

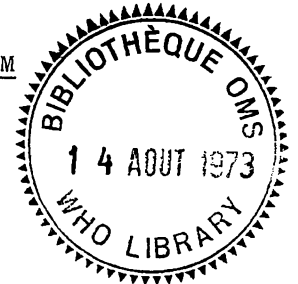


a 66124

ETUDE COMPARATIVE D'UNE PRISE UNIQUE
DE L'ASSOCIATION PYRIMETHAMINE-SULFALÈNE* ET DE CHLOROQUINE
DANS LE TRAITEMENT DE L'ACCÈS PALUSTRE A PLASMODIUM FALCIPARUM
CHEZ DES SUJETS PARTIELLEMENT IMMUNS EN ZONE D'ENDEMIÉ
A BOBO-DIOULASSO, HAUTE-VOLTA

par

J. J. Picq,¹ G. Charmot² et J. H. Ricossé³



1. INTRODUCTION

L'action des amino-4 quinoléines (chloroquine, amodiaquine) reste remarquable sur Plasmodium falciparum dans toutes les régions où ne sont pas apparues de souches de ce plasmodium résistantes à ces antipaludiques, ce qui, jusqu'à ce jour, reste le cas de l'Afrique dans son ensemble (Jeffery & Gibson, 1966; Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 1967; Ricossé et al., 1967; Charmot, 1969; Bruce-Chwatt, 1970; Picq et al., 1970; Richard-Lenoble et al., 1971).

On connaît également l'excellente action schizontocide des associations synergiques de la pyriméthamine et d'une sulfone ou de la pyriméthamine et d'un sulfamide. Cette action est observée tant dans les régions où n'existe pas de résistance de P. falciparum aux amino-4 quinoléines que dans les régions où cette résistance existe (McGregor, 1963; Laing, 1966; Richard, 1966; Catarinella, 1967; Charmot, 1968; Michel, 1968; Rey et al., 1968b; Peters, 1969; Ricossé et al., 1969; Schmidt, 1969). L'activité schizontocide de ces associations persiste même dans les zones où existent des souches résistantes à la pyriméthamine et ceci est vrai, en particulier, pour les souches africaines (Chin et al., 1966; Bartelloni et al., 1967; Martin & Arnold, 1968, 1969; Picq et al., 1970).

En association avec la pyriméthamine, tous les sulfamides sont utilisables, mais les sulfamides à action prolongée présentent l'avantage théorique et pratique d'une administration en prise unique, d'autant plus que la pyriméthamine s'élimine aussi très lentement.

En Afrique tropicale, les essais de traitement en prise unique se justifient pleinement, d'une part par les conditions de la médecine de dispensaire dans les pays en voie de développement, d'autre part, par le fait qu'il existe chez les sujets vivant en zone d'endémie palustre une immunité partielle qui diminue la gravité de la majorité des accès palustres et qui va contribuer favorablement au traitement.

¹ Médecin-chef, Section Parasitologie, Centre Muraz (OCCGE).

² Médecin, Département Recherches thérapeutiques SPECIA, Paris.

³ Médecin, Directeur du Centre Muraz (OCCGE), Bobo-Dioulasso, Haute-Volta.

* Connue en France sous le nom de sulfamétopyrazine.

The issue of this document does not constitute formal publication. It should not be reviewed, abstracted or quoted without the agreement of the World Health Organization. Authors alone are responsible for views expressed in signed articles.

Ce document ne constitue pas une publication. Il ne doit faire l'objet d'aucun compte rendu ou résumé ni d'aucune citation sans l'autorisation de l'Organisation Mondiale de la Santé. Les opinions exprimées dans les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

D'ailleurs, l'utilisation d'antipaludiques en prise unique lors d'accès palustres à P. falciparum n'est pas chose nouvelle. En Afrique, les premiers essais avec la chloroquine remontent à une vingtaine d'années environ (Durand et al., 1949; Jelliffe & Jelliffe, 1953; Grounds, 1960; Clyde, D. F., 1961; Lelijveld & Mzoo, 1970).

Les essais en prise unique des associations pyriméthamine-sulfamide sont plus récents (Rey et al., 1968a; Donno et al., 1969; Mazaud et al., 1970; Catarinella & Donno, 1971).

2. BUT DE L'ETUDE

Le but de l'étude était d'étudier de façon parallèle l'action thérapeutique de l'association pyriméthamine-sulfalène (Antémal) et de la chloroquine (Nivaquine) en prise unique et de comparer leur pouvoir schizontocide et leur tolérance sur un groupe relativement homogène de sujets partiellement immuns présentant des accès palustres à P. falciparum. Cette étude a été menée dans les conditions d'une consultation externe.

3. METHODES DE TRAVAIL

L'étude a été conduite de mi-septembre à fin novembre 1971, période de l'année où les accès palustres sont nombreux.

3.1 Choix des malades

Tous les malades étaient africains, résidant à Bobo-Dioulasso; ils nous furent envoyés par le dispensaire du Centre Muraz et aussi par le grand dispensaire central du quartier Hamdallaye.

Pour la sélection initiale des sujets, nous avons pris pour critère le niveau de la parasitémie. C'est ainsi que furent retenus tous les malades présentant vingt parasites ou plus par champ à l'objectif à immersion, ce qui correspond environ à 10 000 parasites et plus par mm³.

De ces sujets furent exclus :

- les accès pernicioeux et prépernicioeux;
- par prudence les enfants âgés de moins de quatre ans;
- par prudence également, en ce qui concerne l'Antémal, les femmes susceptibles d'être enceintes (bien que ce produit ne se soit pas montré tératogène sur les animaux de laboratoire).

Nous avons aussi écarté tous les sujets ayant reçu un début de traitement, comme révélé au cours d'un interrogatoire.

L'étude fut limitée à 50 malades; au hasard de la présentation, les malades étaient traités alternativement soit par la chloroquine, soit par l'"Antémal", c'est-à-dire théoriquement 25 malades par série.

3.2 Thérapeutique, mode d'administration, posologie

Nous avons utilisé le sulfate de chloroquine ("Nivaquine") présenté sous forme de comprimés sécables contenant 100 mg de chloroquine base. L'Antémal est présenté sous forme de comprimés contenant chacun 500 mg de sulfalène ("Kelfizine") et 25 mg de pyriméthamine ("Malocide").

Les doses suivantes ont été données en une seule prise orale :

- pour la chloroquine : chez l'enfant, 15 mg/kg,
chez l'adulte, 600 mg au total;
- pour l'Antémal : chez l'enfant, 1/2 comprimé par 10 kg de poids, ce qui correspond à 25 mg/kg de sulfamide et à environ 1 mg/kg de pyriméthamine; chez l'adulte, 3 comprimés, soit 1,50 g de sulfamide et 75 mg de pyriméthamine. Le médicament était avalé devant le médecin et le patient restait 1 h.30 à 2 heures au cabinet médical pour s'assurer de l'absence de vomissements.

