludisme en utilisant à la fois les médicaments synthétiques et la quinine, de façon à comparer leur efficacité. Le plan de ces expériences avait été très soigneusement déterminé à l'avance. Il comportait l'emploi des mêmes médicaments, le même dosage et la même technique. Ces expériences ont porté sur 12.288 sujets; elles eurent lieu en Algérie, en Italie, dans les Etats Malais fédérés, en Roumanie et en U.R.S.S., sous la direction du Professeur Sergent, du Professeur Bastianelli, du Dr. Neave Kingbury, du Professeur Ciuca et du Professeur Serguieff.

Se fondant sur les renseignements de ces expériences, non sans cependant tenir compte de tout ce qui a été publié sur la question du traitement du paludisme, la Commission vient d'arrêter le texte de son 4ème Rapport général. Il est l'oeuvre d'un Comité de rédaction composé du Professeur Sergent, Président, du Dr. Balfour, du Professeur Pittaluga, et du Colonel Sinton. Il représente l'avis unanime de la Commission. Il est intitulé "Le traitement du Paludisme" et il paraîtra incessamment dans le Bulletin de l'Organisation d'Hygiène. Les annexes comporteront: la relation des expériences, une critique bibliographique et le texte des observations formulées par divers Membres de la Commission du paludisme.

Nous sommes heureux de pouvoir reproduire ci-après les conclusions du rapport:

1. ACTION DE LA QUININE ET DES PRODUITS SYNTHETIQUES SUR LES DIFFERENTES MANIFESTATIONS DE L'INFECTION PALUDEENNE.

a) Quinine.

1) Action sur les trophozoïtes dans la primo-infection. Une dose minima journalière de 0 g.50 de chlorhydrate de quinine suffit quelquefois pour faire disparaître temporairement les trophozoïtes de P. vivax; mais une dose moyenne journalière de 1 g. pendant cinq à sept jours est souvent nécessaire pour que les trophozoïtes disparaissent au troisième jour, en moyenne, et ne réapparaissent dans le sang périphérique qu'après une période de latence plus ou moins longue, au cours d'une première rechute. La quarte (P.malariae) donne lieu, généralement, aux mêmes constatations. Pour le P.falciparum, la dose moyenne journalière d'efficacité pour obtenir des résultats analogues doit être fixée à 1 g.30 environ. Dans certains pays, il est même nécessaire d'employer 2 g., pour exercer une action rapide sur l'accès clinique et sur les parasites. Avec la dose courante de 1 g., les trophozoïtes disparaissent généralement un jour plus tard, en moyenne, que dans le cas de P.vivax; quelquefois ils résistent encore plus longtemps.

2) Action sur les gamétocytes de P.vivax et de P.malariae.- La quinine, aux doses indiquées, exerce son activité parasiticide sur les jeunes formes de P.vivax et de P.malariae susceptibles de produire des gamétocytes et aussi sur les gamétocytes complètement développés. Sur les gamétocytes de P.falciparum complètement développés, la quinine n'exerce qu'une action très faible, mais elle enraye aussi la formation des "prégamétocytes" de cette espèce; par là, on peut la considérer comme directement schizonticide et indirectement gaméticide pour P.falciparum.

3) Sur les symptômes cliniques aigus de la primo-infection, la quinine, aux doses indiquées, a une action manifeste, à partir du troisième jour (deuxième accès de fièvre) dans la tierce bénigne; elle a une action moins sûre ou moins rapide, selon les souches de P.falciparum, sur les accès de tierce maligne, qui résistent souvent jusqu'à la cinquième dose (troisième ou quatrième accès).

4) Sur la fréquence des rechutes en général, la quinine a une action évidente mais conditionnée par les facteurs individuels et par les souches de parasites. Un traitement des primo-infections à P.vivax et P.malariae par les doses usuelles indiquées de quinine (1 g. par jour) donne des rechutes dans une proportion d'individus qui peut atteindre 50%.

5) L'action de la quinine sur la splénomégalie, quand le traitement est appliqué convenablement à chaque accès, se montre d'une réelle efficacité, en milieu endémique, surtout parmi les enfants. Elle est cependant transitoire si la colectivité envisagée présente beaucoup de rechutes ou est exposée à des réinfections fréquentes.

