

WORLD HEALTH  
ORGANIZATIONORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉWHO/Ma1/100  
21 août 1953

ORIGINAL : ANGLAIS

a 60520

Le Secrétaire du Comité d'experts du Paludisme  
a l'honneur de présenter la note suivante

sur

LA CHIMIOThERAPIE DU PALUDISME

par

Sir Gordon OOVELL  
Ministry of Health, Malaria Reference Laboratory

Lors de sa quatrième session, le Comité d'experts du Paludisme a recommandé que l'OMS publie une brochure faisant autorité sur les médicaments antipaludiques actuellement en usage. Cette tâche a été confiée à un petit groupe de travail choisi parmi les membres du Groupe consultatif d'experts du paludisme (OMS). Pour diverses raisons, dont la principale a été la grave maladie survenue à l'un des membres du groupe de travail, il n'a pas été possible de terminer cette brochure à temps pour la présenter à la cinquième session du Comité. Le Président du groupe de travail a tenté en conséquence de résumer dans la présente note les vues de l'ensemble des membres sur l'état actuel de la médication antipaludique.

Dans les rapports de ses troisième et quatrième sessions, le Comité a souligné qu'aucun des médicaments essayés à ce jour ne remplit toutes les conditions requises d'un agent antipaludique idéal qui sont : être un prophylactique causal à l'égard de toutes les espèces de parasites paludéens de l'homme; être un bon agent thérapeutique et en même temps capable de réaliser une guérison

radicale; avoir une faible toxicité; pouvoir facilement être obtenu à un prix modéré. Cette critique n'a rien perdu de son bien-fondé, mais les résultats de certains travaux importants de chimiothérapie postérieurs à la quatrième session ont enrichi de façon appréciable notre connaissance des propriétés et des limites d'emploi des médicaments qui étaient déjà connus à cette époque; d'autre part, de nouveaux composés ont été mis au point.

Comme on le reconnaît généralement aujourd'hui, il existe des différences considérables quant à la réaction des diverses souches locales de parasites à l'égard de la prophylaxie clinique et de la médication et l'état de prémunition de l'hôte est de nature à influencer sensiblement sur l'action des médicaments antipaludiques. L'efficacité de chaque remède varie donc beaucoup suivant le lieu et suivant l'état immunologique du sujet.

La démonstration de l'existence d'une phase pré-érythrocytique de Plasmodium cynomolgi dans le foie du singe et d'une phase analogue de P. vivax et de P. falciparum chez l'homme a projeté une lumière nouvelle sur la chimiothérapie du paludisme. Le mode d'action des différents médicaments doit être examiné corrélativement aux différentes phases du cycle évolutif du parasite.

#### Mode d'action des médicaments antipaludiques

En théorie, un médicament peut agir sur le parasite du paludisme selon l'une ou l'autre des modalités suivantes :

- i) contre les sporozoïtes au moment où ils pénètrent pour la première fois dans l'organisme de l'homme;
- ii) contre la phase tissulaire primaire ou pré-érythrocytique;
- iii) contre les parasites asexués pendant la phase érythrocytique;
- iv) contre les parasites sexués pendant la phase érythrocytique;
- v) contre la phase tardive exo-érythrocytique dite aussi phase tissulaire secondaire, à laquelle on a attribué les phénomènes de latence

et de rechute tardive du paludisme à vivax (phase qui semble ne pas exister dans le paludisme à falciparum);

- vi) contre les gamétocytes pendant la phase du cycle évolutif chez le moustique.

Les catégories de médicaments d'usage courant sont :

- a) les alcaloïdes tirés du quinquina (quinine, totaquina)
- b) les amino-acridines (mépacrine)
- c) les amino-4-quinoléines (chloroquine, amodiaquine)
- d) les amino-8-quinoléines (pamaquine, primaquine)
- e) les biguanides (proguanil)
- f) les diamino-pyrimidines (pyriméthamine)

Aucun des médicaments essayés jusqu'à présent n'a exercé d'effet probant sur le stade sporozoïtique du parasite. Les alcaloïdes du quinquina, les amino-acridines, les amino-4-quinoléines, les biguanides et les diamino-pyrimidines ont une action destructrice sur les formes asexuées des quatre espèces de parasites humains du paludisme dans leur phase érythrocytique; toutefois, l'action des deux derniers est trop lente pour servir au traitement de l'atteinte clinique chez un sujet non immun. Les amino-8-quinoléines n'agissent pas sur les parasites asexués pendant la phase érythrocytique, mais ont une action destructrice puissante sur les gamétocytes. Elles agissent également sur les formes exo-érythrocytiques secondaires de P. vivax et c'est à cet égard qu'elles présentent le plus d'intérêt. Elles ont un effet inhibiteur sur les formes pré-érythrocytiques de P. falciparum aussi bien que de P. vivax, mais seulement lorsqu'elles sont administrées à des doses qui en rendraient dangereux l'emploi habituel.

Les biguanides et les diamino-pyrimidines sont les seules catégories de médicaments qui puissent être employées sans danger contre la phase pré-érythrocytique; autant qu'on le sache, elles ne sont efficaces que contre les infections à falciparum. Elles n'ont apparemment aucune action sur les formes

sexuées de P. falciparum dans la circulation périphérique, mais il a été montré que toutes deux pouvaient rendre ces formes incapables de parfaire leur développement dans le moustique.

#### Résistance aux médicaments antipaludiques

On sait depuis longtemps que certaines souches de plasmodium sont plus résistantes que d'autres à l'action de tel ou tel médicament antipaludique, mais l'apparition d'une résistance marquée aux antipaludiques est un phénomène relativement récent; on a signalé pour la première fois en 1947 une résistance acquise chez P. gallinaceum. Par la suite, il a été montré que d'autres espèces de plasmodium, y compris P. falciparum et P. vivax, partagent cette capacité d'adaptation au proguanil. On a prouvé plus récemment une résistance à la pyriméthamine dont l'action ressemble à bien des égards à celle du proguanil; de plus, on a montré qu'il pouvait y avoir ambivalence de la résistance à ces deux médicaments. La résistance aux médicaments antipaludiques est donc devenue un sérieux problème clinique.

Une résistance au proguanil peut apparaître plus ou moins vite ou même ne pas se manifester du tout, suivant les conditions d'exposition du parasite au médicament. Dans des conditions artificielles, avec des doses délibérément insuffisantes et une progression soigneusement calculée, on peut voir apparaître en quelques mois une forte tolérance au médicament. Toutefois, dans la pratique clinique ou préventive comportant un traitement efficace ou une prophylaxie clinique, il semble qu'on puisse ne voir apparaître aucune résistance.

C'est ainsi que dans le district de Tampin, en Malaisie, où l'administration du médicament, par suite d'une perturbation de la situation locale, avait été irrégulière et insuffisamment contrôlée, une résistance au proguanil a commencé à apparaître chez P. falciparum au bout de deux ans et chez P. vivax au bout de quatre ans. Quelque cent-soixante kilomètres plus loin, dans une plantation impaludée où la discipline prophylactique était bonne et où l'on

a employé de façon continue 100 mg une ou deux fois par semaine, le proguanil conserve apparemment son efficacité.

Il semble résulter de certains travaux préliminaires effectués en Afrique orientale et non encore publiés qu'un traitement périodique en série par la pyriméthamine peut aussi entraîner en fin de compte l'apparition d'une résistance à ce médicament.

Il semble que la cause essentielle de l'apparition d'une résistance soit la conjonction d'une posologie insuffisante et d'une parasitémie marquée, se produisant dans les conditions qu'on observe surtout dans les infections traînantes contre lesquelles on ne lutte guère que par une posologie prophylactique irrégulière ou insuffisante. Pour des raisons théoriques, on risque moins de voir apparaître une résistance quand le médicament est utilisé à des fins prophylactiques que lorsqu'il est employé pour traiter une atteinte même de paludisme.

Les données qu'on possède sur l'élaboration d'une résistance à la pyriméthamine sont encore incomplètes, mais il paraît probable que les considérations qui s'appliquent au proguanil valent aussi pour ce médicament.

On n'a jamais signalé de résistance marquée à la chloroquine ni à l'amodiaquine. Les tentatives de production d'une résistance expérimentale du paludisme des oiseaux et des mammifères à la mépacrine, à la chloroquine et à l'amodiaquine n'ont jamais été couronnées de succès; toutefois, Fairley a signalé, dans un cas isolé, une résistance relative, chez les souches de P. falciparum, observée dans la région d'Aitape-Weewak-Lee en Nouvelle-Guinée.

La résistance acquise à la quinine dans le paludisme humain est rare, si toutefois même elle existe; on a constaté, cependant, sur des souches sud-européennes de P. falciparum éprouvées à Horton, qu'il fallait une quantité de médicament environ huit fois plus grande pour enrayer l'atteinte qu'avec des souches de l'Inde et de l'Afrique et que, même une quantité aussi importante ne suffisait pas à amener une guérison radicale.

En résumé, le risque d'apparition d'une résistance aux composés antipaludiques actuellement en usage se limite en pratique, semble-t-il, au proguanil et à la pyriméthamine.

#### TRAITEMENT SPECIFIQUE DES FORMES CLINIQUES DU PALUDISME

Les principaux buts visés sont une prompte atténuation des symptômes et la guérison radicale de l'infection avec le minimum de risque d'effets toxiques secondaires. Il est également souhaitable, et parfois même très important, d'obtenir la stérilisation des formes sexuées du parasite afin que les moustiques qui viendraient à piquer le malade ne risquent pas de transmettre la maladie à autrui.

Le sulfate ou le chlorhydrate de quinine, administré à la dose de 1,3 à 2,0 g par jour, entraîne généralement une disparition rapide de l'atteinte clinique et permet d'obtenir, dans les infections à falciparum, une proportion élevée de guérisons radicales. Toutefois, ce médicament est relativement inefficace contre certaines souches européennes de P. falciparum. Il n'a aucun effet sur l'infectivité des gamétocytes pour les moustiques et, dans certaines conditions, il peut contribuer à précipiter une fièvre bilieuse hémoglobinurique.

La mépacrine, quand elle est donnée à une dose de charge de 600 à 900 mg le premier ou les deux premiers jours de traitement, puis à la dose de 300 mg par jour pendant le reste de la semaine, permet en général de mettre fin rapidement à l'atteinte clinique dans toutes les formes du paludisme et d'obtenir une proportion élevée de guérisons dans les infections à falciparum. En revanche, elle ne stérilise pas les gamétocytes, et les effets toxiques secondaires, si rares soient-ils, ne sont nullement négligeables. C'est le cas en particulier des psychoses dites mépacriniques qui peuvent s'accompagner de symptômes de confusion mentale ou même d'excitation maniaque. Un autre inconvénient est la coloration jaune de la peau qui suit parfois l'administration du médicament.

La chloroquine amène une atténuation rapide des symptômes cliniques dans toutes les formes du paludisme et permet d'obtenir une proportion élevée de guérisons dans les infections à *falciparum*. Elle a, sur la mépacrine, l'avantage de ne pas colorer la peau et d'être moins susceptible de provoquer de fâcheuses manifestations intestinales ou psychiques. Le traitement généralement préconisé est le suivant : une dose initiale de 600 mg, suivie d'une dose de 300 mg 6 heures plus tard, puis une dose de 300 mg pendant chacun des deux jours suivants. L'amodiaquine, dont l'action ressemble à celle de la chloroquine, a été donnée à des doses allant jusqu'à 400 mg trois fois par jour pendant 5 jours et elle est probablement tout aussi efficace. Ni l'un ni l'autre de ces médicaments ne fait disparaître l'infectivité des gamétocytes pour les moustiques.

Le proguanil, s'il n'est pas renforcé par un médicament schizonticide plus puissant, a une action trop lente pour permettre de traiter une atteinte aiguë de paludisme chez un sujet non immun; de plus, on ne peut attendre de lui une guérison radicale même dans les infections à *falciparum*. Il stérilise efficacement les gamétocytes de *P. falciparum*, propriété que ne possèdent pas la mépacrine, la chloroquine, l'amodiaquine, ni la quinine. C'est aussi de tous les médicaments antipaludiques connus, celui qui est de beaucoup le moins toxique.

La pyriméthamine, comme le proguanil, a une action trop lente pour permettre le traitement d'une atteinte aiguë chez les sujets non immun. Elle a, comme le proguanil, la propriété de pouvoir stériliser les gamétocytes de *P. falciparum* chez le moustique. Bien qu'on n'ait signalé jusqu'à présent aucun effet toxique grave chez l'homme, les expériences sur les animaux semblent indiquer que de tels effets pourraient se produire si l'on dépassait par inadvertance les doses thérapeutiques préconisées. C'est là une raison supplémentaire pour ne pas employer ce médicament dans le traitement des atteintes aiguës.

## RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE TRAITEMENT

### I. Traitement de l'atteinte clinique

#### a) Sujets non-immuns

Pour cette catégorie de malades, il faut employer l'un ou l'autre des médicaments schizonticides les plus puissants, comme la chloroquine, l'amodiaquine, la mépacrine ou la quinine.

La quinine a l'inconvénient d'être en rapport avec l'accélération de la fièvre bilieuse hémoglobinurique; de plus, elle est relativement inefficace contre certaines souches locales de parasites du paludisme.

La mépacrine a une action rapide sur toutes les formes de paludisme, mais elle a des inconvénients certains : manifestations toxiques légères, et parfois psychoses d'un caractère plus grave. La décoloration jaune de la peau qu'elle entraîne dans certains cas est également fâcheuse.

La chloroquine et l'amodiaquine sont probablement les agents qui permettent le plus efficacement de mettre fin à l'atteinte clinique; elles ne donnent que rarement lieu à des manifestations toxiques graves. Ces deux produits sont généralement considérés comme les médicaments de choix dans le traitement du paludisme aigu.

Le proguanil, pas plus que la pyriméthamine, n'ont une action suffisamment rapide pour justifier leur emploi dans le traitement du paludisme aigu chez les sujets non immuns, à moins d'être renforcés par un schizonticide à action plus rapide.

#### Traitement d'urgence

Dans le traitement des formes pernicieuses de paludisme à falciparum, qu'elles soient cérébrales, algides ou gastro-intestinales, l'administration des médicaments par voie buccale est rarement possible et, comme il faut agir vite pour sauver la vie du malade, les antipaludiques doivent être administrés

par voie parentérale. Le sulfonate de mepacrine (misonate d'atébrine) peut être donné en injections intramusculaires de 200 mg dans chaque fesse, la dose étant répétée, s'il est nécessaire, 6 heures plus tard. On a signalé que de bons résultats avaient aussi été obtenus avec des injections intramusculaires et intraveineuses de chloroquine. Le bromhydrate ou le bichlorhydrate de quinine, à la dose de 0,65 g dans 20 ml d'eau physiologique, peuvent être donnés en injection intraveineuse faite très lentement et répétée 6 ou 8 heures plus tard s'il est nécessaire. L'injection intramusculaire de quinine, qui était très largement pratiquée autrefois, risque de provoquer des névroses ou des abcès et n'est pas à recommander. Dès que le malade peut prendre des médicaments par la bouche, c'est par cette voie que toute autre médication devra être administrée.

#### Prévention des rechutes en cas de paludisme chronique à vivax

Si l'on se propose de soumettre le malade à un régime de prophylaxie pendant une période indéfinie après la fin de l'atteinte clinique, aucune autre médication n'est à prévoir. Si l'on n'envisage pas ce genre de traitement, on peut obtenir une guérison radicale dans un grand nombre de cas en employant l'un ou l'autre des produits synthétiques du groupe des amino-8-quinoléines associés à la quinine. Le premier produit de ce groupe qui ait été utilisé pour la prévention des rechutes est la pamaquine qui peut être administrée à la dose de 0,01 g en même temps que 0,65 g de sulfate de quinine trois fois par jour pendant 10 jours. Il résulte de travaux récents que certains autres produits du groupe - pentaquine, isapentaquine et primaquine - sont plus efficaces et moins toxiques que la pamaquine, le meilleur des trois à ces deux points de vue étant probablement la primaquine. La posologie préconisée est la même que pour la pamaquine.

Pour tous les composés de ce groupe de médicaments, une surveillance attentive du malade s'impose, car on observe parfois de façon imprévisible une hémolyse intravasculaire aiguë. L'administration habituelle de ces médicaments dans tous les cas de paludisme à vivax n'est pas à recommander. Ces produits doivent être réservés au traitement des rechutes rebelles, et en particulier lorsqu'il n'y a pas de risque de réinfection.

b) Pour les sujets partiellement immuns

Pour le traitement ambulatoire des populations indigènes des pays impaludés, une dose unique de 300 mg de chloroquine-base ou de 600 mg d'amodiaquine s'est révélée efficace. De bons résultats ont aussi été signalés avec une dose unique de 300 mg de proguanil et on a émis l'opinion que la pyriméthamine, en une dose unique de 50 mg, pourrait constituer un agent thérapeutique efficace et économique dans des conditions analogues. Pour les raisons indiquées dans les paragraphes consacrés à la résistance aux médicaments, il paraît préférable de réserver le proguanil et la pyriméthamine à la prophylaxie causale et à la prophylaxie clinique et d'employer, à des fins thérapeutiques, la chloroquine, l'amodiaquine, la mépacrine, ou même la quinine si l'on peut se procurer celle-ci à meilleur compte.

II. Prophylaxie causale et prophylaxie clinique

L'apparition d'une atteinte clinique de paludisme peut être prévenue  
i) par un médicament agissant sur la phase pré-érythrocytique du parasite (prophylaxie causale) ou ii) par un médicament agissant sur la phase érythrocytique asexuée (prophylaxie clinique).

Les seules catégories de médicaments qui permettent d'obtenir le premier résultat à des doses non toxiques sont les biguanides et les diamino-pyrimidines et, dans les deux cas, leur action est limitée à cet égard au paludisme à falciparum. Toutefois, comme ils agissent également sur les formes érythrocytiques asexuées de toutes les espèces de paludisme, leur emploi prophylactique n'est en aucune façon limité aux infections à falciparum. La posologie de proguanil préconisée pour la prophylaxie causale ou clinique est de 100 mg par jour pour les sujets non immuns et de 300 mg une fois par semaine pour les indigènes des pays impaludés. Le grand avantage de ce médicament est qu'on peut le mettre entre les mains des non-médecins sans risquer d'effets fâcheux, quand bien même la dose prescrite serait fortement dépassée. La posologie de la pyriméthamine préconisée à cette fin est de 25 mg en une seule dose par semaine. Cette posologie très faible est un des grands avantages

du médicament et son insipidité le rend particulièrement indiqué pour les enfants. Toutefois, pour cette raison même, il est indispensable de conserver le flacon hors de portée, car on a signalé des cas où des enfants avaient avalé un grand nombre de comprimés en les prenant pour des bonbons. Le proguanil et la pyriméthamine ont encore un autre avantage, celui de stériliser les infections des moustiques.

Pour supprimer effectivement le paludisme à *falciparum*, la quinine doit être administrée à des doses pouvant atteindre 0,65 par jour. Mais cette posologie, si élevée soit-elle, s'est révélée insuffisante contre les souches néo-quinéennes de *P. falciparum*. Indépendamment des effets secondaires fâcheux que risque de provoquer l'administration prolongée d'une telle quantité de quinine, le fait que ce médicament est de nature à provoquer l'hémoglobinurie le rend impropre au traitement prophylactique dans les régions où prédominent les infections à *falciparum*.

La mépacrine, à la dose de 100 mg par jour, constitue un prophylactique très efficace de toutes les formes de paludisme, à condition qu'elle soit prise pendant 14 jours avant l'infection et que l'administration soit poursuivie un mois après que le sujet a quitté la zone d'endémicité, mais elle a certains inconvénients qui militent contre son emploi habituel en temps de paix. Lorsque ce médicament est absorbé pendant de longues périodes, un certain nombre de sujets sont atteints de lésions cutanées dont la plus commune est un lichen se portant principalement sur les mains, les poignets, les pieds et les chevilles. Signalons encore un autre inconvénient, la coloration jaune de la peau, qui est assez courant.

La chloroquine constitue probablement un prophylactique encore plus puissant que la mépacrine, la posologie habituellement prescrite étant de 300 mg de la base (500 mg du sel biphosphaté) une fois par semaine. Son action ressemble à celle de la mépacrine mais elle est généralement moins toxique et ne colore pas la peau. L'amodiaquine présenterait les mêmes avantages, à la dose de 500 mg par semaine.

A l'heure actuelle, il semble que le choix des médicaments prophylactiques ne doive guère porter que sur le proguanil ou la pyriméthamine d'une part, la chloroquine ou la camoquine d'autre part. Les deux premiers ont l'avantage de stériliser l'infection chez le moustique et, actuellement, celui d'être bon marché; le proguanil a en outre celui d'être extrêmement peu toxique. On risque toutefois de voir apparaître une résistance à l'un ou à l'autre de ces médicaments, en particulier s'ils sont employés sans discernement, comme agents thérapeutiques. Si le cas se produit, la seule chose à faire est de recourir à la chloroquine, à l'amodiaquine ou à la mépacrine; si l'on ne peut se procurer aucun de ces médicaments, on se rabattra alors à la quinine.

#### RESUME DES RECOMMANDATIONS

##### Traitement des atteintes cliniques chez les sujets non immuns

- i) Biphosphate de chloroquine : 1 g immédiatement, 500 mg six heures plus tard, 500 mg chacun des deux jours suivants.
- ii) Amodiaquine : 600 mg de la base immédiatement, 400 mg par jour pendant les cinq jours suivants.
- iii) Mépacrine : 200 mg trois fois par jour pendant les deux premiers jours, 100 mg trois fois par jour pendant les cinq jours suivants,  
ou : 1 g (5 doses de 200 mg) le premier jour et 100 mg trois fois par jour pendant les six jours suivants.

##### Traitement d'urgence

- i) Sulfonate de mépacrine (musonate d'atébrine) : 200 mg par voie intramusculaire dans chaque fesse, dose qu'on répétera 6 heures plus tard s'il est nécessaire.

- ii) Chlorhydrate de chloroquine : 200 mg de la base en solution aqueuse à 4,5 pour cent par voie intramusculaire, avec reprise 6 heures plus tard s'il est nécessaire.
- iii) Bromhydrate ou bichlorhydrate de quinine : 0,65 g dans au moins 20 ml d'eau physiologique, en injection intraveineuse pratiquée très lentement (pas plus de 0,65 g par minute); répéter la dose six heures plus tard s'il est nécessaire.

Traitement des rechutes en cas de paludisme à vivax

Pamaquine ou primaquine : 0,01 g concurremment avec 0,65 g de sulfate ou de bichlorhydrate de quinine trois fois par jour pendant 10 jours.

Traitement des atteintes cliniques chez les sujets partiellement immuns

- i) Biphosphate de chloroquine : 500 mg (300 mg de la base) en une seule fois.
- ii) Amodiaquine : 600 mg en une seule fois.
- iii) Mépacrine : 600 mg en une seule fois.

Prophylaxie causale et prophylaxie clinique

- i) Proguanil : 100 mg par jour ou, pour les sujets partiellement immuns, 300 mg une fois par semaine.
- ii) Pyriméthamine : 25 mg une fois par semaine.
- iii) Biphosphate de chloroquine : 500 mg (300 mg de la base) une fois par semaine.
- iv) Amodiaquine : 400 mg de la base, une fois par semaine.