

a 61715

WHO/Ma1/271
24 août 1960

ORIGINAL : ANGLAIS

EFFET D'UNE DOSE UNIQUE DE PRIMAQUINE SUR LES GAMÉTOCYTES,
LA GAMÉTOGONIE ET LA SPOROGENIE DE LAVERANIA (= PLASMODIUM) FALCIPARUM¹

par

Robert W. Burgess
Entomologiste

et

R. S. Bray
Protozoologiste

Liberian Institute of the American Foundation
for Tropical Medicine, Inc., Harbel, Libéria.

Le fait que les amino-8 quinoléines éliminent les gamétocytes des parasites humains du paludisme était connu dès l'origine de l'emploi de ces médicaments (Mühlens, 1926). Lorsqu'on administre de la pamaquine quotidiennement pendant trois jours consécutifs, les gamétocytes de Laverania (= Plasmodium) falciparum disparaissent dans un délai qui varie d'une demi-journée à trois jours chez les sujets qui ont contracté naturellement l'infection en Afrique (Somalie britannique) (Dick & Bowles, 1947).

On sait depuis longtemps que pendant le temps où les gamétocytes persistent après un traitement à la pamaquine, les anophèles peuvent, dans quelques cas, continuer à s'infecter le premier et même le second jour après le traitement, mais pas les jours suivants (Barber et coll., 1929; Jerace & Giovannola, 1933).

Plus précisément, une dose unique de pamaquine rend les gamétocytes de L. falciparum non infectieux pour les anophèles après un maximum de deux jours et provoque leur disparition du sang en l'espace de quatre à huit jours (Whitmore et coll., 1930; Jerace & Giovannola, 1933; Mackerras & Ercole, 1949). Certains auteurs (Jeffery, Young & Eyles, 1956) ont constaté que la primaquine exerçait une action analogue,

¹ Ces recherches ont été exécutées avec l'aide financière de l'Organisation mondiale de la Santé et en partie avec la subvention No E2178 (RI) des National Institutes of Health, United States Public Health Service.

mais ils ne l'avaient employée en dose unique que dans un seul essai. Etant donné qu'un traitement par dose unique associant l'amodiaquine à la primaquine a été appliqué à des immigrants dans quelques régions de l'Afrique où des programmes d'éradication du paludisme sont en cours (Alves, 1958), il a semblé intéressant d'étudier l'effet de doses uniques de primaquine sur la sporogonie de L. falciparum dans un plus grand nombre de cas.

Il semble qu'il y ait quelque désaccord sur le point d'action des amino-8 quinoléines à l'égard des processus gamétogoniques et sporogoniques. Pinto (1930) a indiqué que la pamaquine arrêtaient la formation des microgamètes dans L. falciparum. Mudrow-Reichenow (1953) a signalé que la primaquine et la pamaquine inhibaient la formation des microgamètes de P. cathemerium cinq heures après l'administration du médicament. Jerace & Giovannola (1933) et Mackerras & Ercole (1949) reconnaissent que la pamaquine n'inhibe pas toujours la formation des microgamètes de L. falciparum à divers moments après l'administration. Mackerras & Ercole (1949) ont décrit une formation "retardée" d'ookinètes dans les repas de moustiques pris 9 à 15 heures après l'administration du médicament. Il sera également rendu compte ici des tentatives faites pour obtenir des renseignements plus précis sur ce point.

MATERIEL ET METHODES

On a préparé des A. gambiae élevés en colonie en les privant d'eau et de nourriture pendant 10 heures au moins avant de les appliquer sur le porteur de gamétocytes.

Les essais ont été pratiqués sur cinq adultes et sept enfants de trois à sept ans infectés naturellement par L. falciparum.

Après le repas témoin pris le jour 0, une dose unique de primaquine (15, 30 ou 45 mg de base, selon l'âge) a été administrée à chaque sujet. Les repas ultérieurs des moustiques ont eu lieu à intervalles de un ou deux jours jusqu'au septième jour après le traitement. Des numérations gamétocytaires ont été effectuées avant chaque repas (tableau I). La recherche des gamétocytes a été poursuivie jour après jour jusqu'à ce que l'absence de gamétocytes ait été constatée plusieurs jours de suite.

Les premières dissections stomacales ont été faites, en général, le sixième ou le septième jour après le repas sanguin. Lorsqu'une série de dissections stomacales ne révélait pas d'oocystes, on se dispensait de disséquer les glandes salivaires pour y rechercher des sporozoïtes. Lorsque les dissections stomacales étaient positives, on procédait en général à l'examen ultérieur des glandes salivaires.

Pour déterminer l'effet de la primaquine sur le parasite en développement dans le moustique, on a administré 45 mg de primaquine à un adulte indemne de paludisme. Trois heures, puis quatre heures après le traitement, ce sujet a été exposé à la piqûre de moustiques infectés depuis trois jours par L. falciparum (ils avaient été nourris trois jours auparavant sur un porteur de gamétocytes).

Par deux fois pour localiser le point d'action du médicament, on a observé la production des microgamètes et des ookinètes chez des moustiques qui s'étaient nourris sur des sujets non traités et sur des sujets traités à la primaquine.

Tous les moustiques mis à incuber étaient maintenus à la température du laboratoire (72-86°F) dans une humidité relative rarement inférieure à 74 %; on les nourrissait avec de l'eau sucrée et du sirop de maïs.

RESULTATS

Tableau I

Les nombres de croissants par mm^3 le jour "0" avant le traitement sont reproduits à la première ligne du tableau I. On peut lire à la suite les résultats des numérations successives effectuées avant chaque repas; la colonne de droite indique le nombre des sujets inclus dans l'expérience. Le jour 1 - c'est-à-dire celui qui a suivi le traitement - la numération gamétocytaire moyenne avait très peu baissé. Les numérations ultérieures sont allées en diminuant. Le jour où l'absence de gamétocytes a été constatée pour la première fois s'est situé entre le quatrième et le huitième jour après le traitement, la moyenne étant de 5,4 jours pour onze sujets.

Tableau II et tableau III

Les tableaux II et III montrent les effets du traitement à la primaquine en fonction de l'inhibition du développement du parasite dans le moustique.

Alors que, comme l'indique le tableau I, la numération gamétocytaire est restée en général élevée le jour qui a suivi le traitement, il s'est produit une baisse considérable du pourcentage de moustiques infectés, visible sur les tableaux II et III. Trois seulement sur onze sujets ont pu infecter Anopheles (y compris les glandes salivaires), le jour qui a suivi le traitement. Un de ces sujets était une femme de 16 ans, enceinte, qui avait reçu 30 mg et les deux autres des adultes qui avaient reçu 45 mg chacun. Les trois lots de moustiques présentaient, en plus des oocystes normaux, quelques oocystes "retardés" ou "désintégrés" qui ont l'apparence d'oocystes de petite taille, anormaux ou très jeunes et ne parviennent jamais à maturité. De tels oocystes avaient déjà été observés et décrits (Shute & Maryon, 1954; Burgess & Young, 1959).

Toutes les infections stomacales observées dans les moustiques nourris les jours 2, 3 et 4 après l'administration du médicament consistaient en oocystes anormaux, comme ceux décrits ci-dessus, dont on sait qu'ils ne produisent aucune infection dans les glandes salivaires (tableau III).

Pour déterminer l'effet de la primaquine sur le parasite en voie de développement dans le moustique, on a nourri des A. gambiae sur un porteur de gamétocytes non traité. Trois jours plus tard, ces moustiques ont été divisés en trois groupes :

Groupe 1. Gardés comme témoins, non nourris.

Groupe 2. Nourris ultérieurement sur un sujet indemne de paludisme à qui l'on avait administré 45 mg de primaquine trois heures avant le repas sanguin.

Groupe 3. Nourris encore une fois sur le même sujet indemne de paludisme, quatre heures après l'administration des 45 mg de primaquine.