6) Le traitement par la quinine aux doses usuelles indiquées n'a aucun retentissement sur l'état général du malade et n'exerce, en général, aucune action dépressive ou toxique, si on en limite la durée aux jours nécessaires. Dans ces conditions, il n'y a aucune raison sérieuse pour penser que ce traitement puisse entraver les processus d'immunisation. Des effets nuisibles peuvent se produire dans les cas traités inutilement pendant trop longtemps.

b) Atébrine.

1) Action sur les trophozoïtes.- L'atébrine, aux doses de 0 g.30 par jour (pour les adultes) exerce sur les trophozoïtes de P.vivax une action un peu plus rapide que la quinine à la dose ordinaire de 1 g. Les trophozoïtes disparaissent, en moyenne, après la troisième dose, parfois même après la deuxième. Cette action parasiticide de l'atébrine semble se prolonger plus longtemps, en ce sens que la phase de latence de la maladie (absence de symptômes cliniques) s'obtient plus sûrement et dure un peu plus longtemps, après la fin du traitement, avec l'atébrine qu'avec la quinine. Pour les trophozoïtes de P.malariae, on peut affirmer que l'action de l'atébrine est du même type. Sur les trophozoïtes de P.falciparum, l'atébrine devance également la quinine dans quelques cas; mais les différences de souches du parasite empêchent d'établir des conclusions uniformes. Les trophozoïtes de falciparum disparaissent du sang périphérique après la quatrième dose d'atébrine dans la proportion de 90% des cas.

2) L'action de l'atébrine sur les gamétocytes est du même type que celle de la quinine. Elle n'a aucune prise, au point de vue de la stérilisation, sur les gamétocytes du P.falciparum; mais l'action sur la présence dans le sang des gamétocytes est peut-être plus marquée que celle de la quinine, en particulier pour ce qui concerne les gamétocytes de P.vivax et P.malariae.

3) L'action sur les symptômes cliniques de l'accès aigu est très efficace, qu'il s'agisse de tierce bénigne ou de tierce maligne. Dans quelques contrées d'endémie, où il y a peut-être des souches particulières de P.falciparum, l'action thérapeutique de l'atébrine sur la tierce maligne est même plus énergique que <sup>sur</sup> la tierce bénigne. Dans d'autres cas, il semble que ce soit l'inverse. C'est la raison pour laquelle plusieurs praticiens et paludologues des pays tropicaux, préfèrent employer la quinine pendant les tout premiers jours de l'attaque aiguë, et continuer ensuite le traitement par l'atébrine. La fièvre tombe, dans la tierce bénigne, le plus souvent après les trois premières doses thérapeutiques d'atébrine, c'est-à-dire au deuxième accès, et, dans la tierce maligne, presque toujours au troisième accès.

4) L'action de l'atébrine sur les rechutes est un peu plus efficace que celle de la quinine, surtout en ce qui concerne la tierce bénigne et certaines souches de tierce maligne.

5) L'indice splénique dans les collectivités traitées par l'atébrine paraît diminuer un peu plus lentement que dans les collectivités traitées par la quinine, mais l'action du médicament se fait sentir plus longuement pendant la période d'observation qui suit la fin du traitement; la diminution du pourcentage des grosses rates persiste pendant plus longtemps, et le rétablissement de l'indice splénique aux chiffres élevés antérieurs survient un peu plus tard.

6) L'action de l'atébrine sur l'état général des malades paraît conditionnée par des facteurs qui, après le traitement par l'atébrine, ne sont pas encore complètement connus; c'est-à-dire par l'action du médicament sur les activités de défense organique en général et sur les processus d'immunisation. La coloration jaune de la peau produite par l'atébrine représente un inconvénient, surtout pendant les traitements prophylactiques prolongés.

c) Plasmoquine.

1) Action sur les trophozoïtes. La plasmoquine n'exerce qu'une action presque nulle sur les trophozoïtes de P.falciparum. Elle exerce une certaine action sur les trophozoïtes de P.vivax, et surtout sur ceux de P.malariae. Avec des petites doses non toxiques de plasmoquine associées aux doses ordinaires de quinine ou d'atébri-  
ne, on obtient quelquefois sur les trophozoïtes de P.vivax et même de P.falciparum des résultats meilleurs.

2) La plasmoquine agit sur les gamétocytes des trois espèces, et en particulier sur ceux de P.falciparum, sur lesquels n'ont presque aucune action ni la quinine ni l'atébri-  
ne. A la dose minima de 0 g.02, la plasmoquine stérilise les gamétocytes de P.falciparum, et en diminue en même temps le nombre.

3) Il n'y a pas d'avantage à employer la plasmoquine seule pour le traitement des symptômes cliniques de l'accès aigu, dans aucune des formes de l'infection palustre.

