

a 63332



WHO/Ma1/388  
19 avril 1963

ORIGINAL : ANGLAIS

ESSAIS THERAPEUTIQUES AU SILICATE DE CHLOROQUINE  
AU TANGANYIKA

par .

D. F. Clyde, F. M. Mzoo et S. Mluba  
Service du Paludisme, Ministère de la Santé, Tanganyika

Clyde, Mzoo et Mluba ont présenté en 1963 un rapport sur les essais thérapeutiques de deux sels insipides de la chloroquine : le naphtoate et le tannate. On s'est intéressé depuis aux propriétés d'un silicate de chloroquine qui présente une stabilité remarquable à la chaleur.<sup>1</sup> Les fabricants ont observé, au cours d'essais sur l'homme, que cette préparation insipide était excrétée (et par conséquent absorbée) au même degré que le diphosphate de chloroquine.

Le présent rapport rend compte d'essais thérapeutiques du silicate de chloroquine pratiqués sur des enfants semi-immuns vivant près de Morogoro, au Tanganyika. Ces essais ont été de deux sortes : 1) détermination de la plus petite dose unique susceptible de faire disparaître les parasites asexués du sang et 2) traitement des enfants par de petites doses quotidiennes correspondant aux quantités qu'ils pourraient absorber sous forme de sel médicamenté.

METHODE

Les sujets étaient des enfants bantous semi-immuns de 6 à 12 ans, tous porteurs de diverses espèces de parasites du paludisme, le même enfant présentant parfois plusieurs infections associées. La plupart des sujets pouvaient être considérés comme des porteurs asymptomatiques et les infections dont ils étaient atteints ne donnaient généralement lieu

<sup>1</sup> Les auteurs remercient le Professeur R. Gönnert des laboratoires Bayer, à Elberfeld, qui leur a fourni le silicate de chloroquine (Resochin "S") utilisé pour cet essai.

qu'à une densité parasitaire faible, mais il y avait parmi eux quelques cas fébriles imputables à une densité élevée de Plasmodium falciparum.

On n'a toutefois tenu aucun compte de ces différences de densité, car il a été montré antérieurement que la plus petite quantité de chloroquine capable d'éliminer les trophozoïtes de P. falciparum chez des porteurs sans symptômes, agit avec la même efficacité sur les cas cliniques (Clyde, 1961).

Le silicate et le diphosphate de chloroquine ont été administrés sous forme de comprimés contenant chacun 0,0375 g de chloroquine base. Le silicate est à peu près insipide, bien qu'il laisse dans la bouche un léger arrière-goût amer. On a fait avaler les comprimés avec un peu d'eau à chaque enfant sous surveillance directe et l'on s'est assuré qu'ils ne les avaient pas conservés dans la bouche. Ensuite, tous les enfants sont restés assis devant l'enquêteur pendant une demi-heure (on a constaté qu'il s'agissait là d'une précaution utile pour éviter les vomissements), puis ils ont repris leur activité normale dans la salle de classe et sur le terrain de jeux.

## TOXICITE

Le silicate de chloroquine n'a provoqué ni vomissements, ni nausées et l'on n'a observé ou signalé aucun effet secondaire toxique. Par contre, lorsqu'on utilise le diphosphate de chloroquine à doses élevées, il arrive que des symptômes de ce genre apparaissent.

## RESULTATS

### 1. Essais avec une dose unique

Cent vingt enfants porteurs de trophozoïtes de quatre espèces de parasites du paludisme humain ont reçu chacun une dose unique de silicate de chloroquine, puis ont été soumis à des examens de sang réguliers pendant les sept jours qui ont suivi ce traitement. Les résultats obtenus ont indiqué : a) la proportion d'infections par parasites asexués éliminés en sept jours en fonction de l'importance de la dose unique administrée, et b) la rapidité de l'élimination, c'est-à-dire le nombre d'heures s'écoulant avant la disparition des parasites. Ces résultats ont été comparés avec ceux donnés par le diphosphate de chloroquine.

a) Le tableau 1 montre la proportion d'infections éliminées par diverses doses uniques de silicate de chloroquine. Les examens ont été effectués sept jours après le traitement. Parmi ces infections 91 étaient à P. falciparum seul, trois à P. malariae seul, 22 à P. falciparum associé à P. malariae et 4 à P. falciparum associé à P. vivax/ovale. Dans les cas d'infections mixtes, P. falciparum était toujours prédominant.

