

a 62313



WHO/Mal/339  
19 avril 1962

ORIGINAL : ANGLAIS

LE TRAITEMENT DU PALUDISME CHEZ L'HOMME PAR UNE DOSE UNIQUE DE  
DIAMINO-DIPHENYL-SULFONE (DDS) SEULE OU ASSOCIÉE  
À LA PYRIMETHAMINE. ÉTUDE PRÉLIMINAIRE DES EFFETS OBTENUS SUR LES  
INFESTATIONS À P. VIVAX ET À P. FALCIPARUM DANS LE RAJASTHAN (INDE)<sup>1</sup>

par

P. C. Basu, M. M. Mondal, S. C. Chakrabarti  
(Institut du Paludisme de l'Inde, Delhi, Inde)

Il a été montré que la diamino-diphényl-sulfone (DDS) provoque rapidement l'apparition de souches résistantes chez P. cynomolgi et, aussi, que les parasites qui résistent à la DDS, s'ils résistent également à la sulfadiazine, ne présentent aucune résistance croisée à la pyriméthamine (Ramakrishnan, Basu et al., 1961). Cette découverte a eu l'intérêt de faire envisager l'administration de ces deux substances en association. Des recherches de laboratoire ont été alors entreprises sur l'éventuelle potentialisation de la DDS et de la pyriméthamine.

Entre-temps, l'occasion a été saisie d'une poussée focale de paludisme parmi les habitants de Jodhpur et de ses environs (Etat de Rajasthan) pour étudier le rôle de la DDS seule et associée à la pyriméthamine dans le traitement du paludisme humain. Les recherches avaient pour centre le Dispensaire gouvernemental

---

<sup>1</sup> Projet de recherche exécuté par l'Institut du Paludisme de l'Inde avec un appui financier de l'Organisation mondiale de la Santé.

de Sursagar, situé dans la banlieue de Jodhpur. Nous communiquons ici les résultats des essais préliminaires effectués en octobre 1961. La poussée observée dans cette localité était due à l'échec opérationnel des aspersion de DDT effectuées dans le cadre du programme national d'éradication du paludisme.

### Méthodes

Tous les cas de fièvre observés au dispensaire ont fait l'objet d'un examen microscopique. Seuls les cas de parasitémie confirmée ont été traités d'après l'une ou l'autre des méthodes décrites plus loin. Le traitement a été ambulatoire; l'hospitalisation n'a jamais été nécessaire.

Le médicament a été administré en une dose unique, par la bouche, sous contrôle strict. Ont été utilisés au cours de cette enquête des comprimés de DDS<sup>1</sup> à 100 mg et de pyriméthamine<sup>2</sup> à 25 mg. Le fractionnement des comprimés a été effectué suivant les besoins par les auteurs eux-mêmes avant l'administration.

Cinq schémas d'administration ont été appliqués. Les doses les plus faibles de DDS ont été délibérément choisies aux fins de potentialisation éventuelle entre cette substance et la pyriméthamine. Les détails des schémas et les dosages en rapport avec l'âge sont indiqués dans le tableau 1.

---

<sup>1</sup> Comprimés d'Avlosulfon (Dapsone) (B.P.) à 0,1 g. Imperial Chemical Industries (India) Private Ltd., Calcutta.

<sup>2</sup> Daraprim, marque de pyriméthamine B.P.C., comprimés de 25 mg. Burroughs Wellcome & Co (India) Private Ltd., Bombay.

TABLEAU 1. SCHEMAS D'ADMINISTRATION DE DOSES UNIQUES POUR ADULTES  
ET DE DOSES EN RAPPORT AVEC L'AGE POUR DIFFERENTS GROUPES D'AGE.  
(LES DOSES CORRESPONDANT AUX GROUPES D'AGE QUI N'ONT  
PAS PU ETRE TRAITES ONT ETE OMISES.)

Groupes d'âge	Schémas d'administration (Doses en mg)									
	I		II		III		IV		V	
	DDS seule		DDS seule		DDS + pyriméthamine		DDS + pyriméthamine		DDS + pyriméthamine	
A Adultes	250		200		100	12,5	50	12,5	25	12,5
B 9-14 ans	175		150		-	-	33,0	8,3	16,6	8,3
C 5-8 ans	-		100		-	-	25,0	6,0	12,5	6,0
D 1-4 ans	75		50		-	-	12,5	3,0	6,2	3,0
E Nourrissons	-		-		-	-	6,2	1,6	-	-

Les cas ont été classés en cinq groupes d'âge A à E. Tous les cas étaient fébriles au premier examen. La recherche de la parasitémie a été faite en goutte épaisse et en goutte mince. Le degré de parasitémie a été précisé par la numération des cellules parasitées sur 10 000 érythrocytes. L'indice de densité parasitaire des formes asexuées a été calculé selon la méthode décrite par Bruce-Chwatt (1951, 1958), et déterminée quotidiennement pendant toute la période d'observation. Toutefois, la numération globulaire totale n'a pas été effectuée, le chiffre moyen de 5 millions par millimètre cube a été admis dans tous les cas.