4) La plasmoquine a une action certaine sur la fréquence des rechutes, soit de tierce bénigne, soit de quarte. Employée en association avec la quinine ou l'atébri-  
ne, ou administrée après ces deux médicaments, c'est-à-dire la quinine ou l'atébri-  
ne, elle exerce une action marquée sur la prévention des rechutes soit de la tierce bénigne (sauf peut-être pour quelques souches), soit de la quarte, et elle semble aussi diminuer la fréquence des rechutes de tierce maligne.

5) Nous ne possédons pas de données suffisantes permettant d'établir quelle est l'action de la plasmoquine employée seule soit pour la thérapeutique, soit pour la prophylaxie, sur l'état des rates dans les collectivités impaludées, parce qu'elle est presque toujours administrée avec les autres médicaments.

6) Les petites doses de plasmoquine (0 g.02 par exemple) qu'on emploie maintenant semblent n'exercer aucune action dépressive grave sur l'état général du malade. Il faut tenir compte de l'influence possible de l'usage prolongé de la plasmoquine sur la néo-formation de l'hémoglobine.

d) Association quinine-atébri-  
ne, quinine-plasmoquine, atébri-  
ne-plasmoquine.

1) Les quelques observations expérimentales qui ont été publiées portent à croire qu'il n'y a aucun avantage, à aucun point de vue, à employer en même temps, pour le traitement, la quinine et l'atébri-  
ne. 1) Il y a lieu de préciser, par des recherches cliniques ultérieures, quels sont les effets de ces deux médicaments administrés l'un après l'autre (en général, quinine avant, atébri-  
ne après) pour le traitement de l'accès aigu de certaines infections en particulier de P.falciparum.

1) RODHAIN nous a communiqué des observations favorables à cet emploi.

2) L'association quinine-plasmoquine produit des symptômes toxiques moins fréquents et moins intenses que l'association atébrine-plasmoquine. L'association proprement dite (c'est-à-dire l'emploi en même temps) de la quinine et de la plasmoquine, jusqu'à 0 g. 02 ou même 0 g. 03 de plasmoquine par jour pour des traitements courts, n'entraîne donc pas de contre-indications particulières. Certains auteurs conseillent d'administrer, néanmoins, quand il est possible, les deux médicaments l'un après l'autre. Pour le traitement de groupes d'adultes surveillés (soldats, travailleurs), il n'y a pas, cependant, d'inconvénients sérieux à craindre de l'emploi simultané de la quinine et de la plasmoquine, qui, d'autre part, abrège le durée du traitement.

L'association quinine + plasmoquine représente, pour la tierce bénigne et pour la quarte, une des méthodes les plus efficaces de traitement du paludisme. Le traitement par des doses moyennes (1 g. à 1 g. 30) de quinine + plasmoquine (même seulement 0 g. 02 à 0 g. 03 deux fois par semaine) réduit considérablement, et peut-être plus que n'importe quelle autre méthode, le nombre des rechutes de la tierce bénigne (sauf, comme nous l'avons indiqué, pour certaines souches) et aussi, dans certains cas, de la tierce maligne.

3) L'association proprement dite de l'atébrine et de la plasmoquine paraît en accentuer la toxicité respective. Elle n'est donc pas à conseiller, quoiqu'elle ait été employée, paraît-il, sans inconvénient, dans certaines collectivités d'hommes adultes. Elle ne doit pas être adoptée, en tout cas, sans une surveillance médicale. L'administration de la plasmoquine, après celle de l'atébrine, à des doses convenables (0 g. 30 d'atébrine par jour pendant cinq ou sept jours, suivis de 0 g. 02 de plasmoquine par jour, pendant cinq jours) n'exerce pas d'influence sensible ni sur le taux des trophozoïtes dans le sang, ni sur les manifestations cliniques; mais cette méthode a, comme le traitement quinine + plasmoquine, l'avantage de diminuer de nombre et de stériliser les gamétocytes, en particulier de la tierce maligne (P. falciparum). De plus, au point de vue clinique, elle réduit dans des proportions appréciables le nombre des rechutes, soit de la tierce maligne, soit surtout de la tierce bénigne et de la quarte.