TABLEAU 1. EFFETS COMPARES DU SILICATE DE CHLOROQUINE ET DU DIPHOSPHATE DE CHLOROQUINE SUR LE PALUDISME

Dose de chloroquine base en grammes	Nombre de cas traités	Nombre de cas guéris	Pourcentages de guérison
Silicate			
0,075	61	61	100,0
0,1125	22	22	100,0
0,150	37	37	100,0
Diphosphate			
0,075	16	16	100,0
0,150	19	18	94,7

On constate, d'après ce tableau, que le silicate de chloroquine et le diphosphate de chloroquine donnent d'aussi bons résultats l'un que l'autre; le seul échec enregistré avec le diphosphate à dose élevée est probablement imputable à des vomissements tardifs. Sur 86 enfants impaludés ayant reçu un seul comprimé de silicate ne renfermant que 0,0375 g de base, 5 ont été guéris. L'efficacité du silicate est donc égale à celle du diphosphate à la même dose.

5) La rapidité d'élimination des parasites asexués de P. falciparum présents dans le sang périphérique a été mise en évidence par l'examen effectué toutes les douze heures sur 24 enfants ayant reçu 0,150 g de chloroquine base sous forme de silicate, que l'on a comparés à 15 enfants ayant reçu la même dose sous forme de diphosphate de chloroquine. Aucun de ces enfants n'était hospitalisé. On a relevé un temps moyen d'élimination des trophozoïtes à 38 heures pour le silicate et à 40 heures pour le diphosphate (un autre essai effectué sur un groupe plus important a donné un temps moyen d'élimination de 36 heures pour le diphosphate de chloroquine) Il n'y a donc pas d'écart important entre ces temps.

## 2. Essais avec de petites doses quotidiennes

Dans le dessein de reproduire les conditions d'absorption quotidienne de petites doses de chloroquine résultant de l'utilisation de sel médicamenté, on a administré chaque matin du silicate de chloroquine à la dose de 0,0375 g de base à 41 enfants porteurs de parasites asexués du paludisme. Cette dose leur a été donnée chaque jour pendant quatre jours et tous ont été débarrassés de parasites en sept jours. Une dose analogue donnée pendant trois, au lieu de quatre jours consécutifs a éliminé les parasites du sang chez dix enfants sur les onze soumis au traitement. Ces résultats montrent que le silicate de chloroquine administré à petites doses quotidiennes est aussi efficace que le diphosphate donné dans les mêmes conditions.

## CONCLUSIONS

Les essais pratiqués sur des porteurs humains du paludisme montrent que le silicate de chloroquine est tout aussi efficace que le diphosphate et qu'il agit dans les mêmes délais. Les deux substances, administrées à petites doses quotidiennes, produisent le même effet. Le silicate de chloroquine possède toutefois deux avantages : premièrement, il est à peu près dénué du goût amer qui rend les préparations courantes de la chloroquine difficiles à utiliser chez les enfants ou à mélanger au sel; deuxièmement, lorsqu'il est utilisé à fortes doses, il provoque moins souvent des vomissements.

RESUME

1. Le silicate de chloroquine a été essayé au Tanganyika sur des enfants semi-immuns de 6 à 12 ans porteurs des quatre espèces de parasites du paludisme.
2. Dans tous les cas, des doses uniques correspondant à 0,075 g de base ont fait disparaître les parasites asexués dans le sang aussi bien que les doses plus élevées et ce sans exercer d'effets secondaires toxiques.
3. De petites doses quotidiennes correspondant à 0,0375 g de base administrées pendant quatre jours (trois jours étant insuffisants), ont toujours éliminé les parasites asexués dans le sang.
4. A ces points de vue, de même qu'en ce qui concerne la rapidité de l'élimination des parasites, le silicate de chloroquine semble aussi efficace que le diphosphate auquel il était comparé.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Clyde, D. F. (1961) Amer. J. trop. Med. Hyg. 10, 1
- Clyde, D. F. Mzoo, F. M. & Mluba, S. (1963) Bull. Org. mond. Santé, 28, 132

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

- a) mettre le personnel de l'O.M.S., 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'O.M.S.;
- 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'O.M.S., être publié dans un périodique de l'O.M.S. 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.