Les résultats de toutes les dissections (estomac et glandes salivaires) ont été les suivants :

	<u>Pourcentage global de résultats positifs</u>
Groupe 1 (témoin)	34,6
Groupe 2 (trois heures)	38,9
Groupe 3 (quatre heures)	51,6

Des infections des glandes salivaires n'ont été observées que dans les groupes 2 et 3.

Apparemment, le médicament ingéré avec le sang au cours du second repas n'a exercé aucune action défavorable sur les oocystes.

La production des microgamètes a semblé se poursuivre normalement après le traitement à la primaquine. Le nombre des ookinètes observés dans les moustiques nourris avant le traitement et chez ceux qui ont été nourris 24 heures après le traitement est resté à peu près le même pour des gamétocytemies approximativement égales. Toutefois, chez les moustiques nourris après le traitement, les ookinètes étaient sensiblement plus petits et réagissaient différemment au Giemsa. Quarante-huit heures après le repas, le nombre des ookinètes trouvés dans le lumen de l'estomac des moustiques nourris sur les sujets traités à la primaquine a dépassé le nombre des ookinètes trouvés dans les moustiques qui avaient été nourris avant l'administration du médicament; les premiers ookinètes étaient entièrement colorés en rose par le Giemsa, sans aucun noyau visible. Les ookinètes provenant des moustiques nourris sur les sujets non traités se coloraient normalement.

DISCUSSION

Une dose unique de primaquine comprise entre 15 mg de base pour les enfants et 45 mg de base pour les adultes élimine lentement les gamétocytes de L. falciparum. Bien que la durée nécessaire à cette élimination puisse atteindre jusqu'à quatre ou huit jours, les gamétocytes ne se sont montrés infectieux pour

A. gambiae et capables de provoquer des infections à sporozoïtes que le premier jour après l'administration de primaquine et dans quelques cas seulement. Il n'a été observé que trois exceptions de cet ordre sur les 12 porteurs de gamétocytes traités avec une dose unique de primaquine que l'on a étudiés. Chez aucun de ces 12 sujets (parmi lesquels figurait une femme de 16 ans enceinte de sept mois, à qui l'on a administré 30 mg de primaquine base), il n'a été observé de réaction toxique ou d'effet secondaire fâcheux. Il n'est apparu aucune recrudescence de la gamétocytémie. Ainsi, on peut dire qu'une dose unique de primaquine élimine efficacement les gamétocytes de L. falciparum et empêche l'infection des moustiques, ce qui en fait un médicament supplémentaire très utile pour le traitement des infections paludéennes parmi les populations qui immigrent dans des zones libérées du paludisme où les vecteurs anophéliens continuent de proliférer.

Le mode d'action de la primaquine sur la gamétogonie et la sporogonie paraît semblable à celui que Bray et coll. (1959) ont décrit pour la pyriméthamine. La formation des microgamètes dans le moustique a paru normale et des ookinètes se sont développés, mais ils n'ont pas trouvé leur chemin vers la paroi stomacale et ont dégénéré au bout de 48 heures.

RESUME

Douze sujets présentant des gamétocytes de Laverania falciparum ont été traités avec une dose unique de 15, 30 ou de 45 mg de primaquine base, selon l'âge. On les a fait piquer par des lots d'Anopheles gambiae avant le traitement et jusqu'au septième jour après le traitement.

On a constaté qu'une dose unique de primaquine élimine les croissants du sang en l'espace de 4 à 8 jours. Dans cinq cas sur huit (voir tableaux III et IV), aucune infection des glandes salivaires n'a été observée chez les A. gambiae nourris le premier jour après le traitement; cependant, dans trois cas, on a trouvé des sporozoïtes. Au-delà du premier jour après le traitement, aucune infection à sporozoïtes n'est apparue chez A. gambiae dans les trois cas où l'on a disséqué les glandes salivaires. On a observé occasionnellement de petits oocystes retardés. En nourrissant des A. gambiae infectés d'oocystes sur un sujet ayant reçu de la primaquine trois et quatre heures avant le repas sanguin, le développement du parasite n'a été affecté en aucune manière.

Après le traitement, la gamétogonie a paru normale, mais les ookinètes n'ont pas pénétré dans la paroi stomacale; ils ont montré des différences de coloration après 24 heures, et ont paru morts après 48 heures.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Alves, W. (1958) Bull. Org. mond. Santé, 19, 69
- Barber, M. A., Komp, W. H. W. & Newman, B. M. (1929) Publ. Hlth Rep. (Wash.), 44, 1409
- Bray, R. S., Burgess, R. W., Fox, R. M. & Miller, M. J. (1959) Bull. Org. mond. Santé, 20, 233
- Burgess, R. W. & Young, M. D. (1959) Bull. Org. mond. Santé, 20, 37
- Dick, G. W. A. & Bowles, R. V. (1947) Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 40, 447
- Jeffery, G. M., Young, M. D. & Eyles, D. E. (1956) Amer. J. Hyg., 64, 1
- Jerace, F. & Giovannola, A. (1933) Riv. Malar., 12, 457
- Mackerras, M. J. & Ercole, Q. N. (1949) Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 42, 455
- Mudrow-Reichenow, L. (1953) Z. Tropenmed. Parasit., 4, 161
- Mühlens, P. (1926) Arch. Schiffs-u. Tropenhyg., 30, 325
- Pinto, L. (1930) Riv. Malar., 9, 625
- Shute, P. G. & Maryon, M. (1954) Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 48, 50
- Whitmore, E., Roberts, C. M. & Jantzen, W. (1930) 18th Annual Report of the United Fruit Company Medical Department, 1929, page 37

Tableau I

NUMERATIONS GAMETOCYTAIRES EFFECTUEES LE PREMIER JOUR DU TRAITEMENT
A LA PRIMAQUINE (JOUR 0) ET LES JOURS SUIVANTS

Jour	Nombre de gamétocytes par mm ³			Nombre de sujets
	Elevé	Faible	Moyen	
0	2310	69	618	12
1	2296	38	475	11
2	1101	19	352	7
3	435	11	142	7
5	132	22	77	2
7	34	0	17	2

Tableau II

INFECTIONS OBSERVEES DANS L'ESTOMAC DES MOUSTIQUES NOURRIS
LE PREMIER JOUR DU TRAITEMENT A LA PRIMAQUINE (JOUR 0) ET
LES JOURS SUIVANTS

Jour	Nombre d'estomacs disséqués	Nombre d'estomacs positifs	Pourcentage d'estomacs positifs	Nombre de sujets	I.C.***		
					Elevé	Faible	Moyen
0	307	237	77,2	12	9950	156	4334
1	316	86**	27,2**	11	3820	0	467
2	185	1*	0,5*	7	3	0	0,5
3	224	13*	5,8*	7	36	0	5
5	67	1*	1,5*	2	2,5	0	1
7	57	0	0,0	2	0	0	0

* Oocystes retardés et dégénérés

** Présence de quelques oocystes retardés et dégénérés en plus des oocystes normaux

*** I.C. = Indice calculé. C'est le nombre calculé d'oocystes présents dans 100 dis sections stomacales (= nombre moyen d'oocystes par estomac infecté x pourcentage d'estomacs positifs).

Tableau III

INFECTIONS OBSERVEES DANS LES GLANDES SALIVAIRES DES MOUSTIQUES NOURRIS
LE PREMIER JOUR DU TRAITEMENT A LA PRIMAQUINE (JOUR 0)
ET LES JOURS SUIVANTS

Jour	Nombre de glandes disséquées	Nombre de glandes positives	Pourcentage de glandes positives	Nombre de sujets	I.C.**		
					Elevé	Faible	Moyen
0	154	132	85,7	9	390	112	268
1	133	27	20,3	8*	311	0	78
2	22	0	0,0	2			
3	18	0	0,0	1			

* Toutes les glandes positives appartenait à des moustiques nourris sur trois sujets.

** I.C. = Indice calculé, voir tableau II. Cet indice n'est pas calculé d'après le nombre d'ocystes présents dans chaque estomac, mais d'après le nombre de sporozoïtes trouvés dans chaque glande et exprimé au moyen du signe +, comme suit :

- + (1) = 1-10 sporozoïtes
- ++ (2) = 11-100 sporozoïtes
- +++ (3) = 101-1000 sporozoïtes
- ++++ (4) = plus de 1000 sporozoïtes

TABLEAU IV

ACTION DE LA PRIMAQUINE ADMINISTREE LE JOUR 0 A DES PORTEURS DE CROISSANTS SUR LA SPOROGONIE DE *L. FALCIPARUM* CHEZ A. GAMBIAE

Malade	Age, en années	Dose de primaquine, en mg de base	Croissants par mm ³	Jour auquel les croissants ont disparu	Jour du repas	Nombre d'estomacs disséqués	Nombre d'estomacs positifs	Pourcentage d'estomacs positifs	Nombre moyen d'ocystes par estomac positif	Pourcentage de glandes positives
1) C.D.	4	30	1 431	6	0	55	19	34,5	39,2	Aucune diss.
			175		3	22	0	0,0	0	" "
			0		7	21	0	0,0	0	" "
2) C.D.	16**	30	2 310	8	0	24	22	91,7	31,5	85,7
			2 296		1	23	23	100,0	38,2***	77,8
			435		3	43	13	30,2	1,2***	0,0
			132		5	40	1	2,5	1,0	Aucune diss.
			34		7	36	0	0,0	0	" "
3) S.W.	7	15	161	6	0	25	20	80,0	54,4***	Aucune diss.
			350		1	37	8	21,6	2,5	0,0
			146		3	30	0	0,0	0	Aucune diss.
			22		5	27	0	0,0	0	" "
4) L.P.	4	15	257	5	0	29	25	86,2	40,0**	Aucune diss.
			277		1	27	2	7,4	1,5	0,0
			31		3	28	0	0,0	0	Aucune diss.
5) S.S.	35	45	133	4	0	23	15	65,2	2,4***	46,7
			68		1	37	1	2,7	1,0	Aucune diss.
			11		3	40	0	0,0	0	" "
6) F.G.	30	45	708	6	0	18	15	83,3	105,6***	91,7
			568		1	14	11	78,6	2,0	54,5
			539		2	32	0	0,0	0	Aucune diss.
			108		3	29	0	0,0	0	" "

TABLEAU IV (suite)

Malade	Age, en années	Dose de primaquine, en mg de base	Croissants par mm ³	Jour auquel les croissants ont disparu	Jour du repas	Nombre d'estomacs disséqués	Nombre d'estomacs positifs	Pourcentage d'estomacs positifs	Nombre moyen d'ocystes par estomac positif	Pourcentage de glandes positives
7) G.L.	7	15	482	6	0	17	17	100,0	99,5***	94,7
			332		1	21	5	23,8	2,3	0,0
			202		2	17	0	0,0	0	Aucune diss.
			85		3	32	0	0,0	0	"
8) A.B.	3	15	1 166	Pas de renseignements	0	21	13	61,9	41,4	80
			697		1	34	0	0,0	0,0	Aucune diss.
			1 101		2	34	0	0,0	0	"
9) N.K.	5	30	140	5	0	28	27	96,4	15,2	88,9
			38		1	30	0	0,0	0,0	
			19		2	39	0	0,0	0,0	
10) E.J.	Ad.	45	69	5	0	32	31	96,9	13,7	100,0
			39		1	19	1	5,3	1*	0,0
			24		2	10	0	0,0	0	0,0
11) N.	6	30	181	4	0	11	11	100,0	70,2	71,4
			88		1	35	0	0,0	0	Aucune diss.
			60		2	23	0	0,0	0	"
12) K.W.	Ad.	45	429	4	0	24	22	91,7	94,6***	95,2
			475		1	39	35	89,7	6,1***	50,0
			520		2	30	1	3,3	1,0	Aucune diss.

* Enceinte de sept mois

** Au moins quelques ocystes retardés et désintégrés

*** Nombre moyen d'ocystes calculé d'après quatre dissections seulement