

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION

Interim Commission

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ

Commission Intérimaire

WHO.IC/Mal./15

6 avril 1948

COMITE D'EXPERTS SUR LE PALUDISME

ESSAIS DE PROPHYLAXIE CAUSALE DU PALUDISMEA L'AIDE DE LA PALUDRINE

M. CIUCA, Leon BALLIF et M. CHELARESCU

avec la collaboration de

A. TIMISESCU, F. VASILIU-MUNTEANU, M. VRABIE TROFIM

(Station d'études du paludisme "Socola" et "Institut I. Cantacuzino",  
Roumanie)(Ce travail, illustré par les graphiques originaux, paraîtra dans le  
Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé)

Les travaux de H. FAIRLEY <sup>(1)</sup> sur la valeur thérapeutique de la paludrine ont ranimé le problème ardu de la "prophylaxie causale" du paludisme, sujet longuement étudié dans le passé, avec d'autres produits antipaludiques, en différents pays, sous les auspices de la Commission du paludisme de l'Organisation d'Hygiène de la S.d.N. (2). C'étaient les recherches effectuées tout particulièrement au Centre d'études de Horton sous la direction de son créateur, le regretté S.P. JAMES, qui en avaient stimulé d'autres dans les différentes stations et Centres d'études de l'Europe et de l'Inde.

Au cours des recherches de Cairns, neuf souches de P. falciparum, étudiées au point de vue de leur sensibilité à la

(1) Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 38 311-366, 1945.  
" " " " " " " 40 105-153, 1946.

(2) La thérapeutique du paludisme. III rapport général de la Commission du paludisme de la Soc. des Nations, 1931. Bull. trim. Org. Hyg. II, 199-308.  
Le traitement du paludisme. IV rapport général de la Com. du paludisme de la Soc. des Nations, 1937. Bull. Org. Hyg. VI, 963-1227.

paludrine, ont mis en évidence l'effet de "prophylaxie causale" de la paludrine (25-100 mgr.) administrée journallement 39-131 heures après les piqûres infectantes.

\* \*  
\*

Nos essais de "prophylaxie causale" sont basés sur les observations et le contrôle de laboratoire des malades soumis à la paludothérapie avec notre ancienne souche de P. falciparum "MT78". L'infection transmise dans un but thérapeutique était pratiquée à la fois par piqûres d'anophèles infectés expérimentalement et par inoculation endoveineuse d'une suspension de sporozoïtes. Les sujets ont été soumis soit à une infection unique, soit à des infections répétées 2 à 3 fois par semaine.

Des doses variées de paludrine étaient administrées à nos malades selon différentes méthodes, afin de déterminer l'action du produit sur les différentes phases d'évolution du sporozoïte et tout particulièrement sur son stade exo-erythrocytique. Les doses variées de médicaments et le rythme d'administration devaient nous renseigner sur la méthode d'élection à appliquer éventuellement dans la prophylaxie sur le terrain.

1ère série - Sur 4 sujets inoculés avec une dose unique de sporozoïtes et qui avaient reçu une dose de 100 mgr. de paludrine le jour de l'infection et au cours des 3 jours suivants, deux ont présenté l'infection après une période d'incubation respectivement de 28 et 35 jours; un de ces malades n'a présenté qu'une parasitémie (sans accès) au cours de 45 jours d'observation.

Deux autres malades inoculés et traités dans les mêmes conditions n'ont présenté ni fièvre, ni parasites au cours de 57 et 66 jours d'observation.

Sur 3 témoins non traités, un a présenté une infection légère après 11 jours d'incubation; le deuxième, une infection régulière, le troisième n'a présenté qu'une parasitémie après une période prolongée d'incubation (34 jours).

En résumé : Une dose de 100 mgr. de paludrine, administrée au cours des premiers 4 jours d'incubation, paraît insuffisante pour réaliser un "effet constant" de prophylaxie causale. Des effets partiels ont été cependant obtenus.

\* \*  
\*

Dans une seconde série de recherches, l'administration de 100 mgr. de paludrine a été poussée jusqu'au 6e jour de la période d'incubation, la première dose étant administrée le jour même de l'infection, les autres 5 doses au cours des 5 jours suivant l'infection.