## 2. INDICATIONS PRATIQUES POUR LE TRAITEMENT ET POUR LA PROPHYLAXIE.

Sans prétendre donner des règles impératives et tout en respectant d'une part, la liberté personnelle du médecin qui doit garder la responsabilité de son intervention thérapeutique, et d'autre part, l'initiative des paludologues qui doivent juger sur le terrain des circonstances diverses de l'épidémiologie locale, la Commission croit être en mesure de donner quelques indications. Il y a lieu d'abord de tenir compte des faits suivants, qui ont fait l'objet de certaines réserves exposées dans les pages antérieures, non seulement pour le traitement individuel des malades, mais en général pour l'application de tout procédé thérapeutique :

- 1) la diversité des réactions des différentes souches d'une même espèce de parasites, et des malades, aux médicaments;
- 2) les indications particulières de la voie parentérale pour l'administration des médicaments;
- 3) les inconvénients des produits synthétiques (coloration jaune de la peau par l'atébrine, toxicité de la plasmoquine).

a) Traitement individuel des malades.

Il est à souhaiter que le médecin soit toujours en mesure d'établir par l'examen microscopique du sang le diagnostic du paludisme et l'espèce de parasite en cause.

Dans le cas courant des infections à P. vivax (tierce bénigne), il est presque indifférent d'employer la quinine ou l'atébrine pour le traitement de l'accès aigu. La plasmoquine, associée à la quinine ou à l'atébrine, ou employée à la suite d'un de ces médicaments, ne produit pas d'effets utiles appréciables sur les accès, mais elle semble diminuer la fréquence des rechutes ultérieures.

Quand il s'agit d'infections à P. falciparum, il est utile d'associer la plasmoquine à la quinine ou d'administrer la plasmoquine après l'atébrine, en vue de l'action sur les gamétocytes et sur les rechutes.

b) Traitements collectifs.

L'atébrine, employée pour des traitements collectifs à la dose de 0 g. 30 par jour (pour les adultes) pendant cinq à sept jours, agit comme la quinine à des doses variant de 1 g. à 1 g. 30 par jour pendant cinq à sept jours ou plus. Il n'y a aucune raison, en dehors de la question financière, de préférer l'une à l'autre la quinine ou l'atébrine. La conduite du traitement collectif dépend de l'intensité de l'endémie, caractérisée elle-même par un ensemble de facteurs : fréquence des infections malignes (P. falciparum), virulence des souches, sensibilité des souches aux différents médicaments, réceptivité des divers groupes de populations, etc.

Il est utile qu'un traitement collectif par la quinine ou par l'atébrine soit accompagné ou suivi d'un traitement par la plasmoquine, afin de diminuer le nombre des gamétocytes et les risques de rechutes.

Le choix du médicament de base pour un traitement collectif doit être laissé à la décision des administrations publiques ou des centres de malariologie qui entreprennent ou qui dirigent ce traitement, compte tenu de considérations locales et économiques, ainsi que des préférences des médecins et de la population. Il y a lieu de rappeler, cependant, que ce médicament, ainsi que les doses et la durée de son administration thérapeutique, doivent répondre, dans la limite du possible, à l'objet véritable d'un traitement collectif ("mass treatment"). Ce but consiste : 1) à obtenir le plus grand nombre de guérisons radicales de cas de paludisme (traitement intensif des malades); 2) à réduire au minimum les probabilités de transmission du virus aux moustiques, soit par l'action directe sur les gamétocytes, soit par l'action indirecte sur les parasites en général et la diminution consécutive des porteurs de formes sexuées (traitement gaméticide). Il convient donc de ne pas compter seulement sur la plasmoquine pour ce deuxième objet. Le choix du médicament de base et les modes de son administration à la collectivité, en association immédiate ou avant l'emploi de la plasmoquine, obéissent aussi à ces observations.

Cependant il y a de grandes régions paludéennes, tout spécialement dans les tropiques, où il est impossible d'appliquer des traitements collectifs de ce genre, pour diverses raisons, très souvent d'ordre financier. Dans ces conditions,

il faut prévoir et organiser un traitement efficace et immédiat des manifestations cliniques afin de restreindre la morbidité, la mortalité et l'incapacité physique des individus atteints. Un traitement de ce genre doit très souvent être confié à des profanes et une surveillance médicale est difficile, voire impossible. Dans ces circonstances, les alcaloïdes du quinquina semblent être les médicaments indiqués.

c) Prophylaxie médicamenteuse collective.

La prophylaxie médicamenteuse collective vise à deux résultats : 1° la protection de la population soumise au traitement prophylactique contre les manifestations cliniques du paludisme endémique, pour conserver à la collectivité - même dans les contrées où elle est exposée à des réinfections répétées - sa capacité de travail et un état de santé relatif, sans entraver sa prémunition; 2° la diminution éventuelle des sources d'infection des moustiques de la localité.

