

a 61938



WHO/Mal/291
23 mai 1961

ORIGINAL : ANGLAIS

PROPHYLAXIE DU PALUDISME A P. VIVAX EN COREE PAR
ADMINISTRATION HEBDOMADAIRE D'UNE ASSOCIATION CHLOROQUINE-PRIMAQUINE¹

RAPPORT CONCERNANT UN ESSAI EFFECTUE SUR LE TERRAIN
PAR LA HUITIEME ARMEE DES ETATS-UNIS

par

Dr Stefano Vivona, M.P.H.,² Dr George J. Brewer,³
Dr Marcel Conrad,⁴ Dr Alf. S. Alving,⁵

¹ Huitième armée des Etats-Unis en Corée, Recherches patronnées par le US Army Medical Research and Development Command, Office of The Surgeon General, Department of the Army.

² Walter Reed Army Institute of Research, Washington 12, DC, ex-Chief, Preventive Medicine Division, Medical Section. Huitième armée des Etats-Unis en Corée.

³ Research Associate, Department of Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois, Etats-Unis.

⁴ Assistant Chief of Medical Service, US Army, 121st Evacuation Hospital, Corée.

⁵ Professor of Medicine, Department of Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois, Etats-Unis.

INTRODUCTION

la méthode standard de chimioprophylaxie du paludisme appliquée par les Forces Armées des Etats-Unis est la suivante :

Aux sujets qui se trouvent en zone impaludée, on donne 300 mg de chloroquine base par semaine.

Aux sujets qui quittent une zone impaludée, on donne, le jour du départ, 600 mg de chloroquine base et 15 mg de primaquine base, et pendant les 13 jours suivants 15 mg de primaquine par jour. Cette posologie a eu d'excellents effets préventifs contre le paludisme (Archambeault, 1954, et rapports sur la Santé aux Armées). Il serait toutefois souhaitable d'adopter une meilleure technique de chimioprophylaxie du paludisme car la méthode actuelle requiert une surveillance étroite de tous les sujets pendant deux semaines après leur départ de la zone impaludée, et cette surveillance est particulièrement difficile, du point de vue administratif, dans le cas des sujets rapatriés par mer et dont la durée du voyage est inférieure à 14 jours.

De nombreux chercheurs ont signalé les effets hémolytiques de la primaquine sur les sujets dont les globules rouges sont déficients en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (étude de Carson, 1960). L'administration quotidienne de 15 mg de primaquine base n'a produit aucune hémolyse appréciable chez des Noirs américains sensibles à la primaquine (Archambeault, 1954; Alving et al., 1960). Cependant, étant donné, d'une part, que des doses quotidiennes supérieures à 15 mg de primaquine base peuvent s'imposer pour guérir radicalement les infestations par certaines souches de Vivax et, d'autre part, que l'on a constaté chez des sujets d'origine caucasienne sensibles à la primaquine une déficience enzymatique érythrocytaire plus grave et une prédisposition à l'hémolyse plus marquée que chez les Noirs américains (Marks et al., 1959; Ramot et al., 1959a; Ramot et al., 1959b), l'amélioration des méthodes de prophylaxie antipaludique actuellement appliquées dans l'armée américaine devient vraiment nécessaire.

Alving et ses collaborateurs (1960) ont étudié la toxicité et la courbe thérapeutique dose-temps de la primaquine [méthoxy-6 (amino-4 méthyl-1 butylamino)-8 quinoléine] administrée une fois par semaine en même temps que la chloroquine. Sur

la base d'essais cliniques préliminaires soigneusement contrôlés, ils ont rapporté que l'administration hebdomadaire de 300 mg de chloroquine base et de 45 mg de primaquine base a été extrêmement efficace comme moyen prophylactique contre de graves infestations à P. vivax de la souche Chesson et n'a pas produit d'hémolyse cliniquement appréciable même chez des volontaires Noirs américains adultes sensibles à la primaquine. Cette méthode s'est révélée beaucoup moins toxique et a abouti à une prophylaxie plus efficace contre les infestations à P. vivax de souche Chesson que la méthode standard en usage dans les Forces Armées des Etats-Unis.

Au début de 1960, le "Surgeon General, Department of the Army" a demandé au personnel médical de la Huitième armée en Corée d'organiser à grande échelle sur le terrain un essai d'administration hebdomadaire d'une association chloroquine-primaquine pendant une année afin de déterminer :

- 1) Si un tel programme serait administrativement réalisable dans l'Armée américaine.
- 2) Si le traitement produirait des signes toxiques chez une troupe de cette importance dans les conditions de campagne.
- 3) Si des cas de paludisme seraient signalés parmi les rapatriés soumis au traitement.

Le présent rapport préliminaire porte sur les deux premiers points; il est basé sur les observations effectuées pendant les 22 premières semaines de l'essai.

MATERIEL ET METHODES

A la mi-septembre 1960, un ordre de la Huitième armée américaine prescrivait à tous les adultes du personnel civil et militaire des Services américains en Corée, personnel en grande partie composé de Noirs américains, de prendre chaque lundi, pendant une année au repas de midi, à partir de la première semaine d'octobre 1960, un comprimé contenant du phosphate de chloroquine (300 mg de base) et du phosphate de primaquine (45 mg de base).¹ Toute réaction toxique ainsi que les renseignements

¹ Les comprimés, fabriqués par les Laboratoires Winthrop, ont été achetés et mis à la disposition de la Huitième armée américaine par le US Army Medical and Development Command, Washington 25, DC, Etats-Unis.

suivants devaient être signalés à l'officier chargé des services de médecine préventive :

1. Nom, grade et numéro matricule du sujet; organisme dont il relevait;
2. Anamnèse ethnique;
3. Taux d'hémoglobine ou hématoците;
4. Nombre de semaines pendant lesquelles le médicament a été pris et, le cas échéant, doses supplémentaires intentionnellement administrées;
5. Maladies éventuelles;
6. Renseignements supplémentaires jugés pertinents.

Quatre semaines après le début des essais, c'est-à-dire le 1er novembre 1960, le traitement à la primaquine qui était précédemment administré pendant 14 jours aux rapatriés, à partir de leur jour de départ de Corée, a été supprimé.

Etant donné la sensibilité à la primaquine signalée par plusieurs chercheurs (Marks et al., 1959; Ramot et al., 1959a; Ramot et al., 1959b), chez des Caucasiens de la zone méditerranéenne, une étude spéciale portant sur 250 soldats turcs relevant du commandement des Nations Unies a été entreprise le 5 décembre 1960. A partir de ce jour et une fois par semaine chacun de ces soldats a pris un comprimé contenant les deux médicaments.

Cent trente-neuf de ces soldats, qui étaient stationnés dans une zone restreinte, ont pu être étudiés de très près. Le 5 décembre 1960, chacun d'eux a pris la première dose du mélange à 9 h. et, entre 14 h. et 15 h., a donné par miction un échantillon d'urine. De plus, sur un tiers de l'effectif (soit 44 sujets), a été prélevé du sang veineux (5 cm³ par sujet). Les seringues étaient passées à l'huile minérale et rincées à l'héparine immédiatement avant d'être utilisées. Le 10 décembre, soit cinq jours après l'ingestion du comprimé, 130 des 139 sujets ont fourni entre 11 h. et 14 h. un nouvel échantillon d'urine, et 5 cm³ de sang veineux ont été prélevés sur les 94 premiers.

L'hémoglobine des échantillons d'urine recueillis dans les deux cas a été dosée par le test à la benzidine. La valeur hématoците et l'hémoglobine plasmatique

des échantillons de sang prélevés le 5 décembre 1960 ont été déterminées à la benzidine (méthode modifiée de Crosby et al., 1956). Elles ont été également mesurées dans les échantillons de sang prélevés le 10 décembre 1960, dans lesquels ont été en outre recherchés les corps de Heinz après incubation in vitro à l'acétylphénylhydrazine (Beutler et al., 1955).

En avril 1961, 104 hommes appartenant à cette même unité turque en Corée ont été examinés. Quinze millilitres de sang veineux ont été prélevés à chacun d'eux sur une solution acide de citrate-dextrose. Le sang a été immédiatement placé dans un thermos contenant de la glace humide et, dans les 24 heures, a été effectuée sur chaque échantillon une épreuve de réduction de la méthémoglobine par la méthode spectrophotométrique (Brewer et al., 1960). Le sang a été transporté sur glace jusqu'au 406ème Medical General Hospital, au Japon, où chaque échantillon a été soumis à une épreuve de réduction au violet de crésyl (Motulsky et al., 1959) et à un titrage spécifique de la glucose-6-phosphate-déshydrogénase par la méthode de Glock & McLean (1953).

RESULTATS

Armée américaine

Au cours des 22 semaines sur lesquelles porte le présent rapport, il s'est avéré que du point de vue administratif, le programme était réalisable. Aucun commandant d'unité n'a élevé d'objection à l'administration suivie des comprimés au personnel, en Corée, après la fin de la saison de transmission du paludisme.

Aucun cas de réaction hémolytique n'a été observé parmi le personnel adulte américain comprenant 50 000 sujets, dont un nombre considérable de Noirs américains. Chez de rares sujets, ont été observées des crampes intestinales et la survenue de diarrhée plusieurs heures après l'ingestion d'un comprimé. Toutefois, la fréquence de ces incidents n'a pas été supérieure à la valeur observée antérieurement, lorsque le traitement consistait à administrer 300 mg de chloroquine base par semaine.

Forces turques

Les résultats de l'étude spéciale des troupes turques sont particulièrement significatifs :

1. L'épreuve à la benzidine n'a révélé la présence d'hémoglobine dans aucun des 139 échantillons d'urine recueillis entre 5 et 6 heures après la première prise des comprimés mixtes de chloroquine-primaquine et dans aucun des échantillons d'urine récoltés 5 jours plus tard.
2. Dans les 44 échantillons de sang prélevés entre 5 et 6 heures après la première prise du médicament, et dans les 94 échantillons prélevés 5 jours plus tard, la valeur hématocrite était de 45 ou davantage et la recherche de l'hémoglobine plasmatique a donné des résultats négatifs. Ainsi, aucun cas d'hémolyse médicamenteuse n'a été observé parmi les sujets turcs.
3. Des 94 échantillons de sang prélevés le 10 décembre 1960, treize (14 %) ont donné un résultat positif à l'épreuve de Heinz. Des 104 échantillons de sang prélevés en avril 1961, un seul était déficient en enzyme. Les trois épreuves effectuées sur chaque échantillon (le test de réduction de la méthémoglobine, le test de réduction par le violet de crésyl et le dosage enzymatique de la glucose-6-phosphate-déshydrogénase) étaient concordants pour les 104 échantillons.
4. Le seul sujet déficient en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G-6-P-D) ne présentait pas d'activité érythrocytaire appréciable de cet enzyme, jugée par la méthode de Glock & McLean.
5. Après 14 doses hebdomadaires de l'association des deux médicaments, aucune réaction toxique clinique n'a été observée parmi les 250 soldats turcs du commandement des Nations Unies en Corée, même chez le sujet totalement déficient en G-6-P-D. Après quatre mois et demi d'administration hebdomadaire de l'association des deux médicaments, l'hémogramme de cet homme était normal.

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Des études préalables effectuées sur des volontaires infectés avaient montré l'efficacité de l'administration hebdomadaire pendant 8 semaines d'une association de chloroquine et de primaquine pour guérir radicalement le paludisme à P. vivax de souche Chesson (Pacifique sud-occidental); elles avaient également révélé que la primaquine administrée à raison d'une dose atteignant 60 mg base par semaine est moins hémolytique qu'à raison d'une dose de 15 mg par jour pendant 14 jours.

Un essai organisé à grande échelle sur le terrain et intéressant 50 000 adultes appartenant au personnel civil et militaire de la Huitième armée des Etats-Unis en Corée a été entrepris au début d'octobre 1960. A tous les sujets, a été administré chaque semaine un comprimé contenant 300 mg de chloroquine base et 45 mg de primaquine base.

Les 22 premières semaines de l'essai ont montré que ce programme est inoffensif et qu'il est administrativement réalisable. Aucune réaction toxique plus grave qu'après l'administration de chloroquine seule n'a été observée parmi le personnel.

La fréquence d'une sensibilité à la primaquine parmi les soldats turcs avait été estimée à 14 % environ, d'après les épreuves des corps de Heinz effectuées le 10 décembre 1960. Toutefois, il a été prouvé en avril 1961 qu'elle était relativement faible, probablement de l'ordre de 1 %. Cette discordance ne peut être attribuée à des différences d'échantillonnage; elle est certainement due à des résultats faussement positifs de l'épreuve des corps de Heinz. Ces résultats faux peuvent avoir pour origine soit l'existence d'une thalassémie, fréquente chez les méditerranéens et dont on sait qu'elle est associée à la formation de corps de Heinz (Sansone et al., 1958), soit d'autres facteurs tels que l'administration de primaquine 5 jours auparavant. En raison de son manque de spécificité il est probablement préférable d'éviter l'utilisation de l'épreuve des corps de Heinz dans le diagnostic de la sensibilité à la primaquine puisqu'on dispose de méthodes plus sûres et d'une exécution tout aussi facile.

Les observations cliniques faites pendant les 14 premières semaines de cet essai parmi les 250 soldats turcs du commandement des Nations Unies en Corée a montré la parfaite innocuité de ce mode d'administration des médicaments en question chez ce groupe. Le seul sujet dont on savait qu'il était sensible à la primaquine a pris 45 mg de primaquine base et 300 mg de chloroquine base par semaine, pendant toute cette période, sans inconvénients apparents.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Alving, A. S., Johnson, C. F., Tarlov, A. R., Brewer, G. J., Kellermeyer, R. W. & Carson, P. E. (1960) Bull. Org. mond. Santé, 22, 621
- Archambeault, C. P. (1954) J. Amer. med. Ass., 154, 1411
- Beutler, E., Dern, R. J. & Alving, A. S. (1955) J. Lab. clin. Med., 45, 40
- Brewer, G. J., Tarlov, A. R. & Alving, A. S. (1960) Bull. Org. mond. Santé, 22, 633
- Carson, P. E. (1960) Fed. Proc., 19, 995
- Crosby, W. H. & Furth, F. W. (1956) Blood, 11, 380
- Glock, G. E. & McLean, P. (1953) Biochem. J., 55, 400
- Health of the Army Reports, Monthly Reports, Office of the Surgeon General, Department of the Army, 1952-1960
- Marks, P. A. & Gross, R. T. (1959) J. clin. Invest., 38, 2253
- Motulsky, A., Kraut, J., Thieme, W. & Musto, D. (1959) Clin. Res. Proc., 7, 89
- Ramot, B., Fisher, S., Szeinberg, A., Adam, A., Sheba, C. & Gafni, D., (1959a) J. clin. Invest., 38, 2234
- Ramot, B., Szeinberg, A., Adam, A., Sheba, C. & Gafni, D. (1959b) J. clin. Invest., 38, 1659
- Sansone, G., Borrone, C. E. & Rovei, S. (1958) Boll. Soc. ital. Biol. sper., 34, 22