Sur les 4 malades inoculés d'après la même méthode avec au moins 280.000 sporozoïtes et traités d'après la méthode indiquée ci-

dessus : un sujet a présenté l'infection (A+P+) (1) après une incubation prolongée de 34 jours; un deuxième sujet n'a présenté qu'une parasitémie après 35 jours d'incubation; deux autres sujets n'ont présenté ni fièvre ni parasites au cours d'une période d'observation de 23 et 156 jours respectivement.

En résumé, les résultats obtenus, similaires à ceux de la série précédente, témoignent d'un dosage insuffisant pour réaliser constamment une prophylaxie causale, tout en l'exerçant partiellement.

\* \*  
\*

Dans une troisième série de recherches, on a utilisé la technique suivante : a. Infection par inoculations de sporozoïtes répétées pendant 4 semaines. b. Administration de 100 mgr. de paludrine une fois par semaine au cours des infections et pendant les deux semaines suivantes après la dernière inoculation de sporozoïtes.

Les 5 sujets inoculés et traités d'après cette méthode se sont comportés de la manière suivante :

- 1° A+P+ 19 jours après la dernière inoculation de sporozoïtes et 7 jours après la dernière dose de 100 mgr. de paludrine.
- 2° A+P+ 31 jours après la dernière inoculation et 18 jours après la dernière dose de paludrine. Ce délai de l'incubation pourrait être mis sur le compte d'une fièvre récurrente associée, traitée avec des arsénicaux, qui s'était manifestée lors des 5ème, 6ème et 7ème semaines de l'expérience.
- 3° A+P+ 17 jours après la dernière inoculation de sporozoïtes et 6 jours après la dernière dose de paludrine.
- 4° A+P+ 18 jours après la dernière inoculation de sporozoïtes et 6 jours après la dernière dose de paludrine.
- 5° A+P+ 14 jours après la dernière inoculation de sporozoïtes et 9 jours après la dernière dose de paludrine.

Deux sujets témoins inoculés avec des sporozoïtes et non traités ont présenté l'infection A+P+ après une incubation de 12 jours et 14 jours.

En résumé : (1) Pas de prophylaxie causale; (2) effets suppressifs seulement pendant les 6 semaines de l'administration de la paludrine; la maladie commence dès qu'on a cessé l'administration de la paludrine.

(1) Note de l'éditeur :

A = accès clinique; P = présence de parasites à l'examen microscopique du sang. Les auteurs emploient les symboles Ao et Po en cas négatif, mais on a préféré ici employer les symboles A- et P-.

On peut suivre dans les graphiques qui paraîtront dans le texte imprimé les rapports entre les jours d'inoculation de sporozoïtes et les jours d'administration du médicament sur les observations de chaque sujet.

\* \*  
\*

Dans une 4<sup>e</sup> série d'essais, on a pratiqué pendant 4 semaines, sur 5 sujets, des inoculations répétées de sporozoïtes de P. falciparum (en général 2 par semaine). Une dose prophylactique de 300 mgr. de paludrine a été administrée chaque semaine au cours de la période des inoculations et l'on a continué l'administration hebdomadaire de paludrine 2 semaines après la dernière inoculation de sporozoïtes.

Les 5 malades n'ont présenté ni fièvre, ni parasites au cours de la période d'observation, comme il suit :

- 1° A-P- 23 jours après la dernière inoculation et 10 jours après la dernière dose de paludrine.
- 2° A-P- 25 jours après la dernière inoculation et 20 jours après la dernière dose de paludrine.
- 3° A-P- 7 jours après la dernière inoculation, suivie de près de la dernière dose de paludrine.
- 4° A-P- dans les mêmes délais que la précédente.
- 5° A-P- dans les mêmes délais que les deux sujets précédents.

Quatre sujets témoins inoculés avec des sporozoïtes et non traités ont présenté la maladie (fièvre et parasites) après une incubation respectivement de 15, 12, 13 et 14 jours.

En résumé : Dans les délais marqués dans nos observations, une dose hebdomadaire de 300 mgr. de paludrine exerce des effets de prophylaxie causale en dépit des inoculations répétées de sporozoïtes de P. falciparum (1 à 3 par semaine), à condition de prolonger l'administration hebdomadaire de paludrine au moins 2 semaines après la dernière inoculation de sporozoïtes.