Nulle méthode prophylactique, si elle n'est appliquée à des collectivités disciplinées sous une surveillance sévère, n'est encore en mesure d'atteindre ces deux buts. Il y a lieu d'insister tout particulièrement sur l'utilité - et la difficulté en même temps - de favoriser les processus d'immunisation de la population, qui dépendent justement d'un degré de tolérance vis-à-vis de l'infection et des réinfections répétées, sans courir cependant les risques qui accompagnent la présence et la persistance de ces infections latentes dans la collectivité.

L'expérience a montré, que des résultats très satisfaisants peuvent être atteints par l'emploi de doses journalières de quinine (0 g. 40 pendant toute la durée de la saison de transmission du paludisme et même quelques semaines après); ainsi que par des doses bihebdomadaires d'atébrine (de 0 g. 20 = 0 g. 40 par semaine) dans certaines conditions. Sur cette dernière méthode (atébrine bihebdomadaire), qui a donné des résultats encourageants, il est à souhaiter que de nouveaux essais soient poursuivis. La dose de 0 g. 05 d'atébrine journalière préconisée pour la prophylaxie s'est montrée insuffisante. L'innocuité de la quinine en permet l'administration par des agents subalternes, sans surveillance médicale constante. Cette surveillance est nécessaire pour l'atébrine.

La plasmoquine ne doit pas être distribuée pour des traitements prophylactiques sans l'intervention directe du médecin. Son emploi, en prophylaxie collective, ne serait justifié que pour la protection d'une population disciplinée, susceptible d'une assistance médicale constante, en particulier dans le but de diminuer, à longue échéance, le nombre des porteurs de gamétocytes et d'enrayer la transmission de l'infection aux anophèles. Certes, la plasmoquine est, par excellence, gaméticide, surtout à l'égard de P. falciparum. Mais la quinine et l'atébrine exercent également dans ce cas une action gaméticide surtout indirecte, en détruisant les formes sexuées en voie de développement.

L'efficacité réelle, sur le terrain, de telles méthodes dépend d'ailleurs en grande partie d'un facteur épidémiologique extrêmement important : les enfants.

La proportion des enfants porteurs de gamétocytes est beaucoup plus élevée que celle des adultes dans les mêmes circonstances de lieu (village, maison, famille), d'endémie et d'anophélisme. D'autre part, les enfants sont plus difficiles à soumettre à des traitements réguliers et finalement, comme nous l'avons indiqué, les doses et les formes d'administration de l'atébriane et de la plasmogone aux enfants ne peuvent pas encore être considérées comme des questions absolument résolues.

d) Eradication médicamenteuse.

L'expérience a montré jusqu'à présent que l'éradication du paludisme d'une localité par les seuls traitements curatifs et prophylactiques, avec les médicaments dont nous disposons actuellement, est pratiquement irréalisable. D'une part, il est impossible d'atteindre en temps voulu tous les habitants d'une région ou même d'un village restreint. D'autre part, le traitement curatif et prophylactique peut diminuer beaucoup la morbidité paludéenne, mais il n'arrive pas à supprimer les parasites de tous les porteurs.

o      e      o

La Commission n'envisage pas dans ce rapport la question du prix de revient des campagnes de traitement et de prophylaxie, qui dépend du coût des médicaments et des frais de personnel. Elle souligne en tout cas la grande importance de ce problème - qui fera probablement l'objet d'une étude détaillée, de la part de la Commission du paludisme, dans le proche avenir - lorsqu'il s'agit de choisir les médicaments pour le traitement curatif ou prophylactique des collectivités.

Parmi ces médicaments, la quinine occupe encore la première place dans la pratique courante, en raison de son efficacité clinique et de sa toxicité presque nulle, ainsi que de la connaissance très répandue de son emploi et de sa posologie. En ce qui concerne les produits synthétiques, dont le premier emploi thérapeutique date de dix ans seulement, la Commission espère avoir rempli la tâche qui lui a été confiée en établissant, dans ce quatrième rapport, l'état actuel de nos connaissances sur les possibilités d'utilisation de l'atébriane et de la plasmogone dans le traitement et la prophylaxie du paludisme. Dans certaines circonstances, ainsi qu'il est dit plus haut, ces médicaments, qui représentent un progrès important de la science, ont une valeur particulière.

-----