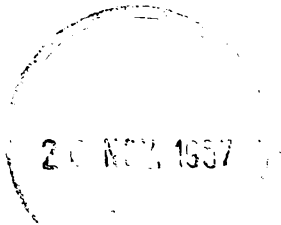


WHO/Mal/193
14 novembre 1957

ORIGINAL : FRANCAIS



EFFET DES DOSES UNIQUES DE CHLOROQUINE ET PYRIMETHAMINE ASSOCIEES

par

le Professeur G. Raffaele et le Dr P. Carrescia
Istituto di Malariologia "E. Marchiafava", Rome

Note préliminaire¹

L'efficacité de certains nouveaux antipaludiques de synthèse est telle qu'elle assure la disparition des parasites du sang moyennant une seule dose du médicament; elle permet ainsi l'élimination rapide des phénomènes morbides et la stérilisation parasitaire chez les porteurs de parasites, qui sont une source d'infection pour les anophèles.

Des essais sur l'effet de la dose unique ont été faits avec plusieurs médicaments, dont la chloroquine, l'amodiaquine, le proguanil et la pyriméthamine. Dans l'Inde, de nombreuses observations ont été faites sur des infections à Plasmodium vivax et à P.falciparum; Singh J. et al. (1953) ont employé des doses uniques de 400 et 600 mg d'amodiaquine, de biphosphate de chloroquine (Resochin), de sulfate de chloroquine (Nivaquine) dans 169 cas d'infections à P.vivax et à P.falciparum; avec tous ces médicaments, ils ont obtenu la disparition des parasites du sang en 48-72 heures. Les sels de chloroquine ont eu généralement un effet plus rapide que l'amodiaquine.

¹ Le travail détaillé paraîtra dans la "Rivista di Malariologia".

Srivastava et al. (1953) ont obtenu avec une dose unique de 25 ou 50 mg de pyriméthamine la disparition de P.vivax du sang en 48-72 heures (7 patients). Avec les mêmes doses, ils ont obtenu la disparition de P.falciparum du sang en 24 heures (16 patients), en 48 heures (10 patients), en 72 heures (7 patients), en plus de 96 heures (4 patients).

Gupta (1954) a fait des essais avec des doses uniques de différents médicaments (proguanil, chloroquine, amodiaquine et pyriméthamine). Il a obtenu les meilleurs résultats avec la dose unique de 600 mg de chloroquine; une dose plus forte, 1.500 mg, administrée en une seule fois a provoqué parfois des troubles toxiques graves. Des doses uniques de 20-25 mg de pyriméthamine ont donné des résultats inconstants; des doses plus fortes (75-100 mg) ont eu des effets toxiques. Six cents mg d'amodiaquine ont donné de bons résultats, tandis que le proguanil à la dose de 100 mg n'a pas fait disparaître les parasites du sang; des doses plus fortes (300 mg) ont eu des résultats meilleurs, mais transitoires.

Singh I. (1955) a poursuivi dans l'Inde plusieurs essais avec des doses uniques de 50, 100, 200 et 300 mg de pyriméthamine; il a observé que, pour les infections à P.vivax aussi bien que pour celles à P.falciparum, les doses uniques ne parviennent pas toujours à libérer le sang de parasites; en quelques cas même, les manifestations fébriles ont persisté pendant plus de 5 jours. La dose qui a donné les meilleurs résultats est celle de 300 mg administrée en deux fois, mais même avec cette dose, dans deux cas, les parasites ont persisté dans le sang pendant plus de 10 jours; il en a été de même en administrant le médicament en une seule dose de 300 mg. Dans les infections à P.falciparum, les parasites ont été immédiatement éliminés du sang dans 15 cas sur 42 et dans les infections à P.vivax dans 28 cas sur 86; dans les autres cas, les parasites ont persisté de 2 à 10 jours et parfois davantage.

Par contre, Singh J. et al. (1953) avec une dose unique de pyriméthamine ont réussi, dans 30 cas d'infection à P.vivax, à juguler la fièvre en 72 heures et à éliminer les parasites en 96 heures.

Ces essais ont été répétés par différents auteurs en différents pays avec des doses uniques variables. Nous venons de citer seulement quelques-unes de ces recherches. En général, les opinions concordent sur l'efficacité d'une seule dose de 600 mg de chloroquine, tandis qu'elles varient sur l'action de la dose unique de pyriméthamine de 25 jusqu'à 300 mg.

Les antipaludiques de synthèse plus conseillés dans les dispensaires pour la thérapie du paludisme sont la chloroquine et l'amodiaquine, tous deux en dose unique de 600 mg.