TAELEAU 2. DETAILS PORTANT SUR L'AGE, L'INFESTATION, L'INDICE DE DENSITE PARASITAIRE ET LA FIEVRE CHEZ LES CINQ GROUPE DE SUJETS AVANT LE TRAITEMENT

	GROUPE D'AGE				
	A (15 ans et au-dessus)	B (9-14 ans)	C (5-8 ans)	D (1-4 ans)	E Nourrissons
Nombre (d'homme de femmes total)	21 8 29	10 2 12	6 2 8	5 3 8	1 1 2
Age en (moyen années (intervalle)	27,9 15-65	12,1 10-14	5,8 5-8	2,7 1½-4	0,7 5/12-1
Espèce parasitaire et nombre de cas	<u>P.v.</u> 14 <u>P.f.</u> 12  <u>P.v.+P.f.</u> 3	<u>P.v.</u> 7 <u>P.f.</u> 5	<u>P.v.</u> 5 <u>P.f.</u> 2  <u>P.v.+P.f.</u> (mixte) 1	<u>P.v.</u> 6 <u>P.v.+P.f.</u> (mixte) 2	<u>P.v.</u> 2
Indice de densité parasitaire	5,8	7,2	6,2	7,1	8,5

P.v. - Plasmodium vivax

P.f. - Plasmodium falciparum

Il n'a été fait aucune sélection de cas en vue de tel ou tel schéma d'administration. Les cas ont été traités au fur et à mesure des consultations, le premier au schéma I, le deuxième au schéma II et ainsi de suite, chaque **sixième** cas étant mis au schéma I, etc.

Etant donné l'ancienne endémicité paludique de la région, il est apparu que le degré d'immunité acquise variait entre les différents groupes d'âge. L'immunité était faible ou nulle chez les nourrissons, et croissait avec l'âge; cette différence d'immunité se reflétait dans les indices de densité parasitaire initiale (tableau 2).

Chaque cas traité a été observé pendant 5 jours après le traitement, par des examens cliniques et parasitologiques qui comportaient des visites au domicile ou au lieu de travail des malades. Les cas qui ont été débarrassés des formes parasitaires asexuées par les schémas étudiés ont été confiés à l'organisation de surveillance du Programme national d'Eradication du Paludisme pour traitement radical par la primaquine après expiration de la période de cinq jours. Les cas qui n'avaient pas été débarrassés des formes asexuées le cinquième jour de la dose d'essai, sinon plus tôt, étaient soumis au traitement-type par une dose unique de chloroquine et étaient également confiés à l'organisation de surveillance.

### Résultats

Les résultats ont été analysés pour chaque schéma d'après les critères suivants :

- a) Indice de densité parasitaire (IDP) : valeur initiale et déclin
- b) Fièvre au début et apyrexie
- c) Réaction des deux espèces de parasites (P.falciparum et P.vivax)
- d) Délai de disparition des parasites asexués
- e) Effet sur les gamétocytes du sang périphérique

Il n'a pas été question de préciser les modalités de rechute après le traitement par les différents schémas, car le traitement radical de chaque cas positif par la primaquine a été obligatoire.

Un seul cas de vomissements a été observé chez un sujet mâle âgé de 20 ans traité par le schéma II (200 mg de sulfone, dose unique pour adultes). Les vomissements se sont produits 24 heures après l'administration du médicament et n'ont pas nécessité de traitement. Aucune éruption cutanée n'a été observée. Il n'a été signalé aucun symptôme toxique subjectif ni objectif que l'on pût indiscutablement attribuer à l'un quelconque des schémas de traitement.

Les tableaux 3, 4 et 5 rassemblent les résultats du traitement par le schéma I.

TABEAU 3. EFFET SUR L'ELIMINATION DES FORMES PARASITAIRES ASEUEES D'UNE DOSE UNIQUE DE 250 mg DE DDS  
(SCHEMA I)

Groupe d'âge	Délai d'élimination de l'infestation à <u>P. vivax</u> (en heures)			Délai d'élimination de l'infestation à <u>P. falciparum</u> (en heures)			Délai d'élimination de l'infestation (mixte) à <u>P. vivax et P. falciparum</u> (en heures)						
	Nombre de cas	24	48	72	96	Echecs	Nombre de cas	24	48	72	96	Echecs	Nombre de cas
A Adultes	3	2	1				3	2	1				
B (9-14 ans)	1		1				1	1					
C (1-4 ans)	3	1		2									1
Total	7	3	2	2			4	1	2	1			1

1 Un cas âgé de trois ans.  
Elimination de formes asexuées de P. falciparum en 24 h. et persistance des formes asexuées de P. vivax pendant 120 h.

TABLEAU 4. INDICE DE DENSITE PARASITAIRE DES FORMES ASEXUEES (SCHEMA I)

Jour	<u>P. vivax</u>	<u>P. falciparum</u>	<u>P. vivax + P. falciparum</u>
J	5,4	5,0	7,0
J + 1	4,2	2,2	5,0
J + 2	1,7	1,2	5,0
J + 3	1,5	0	5,0
J + 4	1,8	0	6,0
J + 5	non enregistré	0	non enregistré

TABLEAU 5. EFFETS SUR LES GAMETOCYTES (SCHEMA I)

Type d'infestation	Nombre de cas	Gaméto-cytes primitivement absents	Délai d'apparition après l'administration du médicament (en heures)						Délai d'élimination après l'administration du médicament (en heures)			Nombre total des échecs	
			24	48	72	96	120	Total	72	96	120		
<u>P. vivax</u>	7	7	-	2	2	-	-	4	1	1	-	2	
<u>P. falciparum</u>	4	4	-	Néant									
Mixte <u>P. v. + P. f.</u>	1	1	-	0/11/1			1/1						1/1

1. P. vivax

La fièvre est tombée en 72 heures dans les 7 cas. Les formes asexuées ont disparu en 72 heures après l'administration du médicament dans 5 cas sur 7 (tableau 3). Les 2 cas dans lesquels elles n'ont pas disparu appartenaient au groupe d'âge D. La parasitémie a diminué progressivement dans l'un des cas (âge : 1 an  $\frac{1}{2}$ ), bien que les formes asexuées aient persisté pendant 96 heures après l'administration du médicament; dans l'autre cas (âge : 4 ans), la parasitémie est tombée dans les 48 heures et a été suivie d'une augmentation graduelle qui a duré pendant 96 heures. Ces deux cas ont été soumis à un autre traitement par une dose unique de chloroquine. L'indice de densité parasitaire des formes asexuées est tombé de 5,4 au jour J à 1,8 au jour J + 4 (tableau 4). Les gamétocytes n'ont pas disparu dans 2 cas sur 4 où ils avaient été découverts 48-72 heures après l'administration du médicament (tableau 5).

2. P. falciparum

La pyrexie est tombée en 72 heures dans les 4 cas. Les formes asexuées ont été éliminées en 72 heures dans tous les cas (tableau 3). L'indice de densité parasitaire est tombé de 5 au jour J à 0 au jour J + 3 (tableau 4). Aucun gamétocyte n'a été décelé chez ces 4 cas pendant la période d'observation (tableau 5).

3. Infestation mixte

Un cas (âge : 3 ans) d'infestation mixte est devenu afébrile en 24 heures. Les formes asexuées de P. falciparum ont été éliminées en 24 heures alors que celles de P. vivax persistaient pendant 120 heures (tableau 3). L'indice de densité parasitaire est tombé de 7 à 5 au jour J + 1, mais là encore, celui de P. vivax est monté à 6 au jour J + 4 (tableau 4). Les gamétocytes des deux espèces sont restés en circulation (tableau 5).

Le schéma I s'est révélé efficace contre la fièvre dans tous les cas d'infestation à P. vivax mais n'a pas pu éliminer complètement les formes asexuées chez 3 enfants. Contre P. falciparum, le schéma a réussi à éliminer les parasites et à faire tomber la température en 72 heures. Le cas d'infestation mixte a montré que P. falciparum est plus sensible que P. vivax au DDS. Les tableaux 6, 7 et 8 rassemblent les résultats du traitement par le schéma II.

TABLEAU 6. EFFET SUR L'ELIMINATION DES PARASITES ASEUXUES  
D'UNE DOSE UNIQUE DE 200 mg DE DDS (SCHEMA II)

Groupe d'âge	Délai d'élimination de l'infestation à <u>P. vivax</u> (en heures)			Délai d'élimination de l'infestation à <u>P. falciparum</u> (en heures)			Délai d'élimination de l'infestation mixte à <u>P. vivax</u> et <u>P. falciparum</u> (en heures)					
	Nombre de cas	24	48	96	120	Echecs	Nombre de cas	24	48	Echecs	Nombre de cas	
A Adultes	3	2	1	1	Néant	1	1	1	Néant	1	1	Persistance des formes asexuées de <u>P. v.</u> après 120 h. Elimination des formes asexuées de <u>P. f.</u> en 72 h.
B (9-14 ans)	1	-	-	1	Néant	1	1	1	Néant	1	1	Elimination des formes asexuées de <u>P. v.</u> en 72 h. et des formes asexuées de <u>P. f.</u> en 48 h.
C (5-8 ans)	2	1	1	1	Néant	2	2	1	Néant	1	1	
D (1-4 ans)	1	-	-	-	1	1	1	1	Néant	1	1	
Total	7	3	1	1	2	3	3	2	1	1	2	

P. v. = Plasmodium vivax

P. f. = Plasmodium falciparum

TABLEAU 7. INDICE DE DENSITE PARASITAIRE (SCHEMA II)

Jour	<u>P. vivax</u>	<u>P. falciparum</u>	<u>P. vivax + P. falciparum</u>
J	7,3	4,0	5,0
J + 1	3,5	1,0	4,0
J + 2	1,5	0	3,0
J + 3	1,4	0	2,5
J + 4	1,0	0	1,5
J + 5	1,0	0	2,5

TABLEAU 8. EFFET SUR LES GAMETOCYTES (SCHEMA II)

Type d'infestation	Nombre de cas	Gaméto-cytes primitivement absents	Délai d'apparition après l'administration du médicament (en heures)					Délai d'élimination après l'administration du médicament (en heures)					Nombre total d'échecs	
			24	48	72	96	120	Total	24	48	72	96		120
<u>P. vivax</u>	7	6	2	-	-	-	-	3			1			2
<u>P. falciparum</u>	3	3	2	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	2
<u>P. v. + P. f.</u>	2	2	-	2	-	-	-	2	-	-	-	-	-	1/1

(0/1 & 1/0)

1. P. vivax

Les sept cas sont devenus afebriles en 72 heures. Les parasites asexues ont disparu en 96 heures dans 5 cas tandis que dans les deux autres cas (un adulte et un enfant age de 2 ans), ils subsistaient 120 heures apres le traitement (tableau 6). L'indice de densite parasitaire est tombe de 7,3 au jour J a 1,0 au jour J + 5 (tableau 7). Des gametocytes ont ete decelés dans 3 cas seulement et subsistaient 5 jours apres l'administration du medicament chez deux sujets alors que chez le troisieme ils avaient disparu en 72 heures (tableau 8).

2. P. falciparum

La fièvre ainsi que les parasites asexués ont disparu dans les trois cas en 48 heures (tableau 6). L'indice de densité parasitaire est tombé de 4,0 à zéro en 48 heures (tableau 7). Les gamétocytes n'ont disparu pendant la période d'observation dans aucun des deux cas où ils avaient été observés (tableau 8).

3. Infestation mixte

Les deux cas sont devenus apyretiques en 72 heures. Chez l'un, les formes asexuées des deux espèces ont disparu en 48-72 heures. Chez l'autre (adulte de 28 ans) les formes asexuées de P. falciparum ont disparu en 72 heures mais celles de P. vivax ont persisté après 120 heures (tableau 6). L'indice de densité parasitaire est tombé de 5 à 1,5 en 96 heures mais ensuite il est remonté à 2,5 pour P. vivax (tableau 7). Les gamétocytes d'aucune des deux espèces n'ont disparu (tableau 8).

Le schéma II a été inefficace dans 2 cas sur 7 d'infestation à P. vivax, bien qu'un des sujets traités (âge : 28 ans) ait été semi-immun. Le temps nécessaire à la disparition des formes asexuées dans les 5 autres cas a été plus long qu'avec le schéma I. Contre P. falciparum le schéma a été efficace à la fois sur la fièvre et sur les formes asexuées, mais dans un cas d'infestation mixte, il n'est pas parvenu à faire disparaître les stades asexués de P. vivax. Tout comme le schéma I, le schéma II s'est révélé inefficace dans le traitement du paludisme à P. vivax puisque les formes asexuées ont persisté dans 3 cas sur 9.

Les tableaux 9, 10 et 11 rassemblent les résultats du traitement par le schéma III.

TABLEAU 9. EFFET SUR L'ELIMINATION DES PARASITES ASEXUES D'UNE DOSE UNIQUE DE 100 mg DE DDS ASSOCIEE A 12,5 mg DE PYRIMETHAMINE (SCHEMA III)

Groupe d'âge	Délai d'élimination de l'infestation à <u>P. vivax</u> (en heures)							Délai d'élimination de l'infestation à <u>P. falciparum</u> (en heures)						
	Nombre de cas	24	48	72	96	120	Echecs	Nombre de cas	24	48	72	96	120	Echecs
Adultes	6	2	3	1	-	-	Néant	6	4	2	-	-	-	Néant
Total	6	2	3	1	-	-	Néant	6	4	2	-	-	-	Néant

TABLEAU 10. INDICE DE DENSITE PARASITAIRE DES FORMES ASEXUEES (SCHEMA III)

Jour	<u>P. vivax</u>	<u>P. falciparum</u>
J	6,8	3,0
J + 1	4,1	1,6
J + 2	0,5	0
J + 3	0	0
J + 4	0	0
J + 5	0	0

TABLEAU 11. EFFET SUR LES GAMETOCYTES (SCHEMA III)

Type d'infestation	Nombre de cas	Gaméto- cytes primiti- vement absents	Délai d'apparition (en heures)					Délai d'élimi- nation (en heures)					Nombre total d'échecs	
			24	48	72	96	120	Total	24	48	72	96		120
<u>P. vivax</u>	6	3	2	-	-	-	-	5	1	2	1	-	-	1
<u>P. falciparum</u>	6	3	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	3

1. P. vivax

Les six malades ont été apyrétiques en 48 heures et les parasites asexués ont disparu en 72 heures (tableau 9). L'indice de densité parasitaire des formes asexuées est tombé de 6,8 à 0 en 72 heures (tableau 10).

Dans cinq cas, on avait observé des gamétocytes initialement ou après traitement. Les gamétocytes ont disparu chez 4 cas en 72 heures, mais dans un des cas, ils persistaient pendant 120 heures au moins (tableau 11).

2. P. falciparum

Dans les six cas, l'apyrexie et la parasitémie ont disparu en 48 heures (tableau 9). L'indice de densité parasitaire des formes asexuées est passé de 3,0 (valeur initiale) à 0 en 48 heures (tableau 10). Les croissants observés initialement dans trois cas n'avaient pas disparu après 120 heures de traitement (tableau 11).

Grâce à ce schéma mixte, dans les douze cas la disparition des formes asexuées et la chute de la fièvre se sont produites en 48-72 heures. La disparition des gamétocytes de P. vivax a été meilleure qu'avec les schémas I et II. Les gamétocytes de P. falciparum ont toutefois persisté pendant toute la période d'observation.

Les tableaux 12 à 14 rassemblent les résultats du traitement par le schéma IV.

TABLEAU 12. EFFET SUR L'ELIMINATION DES FORMES PARASITAIRES ASEUEES  
D'UNE DOSE UNIQUE DE 50 mg DE DDS ASSOCIEE A 12,5 mg DE PYRIMETHAMINE

Groupe d'âge	Délai d'élimination de l'infestation à <u>P. vivax</u> (en heures)			Délai d'élimination de l'infestation à <u>P. falciparum</u> (en heures)			Délai d'élimination de l'infestation mixte à <u>P. vivax</u> et <u>P. falciparum</u> (en heures)					
	Nombre de cas	24	48	72	Echecs	Nombre de cas	24	48	72	Echecs	Nombre de cas	
A Adultes	1	1			Néant	3	1	1	1	Néant	1	Elimination des formes asexuées de <u>P. v.</u> en 72 h. Elimination des formes asexuées de <u>P. f.</u> en 72 h.
B (9-14 ans)	4	1	1	2	Néant	2	-	2		Néant		
C (5-8 ans)	2	2			Néant							
D (1-4 ans)	1	-	1		Néant						1	Elimination des formes asexuées de <u>P. v.</u> en 72 h. et des formes asexuées de <u>P. f.</u> en 48 h.
E (nourrissons)	2	-	2		Néant							
Total	10	4	4	2	Néant	5	1	3	1	Néant	2	

TABLEAU 13. INDICE DE DENSITE PARASITAIRE DES FORMES ASEXUEES (SCHEMA IV)

Jour	<u>P. vivax</u>	<u>P. falciparum</u>	<u>P. vivax + P. falciparum</u>
J	7,4	7,6	9,0
J + 1	3,9	5,0	9,0
J + 2	1,3	1,0	8,0
J + 3	0	0	0
J + 4	0	0	0
J + 5	0	0	0

TABLEAU 14. EFFET SUR LES GAMETOCYTES (SCHEMA IV)

Type d'infestation	Nombre de cas	Gaméto-cytes primitivement absents	Délai d'apparition après l'administration du médicament (en heures)					Délai d'élimination après l'administration du médicament (en heures)					Nombre total d'échecs	
			24	48	72	96	120	Total	24	48	72	96		120
<u>P. vivax</u>	10	2	1	-	-			9	3	2	1		1	2
<u>P. falciparum</u>	5	4	2	1				4	1		1			2
Mixte <u>P. v.</u> + <u>P. f.</u>	2	2	1/1 1/0	1/1				2	-	-	-	-	0/1	2

1. P. vivax

Dans les 10 cas la fièvre a disparu en 48 heures et les formes parasitaires asexuées en 72 heures. L'indice de densité parasitaire des formes asexuées est tombé de 7,4 (valeur initiale) à zéro en 72 heures (tableaux 12 et 13). Des gamétocytes ont été décelés dans 9 cas sur 10 et dans 2 cas seulement ils ont persisté pendant 120 heures au moins après le début du traitement (tableau 14).

2. P. falciparum

Les 5 cas ont été rendu apyrétiques et déparasités en 72 heures. L'indice de densité parasitaire des formes asexuées est passé de 7,6 (valeur initiale) à zéro en 72 heures (tableaux 12 et 13). Des croissants ont été décelés dans 4 cas et dans 2 cas ils ont persisté pendant 120 heures au moins après le début du traitement (tableau 14).

3. Infestation mixte

Deux cas à infestation mixte ont été débarassés en 48-72 heures à la fois de la fièvre et des formes parasitaires asexuées des deux espèces. L'indice de densité parasitaire des formes asexuées est tombé de 9,0 (valeur initiale) à zéro en 72 heures après le début du traitement (tableaux 12 et 13). Il y avait encore des gamétocytes 120 heures après le début du traitement dans les deux cas; dans un cas il s'agissait de gamétocytes des deux espèces et dans l'autre de croissants seulement (tableau 14).

Les cas traités par ce schéma représentaient tous les groupes d'âge : nourrissons faiblement immuns et adultes semi-immuns. Les dix-sept cas ont été rendu apyrétiques en 72 heures, indépendamment du type d'infestation. De même, les parasites asexués des deux espèces ont été éliminés dans les 17 cas en 72 heures.

Les gamétocytes de P. vivax ont été éliminés dans 8 cas sur 11 où ces formes étaient présentes. Le traitement a semblé inefficace contre les croissants.

Les tableaux 15, 16 et 17 rassemblent les résultats du traitement par le schéma V.

TABLEAU 15. EFFET SUR L'ELIMINATION DES FORMES PARASITAIRES ASEUEES  
D'UNE DOSE UNIQUE DE 25 mg DE DDS ASSOCIEE A 12,5 mg DE PYRIMETHAMINE  
(SCHEMA V)

Groupe d'âge	Délai d'élimination de l'infestation à P. vivax (en heures)			Délai d'élimination de l'infestation à P. falciparum (en heures)			Délai d'élimination de l'infestation mixte à P. vivax et P. falciparum (en heures)		
	Nombre de cas	24	48	72	96	120	Echecs	Nombre de cas	Nombre de cas
A (Adultes)	1				1				
B (9-14 ans)	1							1*	
C (5-8 ans)	1					1			1
D (1-4 ans)	1								
Total	4				2	2		1	1

\* Ce cas a été observé pendant 72 h. au bout desquelles la fièvre n'avait pas diminué et l'indice parasitaire était toujours élevé; le malade a été soumis alors à un traitement par la chloroquine.

TABLEAU 16. INDICE DE DENSITE PARASITAIRE DES FORMES ASEXUEES  
(SCHEMA V)

	<u>P. vivax</u>	<u>P. falciparum</u>	<u>P. vivax + P. falciparum</u>
Jour J	6,7	9,0	7,0
Jour J + 1	6,0	8,0	5,0
Jour J + 2	4,7	8,0	5,0
Jour J + 3	5,0	0,8	5,0
Jour J + 4	2,0	pas d'observation	0
Jour J + 5	2,5	pas d'observation	0

TABLEAU 17. EFFET SUR LES GAMETOCYTES  
(SCHEMA V)

Type d'infestation	Nombre de cas	Gaméto-cytes primitivement absents	Délai d'apparition après l'administration du médicament (en heures)						Délai d'élimination après l'administration du médicament (en heures)					Nombre total d'échecs	
			24	48	72	96	120	Total	24	48	72	96	120		
<u>P. vivax</u>	4	3		1	1		1	4							4
<u>P. falciparum</u>	1	1		-	-		-	Néant							
Mixte <u>P.v.+P.f.</u>	1	1	1/0					1							1

1. P. vivax

La fièvre a disparu dans les 4 cas en 72 heures. Dans 2 cas, les parasites n'ont disparu qu'au jour J + 5; ils ont persisté dans les 2 autres cas pendant toute la période d'observation (tableau 15).

L'indice de densité parasitaire des formes asexuées est tombé de 6,7 au jour J à 2,0 au jour J + 4 mais est remonté à 2,5 au jour J + 5 (tableau 16). Les gamétocytes observés dans 4 cas ont persisté pendant toute la période d'observation (tableau 17).

2. P. falciparum

Seul un cas (âge : 10 ans) a été traité par ce schéma. La fièvre est restée élevée et les formes parasitaires asexuées ont persisté 72 heures après le début du traitement nécessitant le recours à la chloroquine. L'indice de densité parasitaire des formes asexuées est tombé pendant la période d'observation de 9,0 au jour J à 0,8 au jour J + 3 (tableaux 15 et 16). Aucun gamétocyte n'a été décelé.

3. Infestation mixte

Un cas d'infestation mixte traité par ce schéma a été rendu apyrétique en 48 heures et débarrassé des parasites des deux espèces en 72-96 heures. L'indice de densité parasitaire des formes asexuées est passé de 7,0 (jour J) à zéro en 96 heures. Les gamétocytes de P. vivax ont persisté pendant toute la période d'observation (tableaux 15 à 17).

Le schéma V a été appliqué en tout à 6 cas. Dans 3 cas, il est resté sans effet sur la parasitémie (P. vivax ou P. falciparum). Dans un cas, la fièvre a persisté en dépit du traitement et il a fallu recourir à un autre médicament. La période nécessaire à l'élimination des formes asexuées de P. vivax a été longue (120 heures). Ce schéma paraît avoir été inefficace sur les gamétocytes de P. vivax.

Discussion

Une dose unique de 250 ou 200 mg de DDS a toujours été efficace contre les infestations à P. falciparum mais n'est pas parvenue à éliminer les formes parasitaires asexuées dans 6 des 17 infestations à P. vivax (tableaux 3 et 6).

Une dose de 25 mg de pyriméthamine administrée deux jours de suite n'a pas réussi à éliminer les formes asexuées dans deux cas sur 31 de paludisme à falciparum (Jaswant Singh et al., 1952). Srivastava et al. (1953) ont montré qu'une dose unique de 25 mg de pyriméthamine n'avait pas suffi pour éliminer les parasites dans un cas sur 13. Ainsi la dose unique de 25 mg de pyriméthamine n'est pas entièrement efficace.

Dans la présente série d'essais nous avons administré une dose de 12,5 mg de pyriméthamine associée à trois doses différentes de DDS : 100, 50 et 25 mg. Les échecs de cette administration à l'égard des infestations par des formes asexuées de P. vivax et de P. falciparum (calculés à partir des tableaux 9, 12 et 15) ont été les suivants :

Pyriméthamine	Diamino diphényl sulfone		
	100 mg	50 mg	25 mg
12,5 mg			
<u>P. vivax</u>	0/6	0/12	2/5
<u>P. falciparum</u>	0/6	0/7	0/2
Infestations doubles	0/12	0/17	2/6

(Numérateur = échecs; dénominateur = nombre d'infestations traitées)

L'association de 12,5 mg de pyriméthamine avec 100 ou 50 mg de DDS a été absolument efficace dans 29 cas de paludisme à vivax et à falciparum. En d'autres termes, la dose nécessaire pour éliminer totalement les formes asexuées a été moindre avec chacune des deux substances en association qu'avec chaque substance séparément.

Cet effet a été confirmé par la décroissance des indices de densité parasitaire enregistrés 5 jours de suite comme suit :

Schéma	Doses et médicaments (dose adulte)	J	J + 1	J + 2	J + 3	J + 4	J + 5
I	250 mg DDS	5,4	4,2	1,7	1,5	1,8	
II	200 mg DDS	7,3	3,5	1,5	1,4	1,0	1,0
III	100 mg DDS + 12,5 mg pyriméthamine	6,8	4,1	0,5	0,0	0,0	0,0
IV	50 mg DDS + 12,5 mg pyriméthamine	7,4	3,9	1,3	0,0	0,0	0,0
V	25 mg DDS + 12,5 mg pyriméthamine	6,7	6,0	4,7	5,0	2,0	2,5

Les doses uniques relativement faibles de DDS (250 et 200 mg) ont été délibérément choisies pour préciser la dose minimum efficace. Le schéma I (250 mg de DDS pour adulte) s'est révélé efficace contre les infestations à P. falciparum : les formes asexuées et la fièvre ont disparu dans tous les cas en 72 heures. Une dose unique de 200 mg de DDS administrée à des enfants dans le Nigéria septentrional a éliminé les formes asexuées de falciparum en 96 heures (Archibald & Ross, 1960). Dans la présente série, à âge égal, les doses administrées étaient presque deux fois plus faibles que celles administrées dans le Nigéria septentrional. La plus grande rapidité d'action du médicament dans notre série est également digne d'intérêt. Il est à observer cependant que chez un enfant âgé de trois ans atteint d'une infestation mixte, les formes asexuées de P. falciparum ont été éliminées en 24 heures; mais le même schéma a été insuffisant pour éliminer les formes asexuées dans 3 cas sur 8 d'infestation à vivax (y compris l'infestation mixte). La souche de P. falciparum a semblé plus sensible au DDS que celle de P. vivax. Une sensibilité également plus grande au DDS a été observée chez une souche très virulente de P. knowlesi (souche de Nuri), la dose minimum efficace (DME) ne dépassant pas 0,25 mg/kg alors qu'elle était de 0,5 mg/kg

pour P. cynomolgi (Ramakrishnan, Basu et al., 1961). L'échec total de ce schéma a été observé dans 3 cas sur les 12 traités et, de ce fait, 250 mg de DDS en dose unique ont été considérés comme insuffisants pour un traitement-type.

Le schéma II (200 mg de DDS pour un adulte) s'est également révélé efficace contre P. falciparum (fièvre et parasitémie); les 5 cas (infestation mixte comprise) ont été débarrassés de la fièvre et des formes parasitaires asexuées en 48-72 heures. Mais dans 3 cas sur 9 d'infestation à vivax (y compris l'infestation mixte) les formes asexuées n'ont pas pu être éliminées. Ainsi, le schéma ayant totalement échoué, indépendamment du type d'infestation, dans 3 cas sur 12, il n'a pas été trouvé applicable comme traitement-type.

Le schéma III (100 mg de DDS associés à 12,5 mg de pyriméthamine pour un adulte) s'est montré efficace à la fois pour éliminer les formes asexuées des deux espèces et pour faire tomber la fièvre. L'apyrexie s'est installée, pour les deux formes d'infestation, en 48 heures. L'élimination des formes asexuées de P. falciparum et de P. vivax a été obtenue en 48 et 72 heures respectivement. L'élimination des gamétocytes de P. vivax s'est également faite plus rapidement qu'avec le DDS seul, vraisemblablement par suite de l'action de la pyriméthamine sur les pré-gamétocytes. Aucun effet secondaire n'a été observé chez les sujets traités.

L'association de 100 mg de DDS et de 12,5 mg de pyriméthamine est également apparue supérieure à celle du schéma IV (50 et 12,5 mg respectivement) car l'indice de densité parasitaire a diminué plus fortement. A en juger d'après la rapidité de son action, le schéma III a pu être comparé à l'administration d'une dose unique d'une substance appartenant au groupe des amino-4 quinooléines, équivalente à 600 mg de chloroquine base (Srivastava, 1953; Jaswant Singh, Ray & Misra, 1953). L'action notoirement retardée de la pyriméthamine seule (Srivastava, 1953, Chaudhuri, 1953) a été sensiblement améliorée par cette association. Le coût d'un tel traitement serait de quatre fois inférieur à celui de l'administration d'une dose unique de chloroquine.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Chloroquine base 600 mg	- Rs. 0,144	(US \$0,67)
Pyriméthamine 25 mg	- Rs. 0,035	(US \$0,15)
DDS 100 mg	- Rs. 0,020	(US \$0,09)

Une association de DDS et de pyriméthamine à doses plus faibles (schéma IV : 50 et 12,5 mg respectivement) s'est également révélée efficace et d'action rapide contre les deux types d'infestation, indépendamment du facteur immunitaire. Tous les cas ont été rendus afebriles dans les 72 heures. La décroissance de l'indice de densité parasitaire a été légèrement inférieure à celle obtenue par le schéma III. Une association de doses encore plus faibles des deux substances (schéma V) a été trouvée inadéquate car le nombre d'échecs a été fréquent.

La potentialisation de l'activité de la pyriméthamine par le DDS a été conforme aux prévisions théoriques. Ramakrishnan, Basu et al., (1961) ont montré que la souche de P. cynomolgi résistante à la DDS comme à la sulfadiazine conserve sa sensibilité à la pyriméthamine ce qui indique que les deux substances agissent sur le même maillon de la chaîne métabolique. Il a été montré que la pyriméthamine est potentialisée par la sulfadiazine (Rollo 1955; Hurly 1959). Des résultats tout aussi satisfaisants ont été obtenus par l'association de DDS et de pyriméthamine contre le paludisme chez l'homme au cours des présents essais.

Individuellement, la DDS et la pyriméthamine pourraient favoriser la sélection de souches résistantes. Mais l'absence de résistance croisée à ces deux substances montre qu'elles agissent en des points différents des processus métaboliques des parasites (Ramakrishnan, Basu et al., 1961). C'est pourquoi leur association est moins susceptible de favoriser la constitution d'une résistance. Individuellement, les deux substances sont excrétées lentement. Il reste à déterminer expérimentalement si leur association prolonge leur action.

Au cours des présentes recherches, l'activité sporontocide du mélange n'a pas été déterminée par suite de difficultés pratiques. Toutefois, si la dose de pyriméthamine conservée dans l'association retient son activité sporontocide, ce serait là un avantage supplémentaire.

#### RESUME

1. L'administration d'une dose unique de 200 à 250 mg de DDS élimine les formes asexuées du parasite et fait tomber la fièvre en 72 heures dans les cas d'infestation à P. falciparum mais elle ne parvient pas à éliminer complètement les formes asexuées dans les infestations à vivax.

2. De faibles doses de DDS en association avec une petite dose de pyriméthamine (100 et 50 mg de la première avec 12,5 mg de la seconde) ont été efficaces contre les infestations à vivax et à falciparum. La rapidité d'élimination des formes asexuées et de disparition des symptômes a été comparable à celle que permettait d'obtenir une dose unique de 600 mg de chloroquine base. Une dose inférieure de DDS dans l'association a été insuffisante.

3. La valeur d'une association de DDS et de pyriméthamine dans le traitement du paludisme chez l'homme fait l'objet d'un examen critique.

#### REMERCIEMENTS

Nous exprimons toute notre gratitude au Directeur des services médicaux et sanitaires de l'Etat de Rajasthan et à son personnel local pour les facilités mises à notre disposition. Nous remercions également de leur collaboration technique MM. S. Venkatesan et Parkash Chand, l'un technicien et l'autre assistant de laboratoire de l'Institut.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Archibald, H. M. & Ross, C. M. (1960) J. trop. Méd. Hyg., 63, 25
- Bruce-Chwatt, L. J. (1951) Trans. roy. Soc. trop. Méd. Hyg., 44, 563
- Bruce-Chwatt, L. J. (1958) Trans. roy. Soc. trop. Méd. Hyg., 52, 389
- Chaudhuri, R. N. (1953) Ind. J. Mal., 7, 329
- Hurly, M. G. D. (1959) Trans. roy. Soc. trop. Méd. Hyg., 53, 412
- Jaswant Singh, Ray, A. P., Misra, B. G. & Basu, P. C. (1952) Ind. J. Mal., 6, 441
- Jaswant Singh, Ray, A. P. & Misra, B. G. (1953) Ind. J. Mal., 7, 19
- Ramakrishnan, S. P., Basu, P. C., Harwant Singh & Naunihal Singh (1961) Document ronéoté WHO/Mal/316
- Rollo, I. M. (1955) Brit. J. Pharmacol., 10, 208
- Srivastava, J. R. (1953) Ind. J. Mal., 7, 347
- Srivastava, R. S., Chakrabarti, A. K. & Mukherjee, S. K. (1953) Ind. J. Mal., 7, 5

Le but des documents de la série WHO/Mal est le suivant :

- a) Mettre le personnel de l'OMS, les instituts nationaux, les chercheurs et les travailleurs de la santé publique au courant de l'évolution des recherches sur le paludisme et des progrès de l'éradication du paludisme au moyen d'exposés succincts relatifs à quelques problèmes en cause.
- b) Distribuer, aux catégories de lecteurs indiquées ci-dessus, les rapports d'opérations et autres communications qui présentent un intérêt particulier, mais qui ne sont pas normalement imprimés dans les publications de l'OMS.
- c) Communiquer aux intéressés différents articles qui sont destinés à la publication mais qui, en raison de leur actualité, méritent d'être rapidement connus.

La parution d'un article dans cette série ne constitue donc pas une publication officielle et un tel article peut donc, avec l'accord de l'auteur et de l'OMS, être publié dans un périodique de l'OMS ou ailleurs.

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs. La mention des manufactures et des produits commerciaux n'implique pas que ces maisons ou leurs produits soient recommandés ou approuvés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres.