

a 62 441



WHO/Ma1/356
18 septembre 1962

ORIGINAL : FRANCAIS

ETUDE COMPARATIVE DE LA CIRCULATION DANS LE SANG ET DE L'ELIMINATION
URINAIRE DE LA CHLOROQUINE, ADMINISTREE SOIT SOUS FORME DE BASE,
SOIT SOUS FORME DE SULFATE

par

Jean Schneider, André Nenna et Mme J. Couture
(Paris)

Un des principaux obstacles de la méthode "Pinotti" (incorporation de la chloroquine au sel de cuisine) est le "leaching effect"; cet accident est dû à une sorte de "lessivage" du sel chloroquine utilisé, par l'humidité ambiante, lessivage qui aboutit à la perte en concentration utile d'une partie du sel de cuisine additionné de médicament.

En vue de remédier à cet inconvénient, diverses solutions ont été adoptées, qui font appel à des méthodes physiques de protection : emballages étanches, enrobage du médicament dans une substance protectrice, etc.

Lors de la réunion du Groupe technique sur la Chimiothérapie du Paludisme, qui s'est tenue à l'OMS, à Genève, en novembre 1960, nous avons envisagé la possibilité de faire appel à une forme insoluble de chloroquine et proposé d'utiliser la base qui, elle, étant insoluble dans l'eau, devait, a priori, ne pas être sensible au "leaching effect".

Avant d'entreprendre des essais de conservation prolongée en milieu tropical humide d'un sel de cuisine additionné de chloroquine base (essais actuellement en cours), il nous a paru indispensable de nous assurer de l'efficacité thérapeutique du produit et, pour ce faire, nous avons pensé que la meilleure façon de juger de cette efficacité était de rechercher si la chloroquine, administrée sous forme de base, permettait d'obtenir, à doses égales, des concentrations sanguines comparables à celles obtenues après l'administration d'un sel soluble.

Dans le présent travail, nous avons comparé la concentration sanguine et l'élimination urinaire obtenues après l'administration d'une dose unique de 600 mg (dose exprimée en base), soit de sulfate de chloroquine, soit de chloroquine base et, pour cela, nous avons utilisé des comprimés contenant, les uns du sulfate de chloroquine, les autres de la base.

Nos études ont été menées à Paris; elles ont porté sur 10 individus adultes, dont 5 ont reçu de la base (600 mg en une prise) et 5 du sulfate (600 mg dose exprimée en base, en une prise).

(Cet essai nous a permis de constater que, malgré son insolubilité, la chloroquine base gardait une amertume exactement comparable à celle du sulfate.)

Le dosage de la chloroquine a été fait selon la méthode de Dubost et Allinne (1939) dont le principe est le suivant. Après extraction étherée de la base on reforme le sulfate de chloroquine par agitation de l'éther avec de l'acide sulfurique dilué à 1 % en volume. La solution acide est additionnée de réactif de Tanret et on effectue un dosage néphélométrique par comparaison avec une gamme de solutions étalons de chloroquine dans de l'acide sulfurique allant de 1 mcg à 10 mcg.

Dans les tableaux ci-après, nous rapportons le détail des chiffres obtenus pour chacun des individus traités; leur lecture permet de constater que les concentrations en chloroquine dans le sang sont tout à fait comparables dans les deux cas : nous avons trouvé des concentrations supérieures ou égales à 0 mg 15 par litre jusqu'au sixième ou jusqu'au neuvième jour après la prise de sulfate et jusqu'au neuvième jour après la prise de la base.

L'élimination urinaire a été exactement comparable. Si l'on examine les chiffres au quinzième jour après la prise du médicament, on constate les résultats suivants : pour la chloroquine base : élimination moyenne de 23 % (médiane 20,5 %); pour le sulfate : élimination moyenne de 20,5 % (médiane 19 %).

Compte tenu des variations individuelles, on peut conclure qu'il n'y a pas de différence appréciable entre les deux formes.

Des essais comparables à ceux que nous rapportons ici ont été faits, sur notre demande, à Bobo-Dioulasso, par le Pharmacien-Capitaine Bentz : les résultats obtenus chez les Africains, qui portent sur un plus petit nombre d'individus (deux pour la chloroquine base et deux pour la chloroquine sulfate) sont identiques à ceux obtenus à Paris.

Il y a quelques années, Fuhrmann & Koenig (1955) ont rapporté que l'absorption de la chloroquine, administrée sous forme de base libre, était inférieure à celle du sulfate ou du diphosphate. Ces auteurs ont trouvé que 10 jours après une dose unique de 300 mg de chloroquine base, administrée soit sous forme de base, soit sous forme de différents sels, le pourcentage cumulatif de chloroquine éliminée dans l'urine s'élevait à 14,5 % pour la base, et à 18,8 % et 16,9 % pour le diphosphate et le sulfate respectivement.

Nous n'avons pas pu confirmer les résultats de Fuhrmann & Koenig, et bien qu'il ne nous soit pas possible de donner une explication de cette divergence, il nous a néanmoins paru utile de la signaler.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Dubost & Allinne (1939) Bull. Sciences pharmacol., 46, 367
2. Fuhrmann, G. & Koenig, K. (1955) Zeitsch. Tropenmed. & Parasit., 6, 431

TABLEAU No 1. CONCENTRATIONS SANGUINES DE CHLOROQUINE (MG/L DE SANG TOTAL)
APRES ADMINISTRATION D'UNE DOSE UNIQUE DE 600 MG DE CHLOROQUINE
SOIT SOUS FORME DE BASE, SOIT SOUS FORME DE SULFATE

Heures ou jours après la prise du médicament	600 mg de chloroquine base sous forme de <u>base</u>					600 mg de chloroquine base sous forme de <u>sulfate</u>				
	Sujets					Sujets				
	1 (Ntt.)	2 (Pak.)	3 (Ale.)	4 (Ehr.)	5 (Dem.)	6 (Pet.)	7 (Lef.)	8 (Bal.)	9 (Sch.)	10 (Saï.)
1 heure	1,60	2,5	1,33	0,15	1,0	2,25	0,75	0,75		
3 heures	1,25	2,25	1,0	1,25	1,0	1,50	0,50	0,75		
4 "									1,2	0,50
5-6 "	1,25	2,0		0,75	1,0	1,25	0,33	0,75		
24 "	0,65	0,75				0,65	0,17		0,75	0,82
2 jours	0,33	0,42	0,50	0,42	0,33	0,50	0,25	0,25	0,67	0,50
3 "		0,42					0,25		0,58	0,41
4 "	0,33				0,15	0,33		0,15	0,50	0,41
5 "			0,25	0,25						
6 "	0,33					0,15				
7 "	(malade sortant)	0,25	0,25	0,17	0,33		0,15	0,15	0,33	0,33
8 "						<0,15				
9 "		0,25	0,15	0,15	0,25		0,15	<0,15	0,25	0,15
10 "										
11 "				<0,15				0	0,15	0,15
12 "										
13 "										
14 "			<0,15	<0,15	Traces			0		
15 "		<0,15					<0,15			
16 "								0		
17 "										
18 "										
19 "							Traces			

TABLEAU No 2. ELIMINATION URINAIRE DE LA CHLOROQUINE (MG PAR 24 H)
APRES ADMINISTRATION D'UNE DOSE UNIQUE DE 600 MG DE CHLOROQUINE
SOIT SOUS FORME DE BASE, SOIT SOUS FORME DE SULFATE

Heures ou jours après la prise du médicament	600 mg de chloroquine base sous forme de base					600 mg de chloroquine base sous forme de sulfate				
	Sujets					Sujets				
	1 (Ntt.)	2 (Pak.)	3 (Ale.)	4 (Ehr.)	5 (Dem.)	6 (Pet.)	7 (Lef.)	8 (Bal.)	9 (Sch.)	10 (Saï.)
24 heures	69	55	37,5	27,0	17,5	40,0	14,0	22,0	42,0	83,0
2 jours	33	30	16,0	22,5	7,5	15,0	8,5	15,0	14,5	41,0
3 "	26	18,7	9,1	12,0	14,5	11,25	9,0	6,2	7,5	20,4
4 "	12,5	15	6,25	7,5	22,5	7,5	3,8	4,4	11,3	16,8
5 "	12,5	17,5	4,15	9,0	12,5	8,8	7,0	6,5	7,5	20,0
6 "	11,6	7,5	8,8	8,8	8,7	10,0	5,4	6,0	3,6	11,0
7 "	11,6	9,4	2,5	4,8	8,3	6,7	3,6	3,3	3,6	7,0
8 "	(malade sortant)	6,3	5,6	7,8	4,5	5,0	5,4	2,75	3,6	5,5
9 "		9,0	9,2	6,0	4,15	5,3	1,0	2,5	4,0	7,5
10 "		5,0	3,35	4,8	4,0	5,3	4,9	3,2	2,5	4,8
11 "		3,5	2,7	4,6	4,95	5,0	7,5	2,9	3,1	5,2
12 "		4,1	0,9	1,1	3,8	4,0	3,0	2,7	3,7	
13 "		3,75	3,2	2,3	4,3	6,7	3,75	2,8	3,0	0,75
14 "		3,35	2,35	4,4	4,1	4,1	2,0	2,4	2,0	2,5
15 "		3,35	3,1		3,8	3,5	1,6	3,5	3,0	4,5
16 "		3,35	4,0	3,25	4,0	5,8	1,85	1,4		3,5
17 "		2,0	1,65	2,9	3,15	7,0	5,0	1,75		4,0
18 "		1,8	3,15	3,35	2,35	3,0	2,0	2,25		2,75
19 "		1,35	3,3	3,05	3,3	2,5	3,5			
20 "		2,15	2,75		2,2		2,0			
21 "					2,3					
22 "			2,45		2,0					
23 "			2,15		2,4					
24 "			2,0		5,6					
25 "			2,0							

TABLEAU No 3. POURCENTAGE CUMULATIF DE CHLOROQUINE ELIMINEE DANS L'URINE
APRES ADMINISTRATION D'UNE DOSE UNIQUE DE 600 MG DE CHLOROQUINE
BASE, SOIT SOUS FORME DE BASE, SOIT SOUS FORME DE SULFATE

Heures ou jours après la prise du médicament	600 mg de chloroquine base sous forme de base					600 mg de chloroquine base sous forme de sulfate				
	Sujets					Sujets				
	1 (Ntt.)	2 (Pak.)	3 (Ale.)	4 (Ehr.)	5 (Dem.)	6 (Pet.)	7 (Lef.)	8 (Bal.)	9 (Sch.)	10 (Saï.)
24 heures	11,5 %	9,1 %	6,2 %	4,5 %	2,9 %	6,6 %	2,3 %	3,6 %	7,0 %	13,8 %
2 jours	17,0	14,0	8,9	8,2	4,0	9,1	3,75	6,0	9,4	20,6
3 "	21,3	17,2	10,4	10,2	6,5	11,0	5,2	7,2	10,6	24,0
4 "	23,4	19,7	11,4	11,5	10,0	12,25	5,8	7,9	12,5	26,8
5 "	25,5	22,7	12,1	13,0	12,4	13,75	7,0	9,0	13,7	30,2
6 "	27,4	23,9	13,6	14,4	13,8	15,4	7,9	10,0	14,4	32,0
7 "	29,3	25,5	14,0	15,2	15,2	16,5	8,5	10,5	15,0	33,2
8 "	(Malade sortant)	26,5	14,9	16,5	16,0	17,3	9,4	11,0	15,6	34,1
9 "		28,0	16,5	17,5	16,6	18,2	9,6	11,4	16,2	35,3
10 "		28,9	17,0	18,3	17,3	19,1	10,4	11,9	16,6	36,1
11 "		29,4	17,5	19,1	18,1	19,9	11,6	12,4	17,2	37,0
12 "		30,0	17,6	19,3	18,8	20,6	12,1	12,9	17,8	
13 "		30,79	18,2	19,5	19,5	21,7	12,8	13,3	18,3	37,1
14 "		31,3	18,6	20,2	20,2	22,4	13,1	13,7	18,6	37,6
15 "		31,9	19,1		20,8	23,0	13,4	14,3	19,1	38,3
16 "		32,4	19,7	20,7	21,5	23,9	13,7	14,5		38,9
17 "		32,8	20,0	21,2	22,0	25,1	14,5	14,8		39,5
18 "		33,1	20,5	21,7	22,4	25,6	14,8	15,0		40,0
19 "		33,3	21,1	22,2	22,9	26,0	15,4			
20 "		33,6	21,5		23,3		15,8			
21 "					23,7					
22 "			22,0		24,6					
23 "			22,3		24,4					
24 "			22,6		25,4					
25 "			23,0							

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.