Des recherches de Foy et Kondi (1952) et de Shute et Maryon (1954) ont démontré que si les anophèles piquent des porteurs de gamétocytes de P.falciparum et de P.vivax auxquels on a administré de la pyriméthamine, le développement des oocystes dans la paroi stomacale du moustique s'arrête et ne parvient pas à la production de sporozoïtes. Foy et Kondi à Nairobi ont administré 20 mg de pyriméthamine à un porteur de gamétocytes de P.falciparum et ont nourri sur ce malade des anophèles (Anophèles gambiae) avant l'administration du médicament et pendant les 6 jours suivants; ils ne trouvèrent de glandes salivaires infectées que chez les anophèles nourris de sang avant l'ingestion du médicament. Ces résultats ont un intérêt particulier parce que les recherches sur les singes, avec des doses plus fortes que celles conseillées pour l'homme, ont montré que la pyriméthamine ordinairement ne s'accumule pas dans le plasma et se fixe en quantités modérées dans le poumon, le foie, le rein et la rate. La concentration maximum dans le plasma a été observée deux heures après administration; ensuite le niveau dans le plasma devient trop faible pour qu'il soit possible de le déterminer avec précision (Covell et al., 1955). Par conséquent, sauf dans les premières heures après ingestion, la quantité de pyriméthamine qui parvient avec le sang dans l'estomac du moustique devrait avoir des valeurs minimales et il paraît étonnant que plusieurs jours après l'ingestion, les traces du médicament présentes dans le sang puissent empêcher le développement des oocystes. Cependant, d'après Schmidt (voir WHO/Mal/185, page 4), la moitié seulement de la dose administrée est métabolisée pendant les 72 premières heures. Par la suite, l'autre moitié disparaît du courant sanguin à raison de 3 % par jour.

Shute et Maryon (1954) ont observé l'arrêt du développement des oocystes chez des moustiques alimentés sur des porteurs de gamétocytes de P.vivax et de P.falciparum jusqu'à 50 heures après ingestion de 50 mg de pyriméthamine. Des doses de 2,5 mg et de 5 mg se sont montrées trop faibles pour arrêter le développement des sporozoïtes. En administrant 25 mg de pyriméthamine à des porteurs de gamétocytes de P.falciparum, ils réussirent à arrêter le développement des oocystes dans le moustique jusqu'à 144 heures après l'ingestion. Hawking (1953) juge que le phénomène pourrait s'expliquer par la déficience de l'acide p-aminobenzoïque [$\overline{\text{Ac,P,A,B}}$]; il suppose que la pyriméthamine agit comme antagoniste de l'Ac,P,A,B, et empêche ainsi la division nucléaire.

Ces observations semblent indiquer que des traces minimales de médicaments dans le plasma suffisent à empêcher le développement des oocystes, car il faut supposer qu'après 6 jours (144 h) la concentration de pyriméthamine dans le plasma doit être très faible.

Les résultats favorables obtenus dans la thérapie du paludisme avec des doses uniques de médicament nous ont encouragés à expérimenter l'action thérapeutique d'une dose unique de 600 mg de chloroquine associée à 50 mg de pyriméthamine pour interrompre la paludothérapie chez des paralytiques soignés à l'Institut E. Marchiafava (Rome).

Neuf cas d'infection à Plasmodium vivax et deux cas d'infection à P.malariae furent traités de cette façon. Trois des infections à P.vivax ont été obtenues par inoculation de sporozoïtes, les autres par inoculation de sang infecté. Quatre malades infectés avec P.vivax (trois au moyen de sporozoïtes et un au moyen de sang infecté) furent soumis aux piqûres des anophèles avant et après l'ingestion de la dose unique des médicaments associés. Les résultats ont été les suivants :

- 1) Infections à P.vivax (souche de Madagascar). Chez trois malades traités après un certain nombre d'accès (de 8 à 12; un seul cas après 6 accès), on observa la fin des accès fébriles après 24 heures et la disparition des parasites après 36 heures. En un cas, les schizontes ont disparu après 6 heures environ et le sang était négatif après 24 heures.

Trois malades inoculés avec des sporozoïtes et traités à la dose décrite n'ont pas présenté de rechutes pendant les 30-40 jours suivant le traitement, période pendant laquelle il a été possible de les garder sous observation. L'ingestion des médicaments avait été contrôlée par l'un de nous.

Quatre malades furent soumis aux piqûres d'anophèles (A. maculipennis var. atroparvus) avant et après l'administration des deux médicaments. Malgré le nombre assez modeste de gamétocytes observés dans les frottis ordinaires, les anophèles nourris avant l'ingestion des médicaments montrèrent un degré variable d'infection. Les anophèles alimentés sur trois des malades 24 heures après ingestion des médicaments ne s'infectèrent pas, tandis que ceux alimentés sur le quatrième malade s'infectèrent et présentèrent un cycle sporogonique normal jusqu'à la production des sporozoïtes. Les glandes salivaires infectées de deux de ces anophèles furent inoculées à un nouveau malade et l'infection se manifesta après 17 jours d'incubation.

Dans l'estomac des anophèles nourris sur les trois autres patients avec résultat négatif, on n'observa pas d'oocystes dégénérés.

2) Infections à P. malariae. Dans les deux cas de quarte traités de la même façon, la disparition de la fièvre et des parasites fut tout aussi rapide que dans les cas d'infection à P. vivax. Dans aucun des deux cas, on n'a observé de rechutes pendant les 60 jours d'observation.

Le nombre de malades traités avec cette dose unique associée de chloroquine et de pyriméthamine est trop modeste pour permettre des conclusions d'ordre général.

BIBLIOGRAPHIE

- Foy H., Kondi A., Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 46, 370, 1952
- Gupta P.N., Indian J. Malariol., 8, 144, 1954
- Hawking F., cité par Shute et Maryon
- Shute P.G., Maryon M., Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 48, 50, 1954
- Singh I., Indian J. Malariol., 9, 145, 1955
- Singh J., Ray A.P., Misra B.G., Indian J. Malariol., 7, 19, 1953
- Singh J., Ray A.P., Basu P.C., Misra B.G., Brit. Med. J., 1953, I, 1260
- Srivastava R.S., Chakrabarti A.K., Mukherjee S.K., Indian J. Malariol., 7, 5, 1953