3.3 Surveillance des malades

Nous avons intentionnellement maintenu dans cette étude les conditions d'une consultation externe, c'est-à-dire qu'à deux exceptions près, nous n'avons vu nos malades qu'une fois par jour (le matin). Nous avons obtenu que ceux-ci viennent aux jours J.1 (ou jour du traitement), J.2, J.3, J.4, J.5, J.6 et J.10. La surveillance a porté essentiellement sur l'évolution de la parasitémie, de la température et de quelques autres signes cliniques et biologiques.

Chez chacun des malades, on a pratiqué au jour J.1 ou jour d'administration du traitement :

- un examen clinique;
- une prise de la température rectale;
- une numération et une formule leucocytaires;
- un dosage d'hémoglobine;
- une numération parasitaire.

Aux jours J.2, J.3, J.4, J.5 et J.6 on a pratiqué chaque fois :

- une prise de température;
- une numération parasitaire.

Au jour J.6 on a pratiqué de plus :

- un examen clinique;
- une numération et une formule sanguines;
- un dosage d'hémoglobine.

Au jour J.10, on s'en est tenu à une prise de température et à une numération parasitaire.

Précisons ici, que si l'expérimentation a été arrêtée au jour J.10, c'est parce qu'en zone d'endémie, tout nouvel accès pourrait être dû aussi bien à une réinfection qu'à une recrudescence.

Les parasites, trophozoïtes et schizontes d'une part, gamétocytes d'autre part, sont comptés par rapport à 1000 leucocytes et ce nombre est rapporté à la numération leucocytaire, ce qui permet d'obtenir le nombre de parasites par mm³; aux jours J.1 et J.6, les calculs sont faits sur les numérations leucocytaires de J.1 et J.6 et aux jours J.2, J.3, J.4, J.5, les calculs sont faits sur une numération leucocytaire moyenne calculée sur les valeurs de J.1 et J.6.

Quatre microscopistes ont travaillé à ces numérations parasitaires particulièrement longues, leurs résultats ont été contrôlés par sondage au hasard (J. J. P.).

Les numérations parasitaires ont été faites sur goutte épaisse, les observations concernant les variations morphologiques du plasmodium ont été faites sur frottis (J. J. P.).

4. RESULTATS

Finalement, 26 sujets ont reçu de l'Antémal et 24 de la chloroquine.

4.1 Tolérance

La tolérance aux médicaments a été remarquable, en particulier en ce qui concerne l'Antémal. Pour les 50 observations l'on ne relève aucun cas de vomissement, donc de rejet du médicament; ceci est important pour des médicaments employés à dose unique en consultation externe.

Sur les plans clinique et hématologique (numération et formule leucocytaires, taux d'hémoglobine) nous n'avons rien de particulier à signaler en ce qui concerne l'Antémal.

Nous devons noter trois cas de prurit d'une durée de deux ou trois jours (observation Nos 7, 20 et 23) sur 24 sujets traités à la chloroquine (environ 12 %).

4.2 Régression des signes cliniques

Rappelons que les températures ont été prises une seule fois par jour : le matin, ce qui ne nous a pas permis de juger d'une éventuelle recrudescence thermique le soir ou la nuit au jour J.2.

D'autre part, si J.1 est à la fois le premier jour de consultation et le jour de traitement, ce n'est pas forcément le premier jour de l'accès fébrile.

C'est ainsi que 31 malades se sont présentés au cours du 1er jour de leur accès, 12 durant le 2ème jour, 5 durant le 3ème jour et 2 durant le 4ème jour.

Les températures au jour J.1 sont échelonnées entre 37,3°C et 41,2°C; 37 sujets ont présenté des températures égales ou supérieures à 39°C et 19 sujets des températures égales ou supérieures à 40°C.

Il n'apparaît pas de corrélation nette entre le niveau des parasitémies et les températures au jour J.1.

Au jour J.2, c'est-à-dire 24 heures après la prise du médicament, dans 37 observations sur 50, la température était revenue à la normale (inférieure à 37,5°C).

Les 13 observations restantes (températures supérieures à 37,5°C) se partagent en 3 observations pour la chloroquine (sur 24) et 10 observations pour l'Antémal (sur 26). Dans les trois cas traités par la chloroquine, la température a été égale ou supérieure à 38°C. Pour les dix cas traités par l'Antémal, dans six cas, la température a été égale ou supérieure à 38°C. Dans un seul cas du groupe Antémal (observation N° 1) nous avons été amenés à faire une injection de quinine.

Les hyperthermies au jour J.2 n'étaient pas dues à des affections intercurrentes. Dans l'ensemble, elles ne coïncident pas non plus avec un niveau particulièrement élevé de la parasitémie au jour J.2.

Au jour J.3, c'est-à-dire 48 heures après la prise du médicament, les températures étaient revenues à la normale dans tous les cas.

En bref, au bout des premières 24 heures, la chute thermique apparaît moins rapide et moins complète avec l'Antémal qu'avec la chloroquine, mais au bout de 48 heures (J.3) les deux médicaments sont à égalité.

Autres signes et symptômes cliniques

Au jour J.1 les autres signes et symptômes cliniques le plus souvent observés chez les 50 malades furent :

- Céphalée : 49 fois
- Anorexie, nausée : 28 fois
- Vomissement (1 ou 2 vomissements) : 24 fois
- Légère obnubilation : 9 fois
- Subictère : 6 fois
- Splénomégalie (dont rate 1 : 5 fois, rate 2 : 2 fois, rate 3 : 1 fois) : 8 fois
- Hépatomégalie très modérée : 1 fois
- Algies musculaires, en particulier intercostales : 7 fois (observées chez les adultes et les adolescents); les classiques frissons et les sueurs ont été également signalés plusieurs fois.

Tous ces signes régressent en 1 à 3 jours et nous n'avons pas décelé de différences appréciables entre l'action de l'Antémal et celle de la chloroquine.

Les splénomégalias régressent plus lentement, parfois partiellement lorsqu'il s'agit de rate 2 et 3 (classification de Hackett).

4.3 Evolution des parasitémies

L'observation de l'évolution des parasitémies a été la base de cette étude. Dans les tableaux 1 et 2, nous avons consigné, par ordre croissant, les valeurs des parasitémies au jour J.1 en mentionnant, de plus, l'âge du malade, la température au jour J.1, le numéro d'ordre des malades et les valeurs des parasitémies aux jours J.2, J.3, J.4, J.5 et J.6. Le tableau 1 est réservé aux sujets ayant reçu la chloroquine et le tableau 2 aux sujets traités par l'Antémal.

Les parasitémies au jour J.1 varient de 11 000 parasites/mm³ à 310 000 parasites/mm³, trois d'entre elles dépassant le chiffre respectable de 200 000 parasites/mm³.

Pour l'ensemble des deux tableaux nous pouvons noter la rareté des adultes, soit trois en tout, bien que nous ayons accepté tous les malades adultes qui se présentaient (voir le chapitre "Choix des malades").

On constate que sur un total de 28 sujets qui ont, au jour J.1, des parasitémies inférieures à 40 000 parasites/mm³, 10 sujets seulement sont âgés de moins de neuf ans (soit 36 %), tandis que sur les 22 sujets ayant des parasitémies supérieures à 40 000 parasites/mm³ au jour J.1, on trouve 19 sujets âgés de moins de neuf ans (soit 86 %).

On observe fréquemment une corrélation entre l'âge du malade et le niveau de la parasitémie. Avec augmentation de l'âge, le niveau de la parasitémie lors d'un accès tend à diminuer, phénomène probablement lié à l'acquisition d'une immunité de plus en plus efficace au fil des années.

Remarquons à nouveau, à propos de l'examen des tableaux 1 et 2, qu'il ne semble pas exister de corrélation entre l'importance de la parasitémie et la température au jour J.1.

Evolution des parasitémies entre les jours J.1 et J.6 et au jour J.10

L'examen des tableaux 1 et 2 montre qu'avec la chloroquine, comme avec l'Antémal, les parasitémies tombent au jour J.3 à un niveau très bas. A partir du jour J.4 on n'observe plus que des formes dégénérées du plasmodium.

Les deux médicaments sont donc efficaces en 48 heures; une seule fois (observation N° 1) nous avons été amenés à faire une injection de formiate de quinine chez une malade traitée par l'Antémal et dont la parasitémie était élevée; nous y reviendrons dans la discussion. Donc, au jour J.3, les résultats des deux thérapeutiques sont similaires et de ce fait l'analyse doit porter essentiellement sur les données aux jours J.1 et J.2.

Nous notons qu'avec l'Antémal, dans 6 observations sur 26, les parasitémies au jour J.2 ont été légèrement ou nettement supérieures à celles observées au jour J.1. Tout se passe comme si l'Antémal donnait un coup de frein progressif à la schizogonie.

En revanche, avec la chloroquine, sur 24 observations, pas une seule fois les parasitémies au jour J.2 n'ont été supérieures à celles du jour J.1, bien que dans les observations N° 2 et N° 35 les parasitémies au jour J.1 aient dépassé 200 000 parasites/mm³. Tout se passe comme si la chloroquine donnait un coup de frein brutal à la schizogonie.

Précisons qu'au jour J.10 la parasitémie a été nulle chez tous les sujets, du moins en ce qui concerne les formes asexuées du plasmodium.

Nous avons voulu analyser de façon quantitative l'évolution des parasitémies et dans un premier temps, pour éviter des variations trop importantes dans les densités parasitaires à J.1, nous avons distingué quatre classes :

- Classe 1 : de 10 000 à 25 000 parasites/mm³
- Classe 2 : de 25 001 à 60 000 parasites/mm³
- Classe 3 : de 60 001 à 120 000 parasites/mm³
- Classe 4 : plus de 120 000 parasites/mm³.

Nous négligeons la classe 4 à cause de son faible effectif (quoique les résultats corroborent ceux trouvés dans les autres classes). Puis à l'intérieur des classes 1, 2 et 3, et séparément pour chaque thérapeutique, nous totalisons les parasitémies des différents sujets respectivement à J.1, J.2, J.3, J.4 et J.6, puis nous calculons pour J.2 et J.3 les taux de la parasitémie par rapport au taux initial observé au jour J.1.

Ces données sont consignées dans les tableaux 3.1-3.2, 4.1-4.2 et 5.1-5.2.

Classe 1 : au jour J.2 l'examen des tableaux 3.1-3.2 montre, avec la chloroquine, une chute de la parasitémie à 30,8 % du taux initial; avec l'Antémal, le taux de la parasitémie est de 107 %, c'est-à-dire légèrement supérieur à celui du jour J.1. L'avantage est donc très net pour la chloroquine dans cette classe 1.

Au jour J.3 les parasitémies sont très basses pour les deux thérapeutiques.

Classe 2 : au jour J.2 l'examen des tableaux 4.1-4.2 montre pour la chloroquine un taux de 42 % par rapport au taux initial; pour l'Antémal ce taux est encore de 67 %. Il y a aussi dans cette classe 2 un net avantage pour la chloroquine.

Au jour J.3 les parasitémies sont très basses pour les deux thérapeutiques (1,6 % et 0,5 %).

Classe 3 : au jour J.2 l'examen des tableaux 5.1-5.2 montre pour la chloroquine un taux de 40 % par rapport au taux initial et pour l'Antémal un taux de 79 %, d'où net avantage pour la chloroquine.

Au jour J.3 les taux sont très bas, 0,6 % pour les deux thérapeutiques.

Les variations se faisant toujours dans le même sens pour les classes 1, 2 et 3, nous pouvons les réunir pour analyser globalement les résultats (tableau N° 6.1-6.2).

Nous voyons qu'au jour J.2, pour la chloroquine, le taux de la parasitémie est tombé à 40 % du taux initial et pour l'Antémal seulement à 84 % du taux au jour J.1.

Au jour J.3 les taux de la parasitémie par rapport à J.1 sont extrêmement bas, respectivement de 1,4 % et de 0,6 %, c'est-à-dire voisins de zéro car beaucoup de ces trophozoïtes persistants sont alors déjà dégénérés.

4.4 Etude morphologique de *P. falciparum* sous traitement

Dans une population semi-immune en zone d'endémie palustre à *P. falciparum*, l'examen après coloration des gouttes épaisses et des frottis de sang offre au paludologue toute l'iconographie du *P. falciparum*, à l'exception des corps en rosace que l'on ne trouve que de façon exceptionnelle dans le sang périphérique.

Au jour J.1, chez ces sujets qui ont été généralement consultés en plein accès palustre, gouttes épaisses et frottis montrent des aspects du parasite qui indiquent une division cellulaire, à savoir : petits trophozoïtes annulaires à très fin liséré protoplasmique et de taille inférieure au 1/3 du diamètre de l'hématie, très fins trophozoïtes annulaires et binuclés (qui représentent pendant les accès de 15 à 50 % de la population plasmodiale), pluriparasitisme d'un certain nombre d'hématies (2 à 20 % des hématies parasitées suivant les accès) et aussi présence de formes particulières : formes ténues ou dendritiques, aspect piriforme, aspect linéaire en bandelettes, formes marginales. La schizogonie elle-même se passe dans les organes profonds.

Toutefois, comme il s'agit de sujets semi-immuns, ils coexistent parfois à côté de ces formes traduisant une activité schizogonique des formes peu nombreuses de trophozoïtes âgés : gros trophozoïtes annulaires à cytoplasme épais ou formes en filet à papillon (en particulier si le sujet s'est présenté au deuxième, troisième ou quatrième jour de fièvre).

Au jour J.2 il semble que l'évolution morphologique de *P. falciparum* soit différente avec le traitement par l'Antémal et avec le traitement par la chloroquine. Dans les deux cas on assiste à une diminution importante, parfois à une quasi-disparition, des formes binuclées et des formes particulières à signification schizogonique : formes ténues ou dendritiques, aspect piriforme, etc. Dans le cas de l'Antémal, les fins trophozoïtes annulaires se transforment en gros trophozoïtes de type âgé à protoplasme abondant et de taille supérieure au 1/2 diamètre de l'hématie. On observe parfois des aspects en filet à papillon. De plus, très souvent apparaissent dans l'hématie parasitée des taches de Maurer.

Dans le cas de la chloroquine, l'évolution décrite ci-dessus est infiniment moins nette, parfois inexistante; si les trophozoïtes augmentent de taille, c'est de façon très modérée, parfois pas du tout; les taches de Maurer dans les hématies parasitées apparaissent rarement.

En bref, tout se passe comme si l'Antémal bloquait uniquement la division cellulaire sans influencer la croissance ni le vieillissement cellulaire.

Avec la chloroquine, il semble qu'il y ait à la fois action sur la division cellulaire et sur la croissance cellulaire, phénomène complexe.

Au jour J.3 les parasites sont devenus rares et nombre d'entre eux commencent à dégénérer.

4.5 Etude de l'apparition des gamétocytes

L'étude de l'apparition des gamétocytes dans le sang périphérique se révèle également intéressante et viendrait corroborer les observations qui précèdent.

Malheureusement, un certain nombre de nos sujets ne se sont pas présentés au jour J.10, ce qui diminue le nombre de nos observations qui tombent à 18 pour la chloroquine et à 21 pour l'Antémal.

Dans trois cas, deux fois dans le groupe "chloroquine" et une fois dans le groupe "Antémal", des gamétocytes ont été observés au jour J.1; ils peuvent être considérés comme provenant d'un accès antérieur. Dans deux cas, des gamétocytes ont été observés au jour J.5, dans deux cas également à J.6 et dans huit cas à J.10.

Mais chose plus troublante, les gamétocytes ont été observés dans un cas sur 18 après chloroquine et dans 11 cas sur 21 après Antémal.

Si l'on admet l'hypothèse classique suivant laquelle le gamétocyte procède du trophozoïte, force est bien de penser que le trophozoïte est lésé par la chloroquine qui bloque de façon précoce la croissance cellulaire.

Ce blocage de la croissance cellulaire ne se produit pas avec l'Antémal.

La fréquence des gamétocytes après Antémal a été observée aussi par Mazaud (1970).

5. DISCUSSION

5.1 Le contexte épidémiologique et l'immunité antipalustre

L'endémie palustre à Bobo-Dioulasso n'est pas la même que celle trouvée dans les villages aux alentours où le paludisme sévit à l'état holoendémique (Cahier de l'ORSTOM N° 1, 1959). A l'intérieur de la ville la situation varie d'un quartier à l'autre. Nombre de citadins contractent leur paludisme au cours d'occupations diverses en zone de brousse. Ainsi il est à peu près certain que l'immunité partielle des Bobolais est plus faible et s'établit plus tardivement que celle des paysans des villages de savane.

De plus, la clientèle habituelle des dispensaires urbains ne donne pas une image absolument fidèle de l'endémie de la ville car il s'agit souvent de gens relativement éduqués sur le plan de l'hygiène; ceci est particulièrement vrai pour le dispensaire du Centre Muraz, un peu moins pour le dispensaire central d'Hamdallaye. C'est ainsi qu'après un interrogatoire soigneux plus d'un sujet sur deux a dû être exclu de l'étude parce que la veille, ou le matin même de la consultation, ces sujets avaient absorbé de leur propre initiative un ou deux comprimés de chloroquine. On conçoit l'importance de ce fait qui se traduit probablement par une immunité antipalustre chez les clients des dispensaires qui est, en moyenne, inférieure à celle du Bobolais en général laquelle est déjà inférieure à celle de l'habitant vivant en zone de brousse.

Le pourcentage de 16 % seulement de splénomégalies, d'ailleurs modérées, parmi nos malades, plaide dans ce sens.

L'observation N° 1 illustre assez bien le fait que l'immunité de certains sujets est médiocre. Il s'agit du cas d'une fillette de 11 ans qui, à 9 heures du matin au jour J.1, présentait une température de 40°C, la fièvre ayant débuté dans la nuit. A 9 h.30 elle reçoit un comprimé 3/4 d'Antémal (son poids étant de 34 kg). L'examen de sang montre que la densité parasitaire est très importante (310 000 parasites/mm³); néanmoins, dans la soirée, les signes cliniques s'améliorent et la température tombe à 38,2°C. Cependant, le lendemain, après une nuit agitée, l'enfant a de nouveau 40°C. Elle reçoit une injection de formiate de quinine (la numération montre alors 550 000 parasites/mm³!). Le lendemain la température est tombée à 37,4°C et les choses sont rentrées dans l'ordre.

A posteriori l'interrogatoire devait révéler que cette fille d'infirmier prenait de façon irrégulière, mais assez fréquemment, de la chloroquine et que chaque accès palustre était immédiatement soigné au dispensaire.

Tous nos malades doivent cependant être considérés comme des sujets partiellement immuns, comme le laisse penser l'éventail des températures au jour J.1, comme le révèle l'interrogatoire, indiquant toujours l'existence d'accès palustres antérieurs, souvent nombreux, et aussi la réaction rapide à la thérapeutique et les rares splénomégalias.

5.2 L'évolution des parasitémies

Si le large éventail des parasitémies au jour J.1 est lié à de larges variations de l'état immunitaire, comme semble aussi l'indiquer la relation entre l'âge des malades et le niveau des parasitémies au jour J.1, d'autres facteurs entrent en ligne de compte, par exemple les variations dans les souches de P. falciparum.

A notre avis, l'évolution des parasitémies de J.1 à J.2 et J.3 ne prête guère à discussion. Au jour J.2, l'action de la chloroquine est plus nette, plus puissante et plus régulière que celle de l'Antémal. Au jour J.3, il n'y a pas de différence entre les actions des deux thérapeutiques qui sont également remarquables.

5.3 Les modifications morphologiques du plasmodium sous traitement et les modes d'action des antipaludiques

Les observations concernant les modifications morphologiques des parasites entre J.1 et J.2 montrent une différence d'évolution suivant la thérapeutique que l'on peut résumer ainsi : les deux médicaments ont une action nette sur la division cellulaire et les formes à signification schizogonique tendent à disparaître au jour J.2, mais de plus, avec la chloroquine, il y a un blocage manifeste et précoce de la croissance cellulaire, tandis qu'avec l'Antémal, on assiste à la croissance et au vieillissement quasi normal du trophozoïte.

Une discussion sur le mode d'action des antipaludiques sort du cadre de notre étude; cependant ces observations nous ont incités à une brève incursion dans la littérature et il nous paraît nécessaire d'évoquer les différences d'action au niveau biochimique qui se traduisent par des différences dans l'évolution morphologique.

En dehors des techniques d'étude spécifiquement biochimiques, les études des modifications morphologiques des plasmodiums sont une bonne voie d'approche à l'étude du mécanisme d'action des différentes thérapeutiques; elles se font en microscopie optique et en microscopie électronique.

En microscopie optique, pour différents auteurs, l'action de la chloroquine (comme celle de la quinine et de la mépacrine) sur les différentes espèces de plasmodium peut se traduire par un retard de la croissance cellulaire, par l'apparition de fines vacuoles dans le cytoplasme, par des modifications tinctoriales du noyau et du cytoplasme et par un aspect anormal du pigment malarique qui se groupe en amas (Garnham, 1966; Jeffery, 1968; Aikawa & Beaudoin, 1969).

Pour notre part, il nous est apparu difficile chez P. falciparum, sur frottis colorés au Giemsa, d'apprécier autre chose que l'arrêt de la croissance cellulaire et la perte des affinités tinctoriales du noyau et du cytoplasme dont les contours tendent à devenir flous, ces deux dernières manifestations étant d'ailleurs assez tardives.

En microscopie électronique et avec la chloroquine, les travaux des différents auteurs concordent pour décrire des modifications précoces au niveau du cytoplasme du parasite qui sont essentiellement la formation de vacuoles (cytolosomes) et l'agrégation en amas du pigment paludéen. Il importe de préciser que ces observations ont été essentiellement faites sur les plasmodiums d'animaux, notamment sur Plasmodium berghei (Warhurst & Hockley, 1967; Macomber et al., 1967).

Dans leurs grandes lignes, les mécanismes d'action biochimique de la pyriméthamine (ainsi que du proguanil, du triméthoprime et du cycloquanyl) et des sulfamides sont bien connus. Le long de la chaîne métabolique qui mène à la synthèse des purines et des pyrimidines puis des acides nucléiques, les sulfamides empêchent la transformation de l'acide para-amino-benzoïque en acide folique.

La pyriméthamine inhibe la transformation de l'acide folique en acide folinique. L'association pyriméthamine-sulfamides est synergique.

Le mode d'action de la chloroquine (de la quinine et de la mépacrine) est complexe et encore controversé. Nombre d'arguments sont en faveur d'une action inhibitrice de la chloroquine sur la DNA polymérase et la RNA polymérase.

Cependant, il apparaît que la chloroquine a aussi, et de façon plus précoce, une action directe sur le cytoplasme du parasite, action en rapport avec le catabolisme de l'hémoglobine chez le plasmodium, ce catabolisme mène à la constitution du pigment paludéen (Aikawa & Beaudoin, 1969; Macomber et al., 1967; Warshurst & Hockley, 1967).

De même, il existe une relation entre l'accumulation du pigment paludéen, notamment de l'hématine, et l'accumulation de chloroquine à l'intérieur du parasite et de l'hématie parasitée (Macomber et al., 1966). Ce mécanisme expliquerait la résistance à la chloroquine de certaines souches de P. berghei dépourvues de pigment paludéen (Peters et al., 1965).

Pour Howells et al. (cités par Peters, 1970), la perturbation du métabolisme de l'hémoglobine a pour conséquence une perturbation de la production des acides aminés nécessaires au parasite. Le mécanisme de résistance serait alors en rapport avec une utilisation des glucides poussés jusqu'à la voie aérobie (cycle de l'acide citrique, cycle de Krebs) la voie normale étant la voie anaérobie d'Embden-Meyerhof, du moins pour les formes intra-érythrocytaires du parasite. Quelques arguments sont d'ores et déjà en faveur de cette hypothèse, comme la présence de succino-déshydrogénase dans certaines souches de P. berghei résistantes à la chloroquine et son absence dans les souches sensibles.

Mais nous sortons du cadre de notre étude et pour y revenir nous citerons Jeffery (1968) qui résume ainsi les observations de quelques auteurs : "it therefore appears that various antimalarial drugs act on different stages of the parasites, some (quinine, mepacrine) affecting the early stages with retardation of growth and degenerative changes, others (notably proguanil) allowing normal progression until the pre-schizont stage is reached, when there is a retardation of development with no orderly nuclear division".

5.4 Apparition des gamétocytes : gamétocytogénèse

Onze fois sur 21 cas des gamétocytes se sont développés sous Antémal (soit 52 % des cas). Une fois seulement sur 18 cas des gamétocytes se sont développés sous chloroquine (soit 6 % des cas).

S'il est vrai que selon l'hypothèse classique le gamétocyte dérive du trophozoïte jeune, nous voyons là un argument de plus en faveur de l'action précoce de la chloroquine sur le trophozoïte.

Toutefois, sous l'angle pratique de la rupture de la chaîne épidémiologique, il n'y a peut-être pas grande différence entre les deux thérapeutiques, car il est peu probable, comme cela a été démontré pour la pyriméthamine, que les gamétocytes qui ont subi l'action de l'association pyriméthamine-sulfalène poursuivent une évolution normale chez l'anophèle sauf peut-être (ce qui n'est pas le cas dans cette étude) s'il s'agissait de souches résistantes à la pyriméthamine, fait qui a encore été récemment démontré (Coz et al., 1970).

CONCLUSION

Dans les conditions de notre étude, c'est-à-dire chez des sujets partiellement immuns, dans une zone d'endémie palustre où ne se sont pas révélées de souches de P. falciparum résistantes aux amino-4 quinoléines, l'action de la chloroquine en prise unique reste puissante et sûre et cette thérapeutique peut être préconisée.

Quoique remarquable, l'action de l'Antémal est un peu moins rapide et un peu moins régulière au jour J.2 que celle de la chloroquine. Mais c'est aussi un médicament que l'on peut employer en dose unique chez des sujets partiellement immuns et c'est surtout un médicament sur lequel on pourra compter dans l'hypothèse de l'apparition d'une résistance aux amino-4 quinoléines.

L'évolution différente des trophozoïtes de P. falciparum et de la gamétocytogénèse sous Antémal et sous chloroquine traduit les différences d'action entre les deux thérapeutiques.

RESUME

En zone d'endémie palustre à Bobo-Dioulasso (Haute-Volta) il a été entrepris une étude comparative de l'action de l'Antémal et de la chloroquine, en prise unique, sur des accès de P. falciparum chez des sujets partiellement immuns; 24 malades ont reçu de la chloroquine à la dose de 15 mg/kg chez les enfants et 600 mg au total chez les adultes, 26 malades ont reçu de l'Antémal à la dose de 1/2 comprimé pour 10 kg, chez les enfants (soit 25 mg/kg de sulfalène et environ 1 mg/kg de pyriméthamine) et trois comprimés chez l'adulte (soit 1,5 g de sulfalène et 75 mg de pyriméthamine).

L'étude des parasitémies, des températures et d'autres signes et symptômes cliniques aux jours J.1, J.2, J.3, J.4, J.5, J.6 et J.10 montre que dans cette zone d'endémie palustre, où n'existe pas de phénomène de résistance de P. falciparum aux amino-4 quinoléines, l'action de la chloroquine reste puissante et sûre. Quoique moins puissante et un peu moins régulière au jour J.2, l'action de l'Antémal est également remarquable.

Avec les deux thérapeutiques les parasitémies tombent à un niveau pratiquement nul et les températures reviennent à la normale en moins de 48 heures.

Au cours de cette étude il fut observé des différences dans l'évolution morphologique des trophozoïtes de P. falciparum et aussi des différences dans la gamétocytogénèse sous Antémal et sous chloroquine. Ces observations permettent d'évoquer quelques considérations théoriques sur les modes d'action des deux antipaludiques au niveau de la biochimie cellulaire.

SUMMARY

A study was carried out in Bobo-Dioulasso (Upper-Volta, West Africa), a holoendemic malarious area, comparing the effect of a single dose of Antemal with that of a single dose of chloroquine in partially immune subjects with acute attacks of P. falciparum malaria.

Twenty-six patients were treated with Antemal; for children the dose was one half tablet per 10 kg (25 mg of sulfalene and 1 mg of pyrimethamine per kg). Adults received three tablets (1.5 g of sulfalene and 75 mg of pyrimethamine). Chloroquine was given to 24 patients at the doses of 15 mg per kg for children, and 600 mg for adults.

Evaluation of parasitaemia, temperature and other clinical signs at days one, two, three, four, five, six and 10 indicated that chloroquine is reliable and effective in this area where resistance to 4-aminoquinolines is still unknown. Antemal has a somewhat weaker and irregular effect on day two, but was comparable to chloroquine on the following days. Both drugs produced almost complete clearance of parasitaemia and normal temperatures within 48 hours after administration.

Differences were observed in the morphology of P. falciparum trophozoites and in gametocytogenesis between patients having received Antemal and chloroquine. These findings serve as the basis for theoretical considerations regarding the biochemical action of these two antimalarial agents.

REMERCIEMENTS

Nos remerciements vont aux infirmiers microscopistes de la Section Parasitologie, Messieurs Coulibaly Baba, Kambire Eugène, Diallo Arba, Gueuedgbo Félix, pour leur aide technique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Aikawa, M. & Beaudoin, R. L. (1969) Effects of chloroquine on the morphology of the erythrocytic stages of Plasmodium gallinaceum - Amer. J. trop. Med. Hyg., 18, 166-181
- Bartelloni, J., Sheehy, T. W. & Tigertt, W. D. (1967) Combined therapy for chloroquine-resistant P. falciparum infection. - J.A.M.A., 199, 173-177
- Bruce-Chwatt, L. J. (1970) Resistance of P. falciparum to chloroquine in Africa : true or false ? Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 64, 5, 776-784
- Cahier de l'O.R.S.T.O.M. N° 1 (1969) Le paludisme dans la zone pilote de Bobo-Dioulasso, Haute-Volta : S.E.F.I. Editeur - Paris
- Catarinella, G. (1967) L'associazione Kelfizina-pirimetamina nel trattamento della malaria, Gazzetta Med. Italiana, 126, 478-479
- Catarinella, G. & Donno, L. (1971) Treatment of Plasmodium falciparum malaria in Cameroon with a single dose of antifolic drugs: Part 1. Combination of sulfametopyrazine and pyrimethamine, J. trop. Med. Hyg., 74, 243-246
- Charmot, G. (1968) Sulfones et sulfamides dans la chimiothérapie du paludisme, Presse méd. 76, 1005-1008
- Charmot, G (1969) La chimioprophylaxie collective dans le contrôle du paludisme, Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 63, Supplément S31-S35

- Chin, W., Contacos, P. G., Coatney, G. R. & King, H. K. (1966) The evaluation of sulfonamides, alone or in combination with pyrimethamine, in the treatment of multiresistant falciparum malaria, Amer. J. trop. Med. Hyg., 15, 823-829
- Clyde, D. F. (1961) Chloroquine treatment for malaria in semi-immune patients, Amer. J. trop. Med. Hyg., 10, 1-4
- Coz, J., Picq, J. J. & Ricossé, J. H. (1970) Sporogonie chez Anopheles gambiae "A" de souches de Plasmodium falciparum résistantes à la pyriméthamine, Bull. Soc. Path. Exot., 2, 201-208
- Donno, L., Sanguinetti, G., Rocciardi, M. L. & Soldati, M. (1969) Antimalarial activity of Kelfizina - trimethoprim and Kelfizina - pyrimethamine versus chloroquine in field trials in Nigeria, Amer. J. trop. Med. Hyg., 18, 182-187
- Durand, J., Schneider, J. & Dupoux, R. (1949) Traitement en un jour de l'accès palustre par la Nivaquine, Bull. Soc. Path. Exot., 42, 549-554
- Garnham, P. C. C. (1966) Malaria parasites and other haemosporidia, Blackwell Oxford
- Grounds, J. G. (1960) Single dose treatment of malaria with amodiaquine, chloroquine and mepacrine in a semi-immune population, East African Med. J., 37, 496-500
- Jeffery, G. M. & Gibson, F. D. (1966) Studies on chloroquine-resistance of Plasmodium falciparum in Upper Volta and Liberia, West Africa, Bull. OMS, 35, 441-449
- Jeffery, H. C. (1968) Morphological changes in Plasmodium vivax in patients under treatment with chloroquine, Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 62, 47-50
- Jelliffe, D. B. & Jelliffe, E. F. P. (1953) The outpatient treatment of malaria with single dose intra muscular chloroquine in a hyper endemic area of West Africa, Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 47, 235-238
- Laing, A. B. G. (1966) The treatment of acute malaria with sulforthomidine and a combination of sulforthomidine and pyrimethamine, Bull. Wld Hlth Org., 34, 308-311
- Lelijveld, J. & Mzoo, F. (1970) The effect of small single doses of chloroquine on Plasmodium falciparum infections in North-eastern Tanzania, Bull. OMS, 42, 471-477
- Macomber, P. B., O'Brien, R. L. & Hahn, F. E. (1966) Chloroquine: Physiological basis of drug resistance in Plasmodium berghei, Science, 152, 1374
- Macomber, P. B., et al. (1967) Morphological effects of chloroquine on Plasmodium berghei in mice, Nature, 214, 937-939
- McGregor, I. A., Williams, K. & Goodwin, L. J. (1963) Pyrimethamine and sulphadiazine in treatment of malaria, Brit. Med. J., II, 728-729
- Martin, D. C., Arnold, J. D. (1968) The drug response of a normal and a multiresistant strain of P. falciparum to sulphalene, Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 62, 810-815
- Martin, D. C. & Arnold, J. D. (1969) Enhanced sensivity of P. falciparum to sulphalene as a consequence of resistance to pyrimethamine, Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 63, 230-235
- Mazaud, R. et al. (1970) L'association sulfamétopyrazine-pyriméthamine dans le traitement de 100 accès palustres à P. falciparum, Méd. Trop., 30, 759-766
- Michel, R. (1968) Etude comparée de l'association sulfalène-pyriméthamine et du sulfalène seul en chimioprophylaxie palustre de masse, Méd. Trop., 28, 488-494

OMS (1967) Chimiothérapie du paludisme, Sér. Rap. Techn. N° 375

Peters, W. (1969) Drug resistance in malaria. A perspective, Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 63, 35-45

Peters, W. (1970) The mechanisms of drug resistance in malaria parasites, J. Parasit., 56, 4, II 264-266

Peters, W., Fletcher, K. A. & Staubi, W. (1965) Phagotrophy and pigment formation in a chloroquine-resistant strain of Plasmodium berghei, Vincke and Lips, 1948, Ann. trop. Med. Parasit., 59, 126-134

Picq, J. J., Ricossé, J. H., Coz, J. & Charmot, G. (1970) L'activité en chimioprophylaxie antipalustre de la pyriméthamine, de la diaphénylsulfone et de la chloroquine. (Expérimentation réalisée en Haute-Volta, région de Bobo-Dioulasso). Rapport final de la 10ème conférence technique de l'O.C.C.G.E., Tome 1, pp. 38-41

Rey, M., Lafaix, Ch., Diop Mar, I. & Sow, A. (1968a) Le traitement du paludisme par l'association d'un sulfamide-retard et d'une pyrimidine (d'après 149 observations hospitalières), Bull. Soc. Med. Afr. Noire. Lang. Fr., 13, 366-376

Rey, M. et al. (1968b) Activité clinique comparée de l'association sulfalène-pyriméthamine sur P. falciparum et P. malariae, Bull. Soc. Méd. Afr. Noire. Lang. Fr., 13, 958-970

Richard, W. H. G. (1966) Antimalarial activity of sulphonamides and a sulphone, singly and in combination with pyrimethamine, against drug resistant and normal strains of laboratory Plasmodia, Nature, 212, 1494-1495

Richard-Lenoble, D., Ricossé, J. H. & Picq, J. J. (1971) Etude de la sensibilité à la chloroquine des souches de Plasmodium falciparum dans la région de Bobo-Dioulasso (Haute-Volta), Rapport final de la 11ème conférence technique de l'O.C.C.G.E., 272-274

Ricossé, J. H., Coz, J. & Barbie, Y (1967) La résistance des hématozoaires aux antipaludiques, Med. Afr. Noire, 6, 305

Ricossé, J. H., Picq, J. J., Coz, J. & Charmot, G. (1969) Faits nouveaux relatifs à l'épidémiologie et au contrôle du paludisme en Afrique tropicale francophone, Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 63, supplément S36-S41

Schmidt, L. H. (1969) Chemotherapy of the drug resistant malaria, Microbiology, 23, 427-454

Warhurst, D. & Hockley, D. J. (1967) Mode of action of chloroquine on Plasmodium berghei and P. cynomolgi, Nature, 214, 935-936

TABLEAU 1. EVOLUTION DES PARASITEMIES APRES UNE DOSE UNIQUE DE CHLOROQUINE DONNEE AU JOUR J.1

N° du malade	Ages	Températures °C au jour J.1	Nombre de parasites/mm ³							
			J.1	J.2	J.3	J.4	J.5	J.6		
7	30	40,0	13 200	6 200	294	84	3	-	Classe 1 10-25 000 parasites/mm ³	
18	5	40,3	19 500	5 290	2 200	16	-	-		
16	5	40,0	22 500	13 900	306	-	-	-		
31	7	39,5	24 600	5 680	96	32	-	-		
21	13	37,7	25 000	264	36	6	-	-		
41	11	38,2	29 200	18 300	180	-	-	-	Classe 2 25-60 000 parasites/mm ³	
45	6	38,7	32 000	6 200	304	-	-	-		
8	4	40,4	32 400	16 800	696	72	48	-		
33	12	39,0	33 700	8 900	112	8	-	-		
25	7	40,8	34 600	4 300	1 500	-	-	-		
47	13	37,9	35 000	770	56	-	-	-		
29	13	40,0	42 900	10 700	1 570	84	-	-		
49	8	41,2	49 000	11 200	294	-	-	-		
12	8	40,6	49 280	37 700	400	15	-	-		
39	8	41,2	50 550	15 600	1 144	-	-	-		
23	5	40,2	50 700	36 300	1 770	104	24	-		
43	8	37,8	54 700	29 200	360	-	-	-		
37	6	39,0	56 300	16 800	130	-	-	-		
10	6	39,9	66 000	19 300	550	132	50	-		Classe 3 60-120 000 parasites/mm ³
27	6	38,0	68 500	4 500	270	-	-	-		
14	6	38,8	70 200	43 800	910	20	-	-		
4	5	38,0	72 000	45 000	36	12	-	-		
35	6	40,7	222 700	166 200	2 640	240	48	-	Classe 4 plus de 120 000 parasites/mm ³	
2	16	38,8	240 000	24 000	6 000	4	-	-		

TABLEAU 2. EVOLUTION DES PARASITEMIES APRES UNE DOSE UNIQUE D'ANTEMAL DONNEE AU JOUR J.1

N° du malade	Ages	Températures °C au jour J.1	Nombre de parasites/mm ³						Classe 1	Classe 2	Classe 3	Classe 4
			J.1	J.2	J.3	J.4	J.5	J.6				
6	36	37,3	11 000	515	26	15	5	-	-	-	-	
19	9	39,0	11 440	7 910	780	780	-	-	-	-	-	
22	22	40,0	13 500	6 350	20	-	-	-	-	-	-	
42	9	37,6	22 400	4 900	110	48	-	-	-	-	-	
28	10	40,1	22 700	12 600	550	-	-	-	-	-	-	
3	4	39,0	23 400	88 200	45	-	-	-	-	-	-	
15	7	39,4	24 340	18 900	85	30	-	-	-	-	-	
24	13	39,4	27 700	37 900	15	-	-	-	-	-	-	
20	16	40,2	27 800	22 600	24	-	-	-	-	-	-	
26	10	38,0	29 540	126	14	-	-	-	-	-	-	
32	16	40,5	31 700	62 040	324	-	-	-	-	-	-	
11	11	38,8	32 000	30 000	115	120	-	-	-	-	-	
30	14	39,1	32 000	9 100	430	8	25	-	-	-	-	
9	8	39,5	33 000	24 000	720	120	-	-	-	-	-	
5	13	39,0	34 300	2 376	222	6	40	-	-	-	-	
40	7	39,8	36 400	13 600	112	8	-	-	-	-	-	
17	14	39,6	37 800	39 500	80	10	-	-	-	-	-	
46	5	39,0	41 800	30 900	228	-	-	-	-	-	-	
38	7	40,1	48 300	5 460	98	-	-	-	-	-	-	
13	8	40,5	49 100	52 400	30	10	-	-	-	-	-	
44	5	38,5	52 000	14 520	30	-	-	-	-	-	-	
36	6	39,6	64 900	37 500	240	-	-	-	-	-	-	
34	6	40,0	65 500	59 800	98	-	-	-	-	-	-	
48	5	39,0	76 300	57 000	928	-	-	-	-	-	-	
50	4	39,0	95 300	85 900	740	110	-	-	-	-	-	
1	11	40,2	310 000	550 000*	1 200	150	11	-	-	-	-	

* La malade a reçu une injection de quinine (voir page 9).

TABLEAU 3.1 EVOLUTION DES PARASITEMIES SOUS CHLOROQUINE
CLASSE 1 (5 OBSERVATIONS)

	J.1	J.2	J.3	J.4	J.5	J.6
Sommes des densités parasitaires	104 800	32 334	2 932	138	3	0
Variations en % des densités parasitaires	100 %	30,8 %	2,7 %	Formes dégénérées		

TABLEAU 3.2 EVOLUTION DES PARASITEMIES SOUS ANTEMAL
CLASSE 1 (7 OBSERVATIONS)

	J.1	J.2	J.3	J.4	J.5	J.6
Sommes des densités parasitaires	128 780	139 375	1 616	173	5	0
Variations en % des densités parasitaires par rapport à la densité à J.1	100 %	107 %	1,2 %	Formes dégénérées		

TABLEAU 4.1 EVOLUTION DES PARASITEMIES SOUS CHLOROQUINE
CLASSE 2 (13 OBSERVATIONS)

	J.1	J.2	J.3	J.4	J.5	J.6
Sommes des densités parasitaires	500 380	212 770	8 516	421	112	6
Variations en % des densités parasitaires par rapport à la densité à J.1	100 %	42 %	1,6 %	Formes dégénérées		

TABLEAU 4.2 EVOLUTION DES PARASITEMIES SOUS ANTEMAL
CLASSE 2 (14 OBSERVATIONS)

	J.1	J.2	J.3	J.4	J.5	J.6
Sommes des densités parasitaires	513 440	344 522	2 532	455	65	0
Variations en % des densités parasitaires par rapport à la densité à J.1	100 %	67 %	0,5 %	Formes dégénérées		

TABLEAU 5.1 EVOLUTION DES PARASITEMIES SOUS CHLOROQUINE
CLASSE 3 (4 OBSERVATIONS)

	J.1	J.2	J.3	J.4	J.5	J.6
Sommes des densités parasitaires	276 700	112 600	1 766	50	0	0
Variations en % des densités parasitaires par rapport à la densité à J.1	100 %	40 %	0,6 %	Formes dégénérées		

TABLEAU 5.2 EVOLUTION DES PARASITEMIES SOUS ANTEMAL
CLASSE 3 (4 OBSERVATIONS)

	J.1	J.2	J.3	J.4	J.5	J.6
Sommes des densités parasitaires	302 000	240 000	2 006	110	0	0
Variations en % des densités parasitaires par rapport à la densité à J.1	100 %	79 %	0,6 %	Formes dégénérées		

TABLEAU 6.1 EVOLUTION DES PARASITEMIES SOUS CHLOROQUINE
CLASSES 1, 2, 3 (22 OBSERVATIONS)

	J.1	J.2	J.3	J.4	J.5	J.6
Sommes des densités parasitaires	881 880	357 704	13 214	609	115	6
Variations en % des densités parasitaires par rapport à la densité à J.1	100 %	40 %	1,4 %	Formes dégénérées		

TABLEAU 6.2 EVOLUTION DES PARASITEMIES SOUS ANTEMAL
CLASSES 1, 2, 3 (25 OBSERVATIONS)

	J.1	J.2	J.3	J.4	J.5	J.6
Sommes des densités parasitaires	944 220	724 097	6 154	738	180	0
Variations en % des densités parasitaires par rapport à la densité à J.1	100 %	84 %	0,6 %	Formes dégénérées		

Le but des documents de la série WHO/Mal est le suivant :

- a) mettre le personnel de l'OMS, les instituts nationaux, les chercheurs et les travailleurs de la santé publique au courant de l'évolution des recherches sur le paludisme et des progrès de l'éradication du paludisme au moyen d'exposés succincts relatifs à quelques problèmes en cause;
- b) distribuer, aux catégories de lecteurs indiquées ci-dessus, les rapports d'opérations et autres communications qui présentent un intérêt particulier, mais qui ne sont pas normalement imprimés dans les publications de l'OMS;
- c) communiquer aux intéressés différents articles qui sont destinés à la publication mais qui, en raison de leur actualité, méritent d'être rapidement connus.

On notera que les résumés de travaux non publiés représentent souvent des rapports préliminaires d'investigations; les conclusions de ces travaux peuvent donc être sujettes à des révisions ultérieures.

La mention des manufactures et des produits commerciaux n'implique pas que ces maisons ou leurs produits soient recommandés ou approuvés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres.