

Genève, le 10 septembre 1938.

ORGANISATION D'HYGIENE.

COMMISSION DU PALUDISME.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA PROPHYLAXIE CAUSALE

Etude comparée de l'atébrine et de la quinine dans l'infection intentionnellement provoquée au *Pl. Falciparum*

par

M. CIUCA, L. BALLIF, M. CHELARESCO et N. LAVRINENKO
Institut J. Cantacuzène et Station de malarithérapie -Socola.

Dans des recherches antérieures (1) nous confirmions les résultats d'autres auteurs sur la résistance du sporozoïte aux médicaments antipaludéens et nous montrions à voie expérimentale que l'efficacité d'une méthode prophylactique chez des personnes ayant subi une seule infection expérimentale est en fonction de la longueur de la période d'un traitement à doses thérapeutiques effectives; une période de traitement d'au moins 10 jours après l'infection était nécessaire. Il nous semblait - dans les conditions de nos observations - que l'action des médicaments n'était effective qu'à partir du moment de leur action sur les formes schizogoniques.

Nous avons tâché - au cours de ces recherches - de préciser ces données en faisant varier le moment de l'action des médicaments d'après les différents stades de l'évolution (?) du sporozoïte et des formes schizogoniques.

Pour éviter certains des facteurs de variation inhérente à une infection par piqûres de moustique, nous avons employé l'inoculation endoveineuse d'une suspension de sporozoïtes.

Nos malades recevaient donc une seule inoculation massive de sporozoïtes dans la veine.

La durée du traitement était de 5 jours.

La date du début de l'administration du médicament à étudier - atébrine ou chlorhydrate de quinine - variait dans les différents groupes comme il suit : (2) 1 jour avant l'infection; le 3ème, le 5ème et le 7ème jour de l'incubation. C'était la seule méthode qui nous permettait (malgré ses imperfections) de faire agir les médicaments sur les premiers stades de l'évolution du parasite dans l'organisme.

(1) Archives roumaines de Pathol. expérim. et de Microbiologie, 1932, V.5.p.204.

(2) Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine, V.31, No 2, 235, 241.

a. Inoculation endoveineuse unique de sporozoïtes de *Pl. falci-parum*.

Administration d'atébriane ou de chlorhydrate de quinine un jour avant l'infection et au cours des 4 jours suivants.

Témoins. - Sur 8 paralytiques inoculés et non traités, 7 ont présenté la maladie clinique, après une incubation variant de 8 à 13 jours. Un seul se trouvait être immun; la période d'observation de ce dernier cas a été de 15 mois.

Quinine : 7 paralytiques traités au chlorhydrate de quinine - 1 gr. x 5 jours - ont tous fait la maladie clinique; la période d'incubation a varié de 7 à 14 jours.

Atébriane : Sur 22 malades traités à l'atébriane - 0.30 x 5 j. - 1 seul a présenté la maladie clinique après une incubation de 28 jours.

Cinq malades n'ont présenté qu'une infection parasitaire 3 mois après l'inoculation.

16 malades n'ont pas présenté d'infection; la période d'observation a été comme il suit : plus de 8 mois : 3; moins de 8 mois et en général plus de 2 mois : 12; moins de 6 semaines : 1.

Le sporozoïte et les premières formes de transition vers le tréphozoïte paraissent être plus sensibles à l'action de l'atébriane; ce produit n'empêche cependant pas l'infection en 6 sur 22 cas. La période d'incubation des cas positifs a été prolongée. La quinine administrée dans ces conditions n'a pas d'action sur le sporozoïte; la période d'incubation a été pareille à celle des témoins non traités.

b. Inoculation endoveineuse unique de sporozoïtes.

Administration des médicaments à partir du 3ème jour de l'incubation; durée 5 jours.

Témoins : 3 paralytiques non traités ont présenté la maladie clinique après une période d'incubation respectivement de 15 et 10 jours; l'apparition des parasites a été constatée du 6 au 7ème jour d'incubation.

Quinine : sur 3 malades traités, 2 ont présenté la maladie clinique le 18ème et le 22ème jour d'incubation : le troisième n'a présenté qu'une infection parasitaire, 37 jours d'incubation.

Atébriane : Sur trois malades traités à l'atébriane deux ont présenté une infection parasitaire après une période d'incubation de 20 et 104 jours; le troisième n'a pas présenté d'infection.

Après une période d'observation de 6 mois, on peut affirmer que l'atébriane, administrée à partir du 3ème jour d'incubation, exerce une action sur le parasite, en diminuant en quelque sorte sa virulence:

la période d'incubation a été prolongée; le premier stade de l'infection afebrile s'est manifesté seulement par la présence du parasite dans le sang, suivie de sa disparition spontanée.

Au cours de cette période on n'a pas trouvé des gamétocytes dans le sang.

c. Infection faite dans les mêmes conditions (1).

Traitement précoce à partir du 5ème jour de l'incubation.

Quinine : Sur 3 malades traités au chlorhydrate de quinine 1 gr. x 5 jours, deux ont présenté la maladie clinique après une période d'incubation respectivement de 9 et 12 jours. L'un de ces cas a fait une forme sévère. Le 3ème cas a présenté une infection parasitaire trois mois après.

Atébrine : Les 3 paralytiques infectés et traités dans les mêmes conditions ont présenté une forme bénigne de maladie clinique après une période d'incubation respectivement de 10 et 30 jours.

L'action de l'atébrine sur les premières générations de trophozoïtes paraît supérieure à celle de la quinine et se manifeste par une incubation prolongée et par une forme clinique très bénigne de la maladie. Tous les cas ont guéri spontanément sans intervention d'une autre série de traitement.

d. Infection exécutée dans les mêmes conditions.

L'administration des médicaments a été commencée à partir du 7ème jour de l'incubation.

Témoins : 2 paralytiques non traités ont présenté la maladie après une période d'incubation variant de 8 à 10 jours. L'un de ces témoins a présenté une forme clinique sévère.

Quinine : sur 3 paralytiques traités : 1 a présenté une forme clinique bénigne après une longue période d'incubation; disparition spontanée de la fièvre et des parasites. Les deux autres n'ont pas présenté de parasites au cours de 3 mois d'observation.

Atébrine : 2 malades traités ont présenté une infection parasitaire avec léger état sous-fébrile; le troisième une forme clinique très bénigne. La période d'incubation a varié de 37 à 38 jours. Les 3 ont guéri spontanément.

Il est difficile de marquer dans ce groupe une différence entre l'action de la quinine et celle de l'atébrine. Dans ce stade de l'infection, le traitement ne paraît pas entraver l'immunisation du malade, qui se manifeste par une tendance à la guérison spontanée. L'apparition des gamétocytes a été exceptionnelle - dans ces cas.

L'action des médicaments sur les formes jeunes de trophozoïtes paraît très marquée.

(1) Les témoins du groupe b inoculés dans les mêmes conditions peuvent servir d'éléments de comparaison au groupe c.

CONCLUSIONS.

Il résulte de ces recherches que l'action "débilitante" de l'atébrine administrée en doses thérapeutiques sur le sporozoïte et ses premières formes de transition (?) (groupe I.) est suffisamment marquée pour retenir toute notre attention. Si l'infection n'est pas prévenue dans tous les cas par l'atébrine, la maladie clinique ou l'infection parasitaire sont insignifiantes. La quinine, par contre, ne manifeste aucune action dans ce premier stade de l'infection. L'action de l'atébrine sur la virulence du parasite, supérieure à celle de la quinine, est évidente dans le 2ème et le 3ème groupe de malades (administration du médicament à partir du 3ème et du 5ème jour de l'incubation).

Il n'y a que dans le 4ème groupe de malades, quand l'action des médicaments (à partir du 7ème jour d'incubation) s'exerce sûrement sur les formes schizogoniques que les différences entre l'action des 2 substances schizontocides s'effacent.

Ces résultats apportent une base expérimentale aux nombreuses observations de prophylaxie sur le terrain et confirment - nous semble-t-il que cette méthode n'entrave pas le processus d'immunisation.
