

a 59 883

WORLD HEALTH  
ORGANIZATIONORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ

Interim Commission

Commission Intérimaire

WHO.IC/Mal./16

6 avril 1948

COMITE D'EXPERTS SUR LE PALUDISMECONTRIBUTION A LA THERAPEUTIQUE DU PALUDISME A L'AIDE  
DE LA PALUDRINE DANS L'INFECTION EXPERIMENTALE  
PAR INOCULATION DE SANG VIRULENT

Note préliminaire

M. CIUCA, A. SOFLETE, P. CONSTANTINESCO, E. TERITEANU

(Centre d'études du paludisme de l'Hôpital Central "Berceni" et  
Institut I. Cantacuzino, Roumanie)(Ce travail, avec les illustrations originales, paraîtra dans le  
Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé)

Nous avons expérimenté la paludrine dans la thérapie du paludisme transmis par inoculation du sang virulent. Ces expériences ont été faites dans les centres de paludothérapie et elles ont particulièrement visé à l'étude de l'action du médicament en rapport avec les différentes souches de parasites, les conditions locales d'endémicité et les divers degrés d'immunité qui en résultent. Nous nous sommes également efforcés d'utiliser les doses minima efficaces, dont l'importance est toute particulière pour les pays paludiques à ressources économiques limitées.

\* \*  
\*

A. Infection à P. vivax - On a employé notre souche (d'origine "infection spontanée") actuellement à son 279<sup>e</sup> passage (1683 malades), maintenue depuis juin 1941 seulement par inoculations de sang virulent; la virulence du parasite paraît se maintenir intacte. Parmi les 350 malades, impaludés au cours de l'année 1946 : 94,1 % ont contracté l'infection, 91,3 % ayant fait la maladie clinique (accès et parasites); 2,8 % n'ont présenté qu'une parasitémie temporaire, 5,9 % de ces malades étaient immuns (A-P-).

Essais de traitement à la paludrine - Quarante malades inoculés avec cette souche de P. vivax ont été traités comme il suit : (1) huit malades ont reçu une dose unique de 100 mgr.; (2) vingt-quatre, un traitement de 7 jours x 200 mgr.; (3) huit, un traitement de 7 jours x 300 mgr.

(1) Sur les 8 malades qui ont reçu une dose unique de 100 mgr., le traitement fut administré, chez sept d'entre eux, entre le 4<sup>e</sup> et le 8<sup>e</sup> jour; chez le huitième, les accès duraient depuis 14 jours.

La chute de la température a été enregistrée dans les 24 heures après l'administration du médicament dans 7 sur les 8 cas; dans le 8<sup>e</sup> cas, la température est revenue à la normale 3 jours après l'administration de la paludrine.

L'absence des parasites (examen en goutte épaisse) a été constatée en 2 cas au 3<sup>e</sup> jour, en 4 cas au 4<sup>e</sup> jour et en 2 cas au 5<sup>e</sup> jour après l'administration de la dose unique.

Au cours d'une durée relativement réduite d'hospitalisation, on n'a signalé ni reprise de la fièvre, ni réapparition du parasite.

Avant de quitter l'hôpital, on administre en général aux malades un traitement schizontocide de 7 jours suivi par un traitement gamétocide de 5 jours.

\* \*  
\*

(2) Vingt-quatre malades, inoculés dans les mêmes conditions, ont reçu un traitement à 200 mgr. de paludrine x 7 jours. Sur ces vingt-quatre malades : (a) quatre étaient du 4<sup>e</sup> au 5<sup>e</sup> jour de fièvre; (b) onze du 6<sup>e</sup> au 10<sup>e</sup> jour; (c) neuf du 11<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour de fièvre.

La chute de la température a été constatée dans les délais suivants : 2,5 jours dans le groupe (a); 1,5 jour dans le groupe (b); 1,22 jour dans le groupe (c).

L'absence du parasite en goutte épaisse a été enregistrée dans les trois groupes, respectivement après : 4,25 jours, 3,5 et 3,22 jours.

En résumé : La moyenne pour la chute de la température a été 1,65 jour; celle pour la disparition des parasites de 3,65 jours.

\* \*  
\*

(3) Huit malades impaludés ont reçu pendant 7 jours de suite 300 mgr. de paludrine par jour; le traitement de ces malades commença entre le 5<sup>e</sup> et le 14<sup>e</sup> accès.

On n'a pas constaté de variation des résultats en rapport avec la période de l'intervention du traitement au cours de la fièvre.

La moyenne pour la chute de la température a été de 1,75 jour;

la disparition des parasites de la circulation sanguine a été constatée après une moyenne de 3,5 jours.

Conclusions - (1) Dans l'infection expérimentale par inoculation endoveineuse de sang virulent à P. vivax, une dose unique de 100 mgr. de paludrine est largement suffisante pour couper les accès; les parasites ne disparaissent de la circulation qu'après une moyenne de 4 jours suivant l'administration du médicament.

(2) Au cours d'un traitement de 200 mgr. de paludrine pendant 7 jours, la chute de la fièvre a lieu après un délai moyen de 1,65 jour; la disparition des parasites après un délai moyen de 3,65 jours.

(3) Des résultats similaires ont été enregistrés après un traitement de 300 mgr. de paludrine pendant 7 jours : une moyenne de 1,75 jour pour la chute de la fièvre; de 3,5 jours pour la disparition des parasites.

Deux cas témoins d'infection naturelle spontanée à P. vivax se sont comportés de manière similaire au point de vue de l'action directe du médicament sur la fièvre et les parasites.

\* \*  
\*

B. Infection à P. malariae - On a employé la souche "Q.W.A." (d'origine africaine), actuellement au 137<sup>e</sup> passage (640 malades), qui a gardé sa virulence depuis 1938. Au cours de l'année 1946, parmi les 112 malades inoculés : 90,4 % ont présenté l'infection parasitaire, 82,4 la maladie clinique (A+P+); 9,6 % étaient immuns (A-P-).

Des essais antérieurs sur la sensibilité relative du P. malariae aux produits schizonticides avaient montré une résistance plus marquée de cette espèce par comparaison avec celle de P. vivax et P. falciparum. Ceci nous a déterminé à employer également de plus fortes doses de paludrine.

L'évolution particulière de l'infection quarte ainsi qu'une plus longue période de fièvre (exigée par la paludothérapie), d'autre part, nous ont souvent amené à ne commencer le traitement qu'après que les malades avaient eu plusieurs accès.

a. Neuf malades inoculés avec du sang virulent par la voie endoveineuse ont reçu 200 mgr. de paludrine pendant 7 jours : quatre du 4<sup>e</sup> jour au 10<sup>e</sup> jour de fièvre; quatre du 12<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de fièvre, un malade au 24<sup>e</sup> jour de fièvre.

Le délai moyen pour la chute de la fièvre a été de 1,88 jour et de 8,8 jours pour la disparition du parasite (limites entre 3 à 14 jours), sans aucun rapport avec le stade de la fièvre au début du traitement.

La disparition des parasites au cours du traitement de 7 jours n'a été signalée qu'en 3 des 9 sujets; dans les autres 6 cas, on a constaté la présence du parasite après avoir cessé le traitement; ceci nous a déterminés à administrer à la suite un traitement gamétocide à 0,02 plasmoquine x 5 jours.

- b. Un second groupe de quatre malades du 11<sup>e</sup> au 32<sup>e</sup> jour de fièvre a reçu 600 mgr. de paludrine par jour pendant 7 jours. Malgré le dosage triple utilisé, on n'a pas constaté de différence sensible : le délai moyen pour la chute de la fièvre a été 1,7 jour; les parasites n'ont disparu en goutte épaisse qu'après un délai moyen de 10 jours; limites du 9<sup>e</sup> au 11<sup>e</sup> jour.
- c. Un troisième groupe de douze malades (du 5<sup>e</sup> au 21<sup>e</sup> jour de fièvre) a reçu un traitement de 600 mgr. de paludrine pendant 10 jours. Malgré l'administration d'une quantité totale de 6 gr. de paludrine, les résultats n'ont pas été différents.

Le délai moyen pour la chute de la fièvre a été de 2,6 jours, les parasites ont disparu de la circulation après un délai moyen de 8,8 jours.

Le maintien pendant 3 à 5 jours de la température en 4 cas (sur les 10 malades traités) suggère un défaut d'application de la méthode : les tablettes avaient été administrées sans qu'elles aient été préalablement désagrégées dans un liquide.

En utilisant cette méthode de traitement (600 mgr. de paludrine x 10 jours), on n'a escompté que l'avantage d'une moindre durée des parasites dans la circulation.

Des sub-inoculations ont été effectuées à des nouveaux malades au cours du traitement de 2 malades; voici les résultats :

- a. Le sang d'un donneur transmet l'infection après le 3<sup>e</sup> jour de traitement à un nouveau "malade récepteur". La durée de la période d'incubation du récepteur a été de 11 jours. Le sang de ce même donneur ne transmet plus l'infection à un nouveau malade récepteur après le 7<sup>e</sup> jour de traitement malgré la présence ce jour-là du parasite (formes dégénérées ?) dans la circulation du donneur.
- b. Le sang d'un autre donneur au 10<sup>e</sup> jour de traitement ne transmet plus l'infection à un nouveau malade-récepteur malgré la présence du parasite dans le sang du donneur.

L'examen positif du sang en goutte épaisse au cours du traitement à la paludrine ne peut donc constituer un moyen absolument certain pour juger de l'efficacité du médicament: il est nécessaire d'ajouter à cette méthode celle des sub-inoculations à des nouveaux malades, tout particulièrement après le 7<sup>e</sup> jour de traitement.

En conclusion, le P. malariae montre un degré de résistance à la paludrine, similaire à celle constatée antérieurement vis-à-vis d'autres produits schizontocides. Si l'action sur les accès a été évidente en 8 cas dans les 48 heures suivant le début du traitement, en 4 autres cas la chute de la fièvre n'a été enregistrée qu'après 4 à 5 jours de traitement.

La durée du traitement dans l'infection à P. malariae ne devrait pas être inférieure à une période de 10 jours. Dans les conditions de nos essais, la longueur de la période de traitement avec une dose journalière moyenne paraît être préférable à un dosage fort de paludrine; le dosage de 600 mgr. par jour ne paraît pas être beaucoup plus

efficace que celui de 200 mgr. Seule une vaste expérience sur le terrain pourrait fournir le dernier mot si l'on pouvait disposer de 200 à 300 malades de quarte.

\* \*  
\*

Cas particuliers (sous observation directe du laboratoire).

Infection spontanée à P. falciparum.

1<sup>er</sup> cas, atteint depuis 4 mois d'une infection spontanée à P. falciparum, est interné à l'hôpital pour sa quatrième rechute; accès quotidiens avec fièvre à 40°; présence de trophozoïtes et de gamétocytes des deux sexes dans le sang (25/17). Après 2 jours de traitement à 200 mgr. de paludrine, la température revient à la normale; les trophozoïtes ne disparaissent qu'après le 4<sup>e</sup> jour. Les gamétocytes n'ont disparu qu'après un traitement de 20 mgr. de plasmoquine pendant 5 jours.

L'examen journalier du sang montre après l'administration de 600 mgr. de paludrine (200 mgr. pendant 3 jours) des formes de dégénérescence marquée des macro-gamétocytes; les micro-gamétocytes paraissent être moins touchés. (1)

Deux jours après la fin du traitement (de 5 jours) à la paludrine, l'aspect morphologique des gamétocytes est pratiquement normal.

(Observation Dr E. Radacovici) 2<sup>e</sup> cas - Rechute à P. falciparum : 39,5° - 40°; trophozoïtes et gamétocytes dans le sang; congestion du foie; rate palpable.

Traitement à la paludrine : 200 mgr. x 3 jours + 300 mgr. x 4 jours; la chute progressive de la fièvre se vérifie au cours des premiers 4 jours de traitement; on constate la persistance de très rares gamétocytes, leur disparition se manifeste après l'administration de 20 mgr. de plasmoquine. Au cours des 3 mois suivants, aucune nouvelle rechute.

(Observation Dr E. Radacovici) 3<sup>e</sup> cas - Rechute à P. falciparum : présence de trophozoïtes, de rares gamétocytes apparaissant 2 jours plus tard; 3.140.000 globules rouges; 70 % d'hémoglobine; 40° de fièvre; rate palpable.

Le traitement à la paludrine a été administré comme il suit : 300 mgr. x 10 jours, suivi d'un traitement hebdomadaire de 300 mgr. pendant 7 semaines.

La température revient à la normale après les 2 premiers jours de traitement; les gamétocytes se maintiennent dans la circulation pendant

---

(1) L'original comprend des figures montrant des altérations morphologiques des gamétocytes. (Note de l'Editeur)

23 jours. Au cours d'une période d'observation de <sup>47</sup> jours, on n'a plus enregistré ni fièvre, ni parasites dans le sang. (1)

4<sup>e</sup> cas - Début de l'infection à P. vivax; 39° de fièvre, accès quotidiens, 25/20 parasites de toutes formes dans le sang, vertiges, nausées, splénomégalie.

Traitement à la paludrine : 300 mgr. x 7 jours suivi d'un traitement hebdomadaire de 300 mgr. x 3 semaines.

La température revient à la normale 24 heures après la première dose de paludrine; les parasites ne disparaissent qu'après la 4<sup>e</sup> dose.

Absence de rechute parasitaire et clinique au cours des 5 mois suivants.

5<sup>e</sup> cas - Rechute à P. vivax, accès de tierce, rate palpable, 40° de fièvre.

Paludrine : 300 mgr. x 10 jours; le traitement donné le jour de l'accès n'a pas empêché l'accès suivant pendant lequel la température monte à 40°.

La chute de la température a eu lieu 3 jours après le début du traitement; les parasites (toutes formes) ont disparu après le 5<sup>e</sup> jour. On n'a plus signalé de rechutes au cours des 3 mois suivants.

6<sup>e</sup> cas - Forme de première invasion à P. vivax : 41,5° de fièvre, frissons violents, vomissements, 25/75 parasites dans le sang.

Traitement : 300 mgr. x 13 jours, suivi d'un traitement hebdomadaire de 300 mgr. pendant 5 semaines.

Chute de la fièvre 48 heures après le début du traitement; disparition des trophozoïtes et des schizontes après la deuxième dose du médicament; des restes de gamétocytes ont été constatés encore 2 jours.

Quatre-vingts jours après la fin du traitement, rechute avec forte fièvre, nombreux parasites dans le sang, herpes labial.

Traitement : 300 mgr. x 10 jours suivi d'une dose hebdomadaire de 300 mgr. de paludrine.

Chute de la fièvre après 24 heures depuis le début du traitement; disparition des schizontes après 48 heures; de nombreux gamétocytes n'ont disparu qu'après les 5 premiers jours de traitement.

---

(1) Voir note au bas de la page précédente.