

a 61964

WHO/Mal/299
25 juillet 1961

ORIGINAL : ANGLAIS

ETUDES SUR LE SEL MEDICAMENTEUX

Excrétion de trois préparations de chloroquine

par

Ernest Paulini

et

José Pedro Pereira

Centro de Pesquisas de Belo Horizonte
Instituto Nacional de Endemias Rurais, Brésil

1. INTRODUCTION

Dans une précédente communication (Paulini, 1958), on avait indiqué que le sel médicamenteux préparé à l'aide de diphosphate de chloroquine se conservait mal dans des conditions de forte humidité relative (plus de 80 %).

Des études ultérieures (Paulini et al., sous presse) ont montré qu'un sel médicamenteux offrant de bonnes qualités de conservation peut être obtenu en employant des préparations de chloroquine peu solubles dans l'eau. Il était toutefois indispensable de contrôler expérimentalement l'absorption de ces préparations par l'organisme humain avant de pouvoir recommander qu'on les substitue au diphosphate de chloroquine. Aux fins d'une étude comparative de l'absorption par l'intestin de divers sels de chloroquine, on a recouru à la mesure de l'excrétion par voie urinaire suivant une méthode analogue à celle qu'avaient utilisée Koenig & Fuhrmann (1956). On a admis, en effet, que si une préparation donnée de chloroquine était absorbée moins complètement dans l'appareil digestif que le diphosphate de chloroquine, elle devait être excrétée dans une mesure sensiblement moindre par les reins.

Les essais ont porté sur les préparations suivantes :

Diphosphate de chloroquine (62 % de chloroquine base) - Le produit, fourni par le Winthrop Sterling Institute (Etats-Unis d'Amérique), a été pulvérisé et mélangé à du NaCl pur dans la proportion de 1 pour 2.

Naphtoate de chloroquine (45 % de chloroquine base) (chloroquine méthylène-bis- β -oxynaphtoate) - Le produit, fourni par les Farbenfabriken Bayer AG (Allemagne), a été pulvérisé et tamisé (Tamis étalon EUA No 200), puis mélangé soigneusement à du NaCl pur dans la proportion de 9,5 pour 10,5.

"Préparation adsorbante de chloroquine" - On a procédé comme suit : 6 g de diphosphate de chloroquine ont été dissous dans 60 ml d'eau distillée, puis mélangés à 18 g de silicate de magnésium (Magnesol I.P.); après séchage au bain-marie, la pâte a été réduite en poudre fine et tamisée.

Les trois préparations considérées ont été conditionnées dans des capsules de gélatine contenant chacune l'équivalent de 20 mg de chloroquine base.

Huit capsules de chaque groupe ont été analysées, ce qui a donné les résultats suivants (par capsule) :

Groupe	Sel	Chloroquine base (mg) teneur moyenne et erreur type
A	diphosphate	19,8 \pm 0,4
B	naphtoate	20,2 \pm 0,4
C	"préparation adsorbante"	19,9 \pm 0,2

2. METHODE EXPERIMENTALE

Le groupe choisi pour l'expérience comprenait 12 jeunes garçons de 7 à 10 ans de l'orphelinat "Instituto Joao Pinheiro" de Belo Horizonte.

Etant donné que des enquêtes précédentes avaient révélé des variations individuelles considérables dans l'excrétion de la chloroquine par les reins, il a fallu recueillir un nombre assez important d'observations pour dégager des données statistiquement significatives. Les préparations ont été administrées selon le plan ci-après :

Sujets							Dérivés
Période	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	
I (21 jours)	AA	BB	CC	AA	BB	CC	A = diphosphate
II (" ")	CC	AA	BB	BB	CC	AA	B = naphtoate
III (" ")	BB	CC	AA	CC	AA	BB	C = "préparation adsorbante"

Les périodes étaient de 21 jours chacune et elles se sont succédé sans interruption. Après la fin de la troisième (soit après 63 jours d'expérimentation), on a continué à observer l'excrétion pendant huit jours. Tous les sujets, sauf un, ont été soumis à la série complète d'administration d'épreuves.

Chaque membre du groupe a reçu quotidiennement, immédiatement après le repas de midi, une capsule qu'il a avalée avec un peu d'eau.

Des échantillons d'urine évacuée le matin ont été prélevés aux fins d'analyse chimique. Le poids spécifique des échantillons était déterminé dès l'arrivée au laboratoire, après quoi ils étaient mis au réfrigérateur. Pour doser la chloroquine, on a employé une méthode de double extraction à l'aide de la résine échangeuse d'ions "Amberlite IRC 50". Des précisions sur cette technique seront fournies dans une autre communication. La teneur en chloroquine de l'extrait acide a été déterminée par spectrophotométrie au moyen d'un photomètre Beckman DU. La quantité de chloroquine base contenue dans l'urine était exprimée en mg pour 100 ml (mg %). La concentration médicamenteuse a été divisée par le facteur (densité spécifique - 1000) x 100 pour obtenir la "concentration type" conformément aux indications de Youdkine citées par Bruce-Chwatt (1959).

Le graphique 1 donne les taux de concentration ainsi relevés. En raison de l'ampleur des variations quotidiennes, on a, pour lisser la courbe, calculé une moyenne mobile de sept jours qui figure en pointillé sur le graphique.

3. RESULTATS

a) Les conclusions générales ci-après se dégagent immédiatement des données :

Aucune quantité mesurable de chloroquine n'a été excrétée dans l'urine au début, soit pendant 3 à 5 jours pour la "préparation adsorbante", 4 à 6 jours pour le diphosphate et 5 à 6 jours pour le naphtoate.

L'excrétion s'est plus ou moins stabilisée au cours de la troisième et dernière semaine de la première période; les chiffres de cette semaine ont été utilisés aux fins de comparaison.

L'urine est devenue négative 4 à 8 jours après la dernière prise médicamenteuse; il n'y a pas eu de corrélation entre la préparation administrée et la durée de l'excrétion observée après la dernière prise.

b) On a additionné les taux quotidiens en mg % pour chaque période (sauf pour la première, dans le cas de laquelle on n'a considéré que la dernière semaine) et calculé la concentration quotidienne moyenne (tableau 1).

Dans le tableau 2, les données sont groupées selon la préparation de chloroquine administrée et selon la période. Il en ressort que :

Les taux d'excrétion des trois préparations n'ont pas accusé de différence significative pour la troisième semaine de la première période;

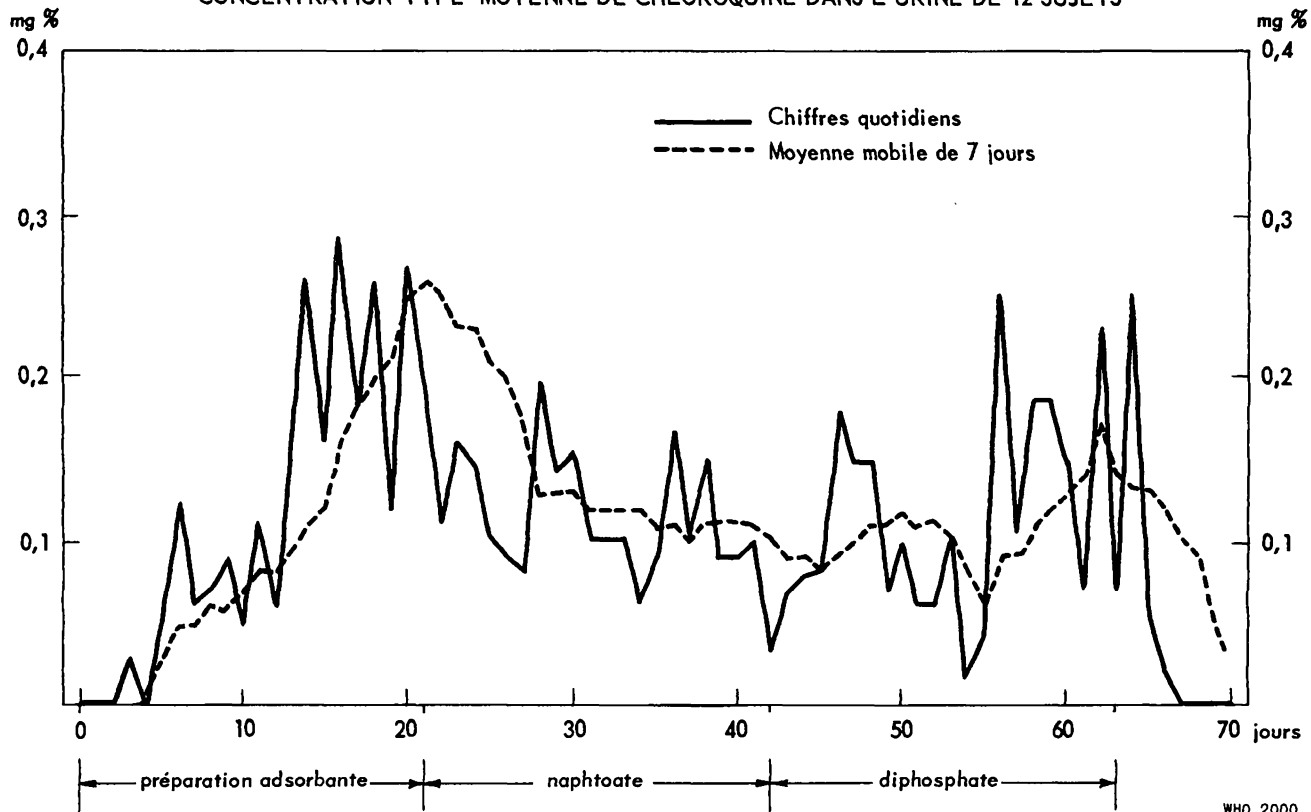
L'excrétion a nettement augmenté au cours de la deuxième période (quatrième à septième semaines) dans le groupe recevant des capsules de "préparation adsorbante", mais non dans les deux autres.

Pendant la troisième période (huitième à onzième semaines), l'excrétion moyenne n'a pas été sensiblement différente de celle de la première période pour les groupes ingérant de la "préparation adsorbante" et du diphosphate; elle a été inférieure aux chiffres des deux premières périodes pour le groupe recevant du naphtoate.

L'excrétion moyenne, exprimée en valeur relative et par ordre décroissant, a été pour les trois préparations (respectivement "préparation adsorbante", diphosphate et naphtoate) :

GRAPHIQUE 1

"CONCENTRATION TYPE" MOYENNE DE CHLOROQUINE DANS L'URINE DE 12 SUJETS



WHO 2000

	<u>C</u>	<u>A</u>	<u>B</u>
Pendant la première période	10:	10:	10
Pendant la deuxième période	10:	8:	6
Pendant la troisième période	10:	8:	6

e) Une différence statistiquement significative ayant été relevée entre les moyennes individuelles, on s'est efforcé d'en réduire l'effet en calculant des taux relatifs d'excrétion pour la "préparation adsorbante" et le naphthoate rapportés aux chiffres du diphosphate. Le tableau 3 donne les résultats obtenus. Les valeurs supérieures à 1,0 correspondent à une excrétion plus importante que celle du diphosphate, les valeurs inférieures à 1,0 à une excrétion moins importante. Sur 12 chiffres donnés pour le naphthoate, 8 sont inférieurs ou égaux à 1,0 alors que sur 11 indices obtenus pour la "préparation adsorbante", 9 sont supérieurs ou égaux à 1,0. Les valeurs médianes sont 0,85 pour le naphthoate et 1,1 pour la "préparation adsorbante".

4. COMMENTAIRE

On a, dans l'introduction, supposé que l'excrétion de la chloroquine ingérée par voie buccale sous trois formes différentes doit être proportionnelle au taux d'absorption de chacune des préparations employées. En fait, il n'existe aucune preuve directe de cette relation, mais étant donné que :

- a) la "préparation adsorbante de chloroquine" et le naphthoate se décomposent dans les milieux à faible pH en donnant des sels de chloroquine solubles dans l'eau,
- b) tous les sels de chloroquine solubles dans l'eau (sulfate, phosphate) sont presque complètement (dans la proportion de 80 à 85 %) absorbés dans l'appareil digestif (Koenig & Fuhrmann, 1956),
- c) dans des conditions normales, la quantité de produit excrétée dans l'urine est proportionnelle à la quantité absorbée,

il semble raisonnable de poser cette hypothèse.

On peut donc remplacer partout "excrétion" par "absorption" et conclure des données de la section précédente que la "préparation adsorbante de chloroquine" est mieux absorbée par l'organisme humain que le diphosphate tandis que le naphthoate l'est un peu moins bien.

TABLEAU 1. "CONCENTRATION TYPE" QUOTIDIENNE MOYENNE DE CHLOROQUINE
DANS L'URINE DE 12 SUJETS RECEVANT TROIS ESPECES DE SELS DE CHLOROQUINE

Sujets	Excrétion type quotidienne moyenne de chloroquine base au cours des trois périodes					
	Première période (8 derniers jours)		Deuxième période (21 jours)		Troisième période (21 jours)	
E.G.C.	A	0,24	C	0,25	B	0,16
G.C.	A	0,15	C	0,25	B	0,14
J.F.	B	0,09	A	0,15	C	0,13
F.E.A.	B	0,19	A	0,35	C	0,34
E.O.S.	C	0,22	B	0,14	A	0,11
E.C.G.	C	0,23	B	0,16	A	0,09
J.J.L	A	0,20	B	0,21	C	-
J.P.S.	A	0,12	B	0,14	C	0,14
O.S.J.	B	0,22	C	0,30	A	0,27
E.E.S.	B	0,21	C	0,26	A	0,19
O.M.	C	0,12	A	0,12	B	0,08
I.O.R.	C	0,17	A	0,19	B	0,08

A - diphosphate de chloroquine (intervalle : 0,09 - 0,35 mg %)

B - naphthoate de chloroquine (intervalle : 0,08 - 0,22 mg %)

C - "préparation adsorbante" de chloroquine (intervalle : 0,12 - 0,34 mg %)

TABLEAU 2. "CONCENTRATION TYPE" QUOTIDIENNE MOYENNE DE CHLOROQUINE BASE
DANS L'URINE AU COURS DE TROIS PERIODES CONSECUTIVES

Préparation de chloroquine	P E R I O D E S					
	Première (8 derniers jours)		Deuxième (21 jours)		Troisième (21 jours)	
	Moyennes indivi- duelles	Moyenne du groupe et erreur type	Moyennes indivi- duelles	Moyenne du groupe et erreur type	Moyennes indivi- duelles	Moyenne du groupe et erreur type
"Préparation adsorbante"	0,23		0,30		0,34	
	0,20	0,19	0,26	0,27	0,14	0,20
	0,17	±	0,25	±	0,13	±
	0,12	0,04	0,25	0,02		0,09
Diphosphate	0,24		0,35		0,27	
	0,20	0,18	0,19	0,20	0,19	0,17
	0,15	±	0,15	±	0,11	±
	0,12	0,05	0,12	0,09	0,09	0,07
Naphthoate	0,22		0,21		0,16	
	0,21	0,18	0,16	0,16	0,14	0,12
	0,19	±	0,14	±	0,08	±
	0,09	0,05	0,14	0,03	0,08	0,03

TABLEAU 3. "INDICE D'EXCRETION" DE SELS DE CHLOROQUINE
(LE DIPHOSPHATE ETANT PRIS COMME BASE)

Sujets	Préparation A prise pendant la période	C/A	B/A
E.G.C.	(1)	1,0	0,7
G.C.	(1)	1,7	0,9
J.J.L.	(1)	-	1,0
J.P.S.	(1)	1,2	1,2
J.F.	(2)	0,9	0,6
F.E.A.	(2)	1,0	0,5
O.M.	(2)	1,0	0,7
I.O.R.	(2)	0,9	0,4
E.O.S.	(3)	2,0	1,3
E.C.G.	(3)	2,5	1,8
O.S.J.	(3)	1,1	0,8
E.E.S.	(3)	1,4	1,1
VALEUR MEDIANE		1,1	0,85

A - diphosphate

B - naphtoate

C - "préparation adsorbante"

Le naphthoate de chloroquine a fait précédemment l'objet d'essais de la part de divers chercheurs et les résultats obtenus ont accusé des différences considérables. Koenig & Fuhrmann (1956) ont comparé l'excrétion de cette préparation par les reins à celle d'autres sels de chloroquine; ils ont relevé un taux légèrement inférieur à celui du diphosphate, le rapport étant de 9 à 10.

Bruce-Chwatt & Charles (1957) ont constaté que, chez des enfants, le naphthoate ingéré par voie buccale à des doses représentant jusqu'à trois fois celles de sulfate de chloroquine n'avait éliminé du sang les parasites du paludisme que chez 62 % des membres du groupe traité; il s'ensuivait que, comparé au sulfate de chloroquine, le naphthoate était absorbé à raison de moins de 30 %. Plus tard, Charles a observé (renseignement personnel donné au Dr Bruce-Chwatt) qu'après ingestion par voie buccale de naphthoate, le taux d'excrétion urinaire de chloroquine base était de 2,6 % seulement contre 19 % pour le sulfate.

Clyde & Shute (1958) ont signalé que, pour obtenir les mêmes effets, il fallait une dose quatre fois plus importante (exprimée en chloroquine base) de naphthoate que de diphosphate; ils ont pensé que le produit n'était peut-être pas complètement absorbé par l'estomac et que l'hypochlorhydrie pouvait jouer un rôle.

Koenig (renseignement personnel) a supposé que les aliments ingérés en même temps que le naphthoate, et en particulier ceux qui contiennent du chlorure de sodium, stimulaient la sécrétion de suc gastrique, accroissant ainsi la solubilité du naphthoate.

Nos observations paraissent confirmer cette hypothèse puisque, pour la plupart des sujets de l'expérience, le naphthoate pris au moment d'un repas a été presque aussi bien absorbé que le diphosphate.

Il semblerait donc justifié de procéder à un essai à petite échelle de sel médicamenteux préparé avec du naphthoate. Ce dérivé présente l'avantage que les effets de son entraînement par les liquides ne sont pas considérables.

RESUME

Trois préparations de chloroquine (diphosphate, naphthoate et "préparation adsorbante" de chloroquine et de silicate magnésien) ont été administrées par voie buccale au moment des repas pendant trois périodes, de 21 jours chacune, à 12 enfants

de 7 à 10 ans en vue d'évaluer le taux d'absorption des deux préparations pratiquement insolubles (naphtoate et "préparation adsorbante") par rapport à celui du diphosphate.

D'après les valeurs relatives d'excrétion rénale obtenues, on a conclu que la "préparation adsorbante" est légèrement mieux absorbée que le diphosphate, alors que le naphtoate l'est un peu moins bien.

Etant donné que les sels médicamenteux contenant des préparations de chloroquine peu solubles se conservent très bien, il paraît indiqué de procéder à l'essai de ces produits sur le terrain.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Bruce-Chwatt, L. J. & Charles, L. J. (1957) Brit. med. J., 1, 522
- Bruce-Chwatt, L. J. (1959) Bull. Org. mond. Santé, 20, 973
- Clyde, D. F. & Shute, G. T. (1958) Ann. trop. med. Parasit., 52, 51
- Koenig, K. & Fuhrmann, G. (1956) dans "Medizin und Chemie", 5, 174
- Paulini, E. (1958) Sixième Congrès international de Med. trop. et de Palud.,
Lisbonne (sous presse)