

a 63634



WHO/Mal/409
21 août 1963

ORIGINAL : ANGLAIS

LA MISE AU POINT DE NOUVEAUX ANTIPALUDIQUES DE SYNTHÈSE¹

par

W. Schulemann
Institut de Pharmacologie, Université de Bonn

INTRODUCTION

Les antipaludiques dont on dispose à l'heure actuelle permettent presque toujours de soigner avec succès les cas individuels. En conséquence, l'intérêt porté à la mise au point de nouveaux antipaludiques a progressivement diminué. Les premiers succès remportés dans l'éradication de cette maladie grâce à l'utilisation d'insecticides ont également contribué à rejeter à l'arrière plan la chimiothérapie du paludisme. La stagnation qui a suivi est d'autant plus compréhensible que les recherches dans ce domaine ont toujours été particulièrement longues et coûteuses.

Néanmoins, au cours de ces dernières années, la situation s'est profondément modifiée et, aujourd'hui, il est généralement admis :

- a) que les antipaludiques dont on dispose présentement ne conviennent que peu ou point pour le traitement de masse; et
- b) qu'en matière d'éradication du paludisme, il est indispensable de recourir à la chimiothérapie pour compléter les autres méthodes de lutte employées jusqu'ici avec tant de succès (OMS, 1961a, 1961b, 1962a, 1962b, 1962c).

Nous nous bornerons à examiner dans le présent document quelques problèmes dont la solution est particulièrement urgente. Nous nous efforcerons également, à la lumière de quelques exemples, de discuter, s'il est possible, et dans

¹ Ce travail a bénéficié, en partie, d'une subvention de recherche accordée par l'Organisation mondiale de la Santé.

quelle mesure, de modifier les méthodes employées jusqu'ici pour les expériences de laboratoires, afin de les mieux adapter aux exigences pratiques, de les simplifier et de diminuer le coût des travaux à entreprendre dans le domaine de la chimiothérapie.

1. Traitement radical des infections à P. vivax et à P. malariae

Après que Sinton (Sinton & Bird, 1928; Sinton et al., 1930; Société des Nations, 1937) eut montré, par des expériences sur le terrain, l'efficacité de la pamaquine pour prévenir les rechutes de paludisme, il est apparu que dans la pratique l'administration nécessairement prolongée du médicament s'accompagnait d'effets secondaires toxiques, notamment chez les races à peau foncée; on ne pouvait donc en préconiser l'emploi dans un traitement de masse sans un constant contrôle médical. Après la pamaquine, la pentaquine et l'isopentaquine, ce fut la primaquine dont l'usage fut particulièrement recommandé aux Etats-Unis d'Amérique et le quinocide en URSS. Ces deux substances sont des dérivés de l' amino-8 quinoléine et leur composition chimique se rapproche beaucoup de celle de la pamaquine (OMS, 1961b, pages 13-15). Néanmoins, les progrès qui ont accompagné l'introduction de la primaquine ne sont pas encore suffisants, comme le montrent les nombreux rapports qui ont été consacrés à la question ainsi que la recommandation 10.3(b) parue dans le "Rapport d'une réunion technique sur la chimiothérapie du paludisme" (OMS, 1961b, page 74) et qui est ainsi libellé : "... le groupe recommande que des recherches intensives soient entreprises en vue de mettre au point un médicament anti-rechutes dépourvu d'effets secondaires et permettant d'obtenir une guérison radicale après administration d'une seule dose ou, tout au plus, après un traitement de trois jours."

Les recherches de laboratoire de cet ordre se heurtent à des difficultés particulières. Il est vrai que, dans ses travaux sur P. cynomolgi chez les singes, avec ablation ultérieure de la rate, Léon H. Schmidt (Genther et al., 1948; Schmidt et al., 1948) a mis au point une méthode qui permet de déterminer, par des tests sur les animaux, si un agent chimiothérapeutique possède des propriétés anti-rechutes;

néanmoins, pour examiner de manière systématique un grand nombre de produits nouveaux, il n'est possible de recourir à cette méthode coûteuse que dans des circonstances spéciales. La méthode mise au point par Léon H. Schmidt continue d'être extrêmement utile comme moyen de contrôle intermédiaire entre l'examen de laboratoire d'un nouveau produit et son essai clinique sur l'homme. La valeur de cette épreuve a été encore renforcée par les travaux sur les formes exoérythrocytaires du paludisme simien et humain, effectués tout d'abord par Shortt & Garnham (1948) et ultérieurement par d'autres chercheurs (pour les références bibliographiques, voir Eyles, 1960; Bray et al., 1963a; Bray, 1963b). Afin de déterminer le plus rapidement et le plus économiquement possible, en utilisant de petits animaux de laboratoire, si un produit a une action anti-rechutes, nous avons modifié comme suit les méthodes habituellement utilisées : des canaris ont été infectés par voie intramusculaire ou intraveineuse avec des sporozoïtes de P. cathemerium. Le traitement ne commence que le quatrième jour après l'inoculation.

De cette manière, le cycle exoérythrocytaire (E-E) peut se développer complètement sans être perturbé (Bray, 1957). Si l'on évalue l'efficacité dans ces conditions, on obtient des résultats fondamentalement différents de ceux qui ressortent de l'"épreuve de Roehl" (infection avec du sang parasité et début immédiat du traitement).

Dans l'"épreuve E-E" décrite ci-dessus, des substances telles que la quinine et la mépacrine sont presque sans effet. Quant à la pamaquine, elle provoque une forte atténuation de l'infection.

Grâce à cette méthode, on a constaté que des produits de la série du pyrocatechol avaient une action analogue à celle de la pamaquine, ce qui est d'autant plus surprenant que, si l'on utilise l'épreuve habituelle de Roehl, on s'aperçoit que ces produits ne sont que légèrement plus efficaces que la quinine.

On a choisi un des produits de la série du pyrocatechol, connu sous le nom de code RC12, pour en expérimenter sur le terrain l'action anti-rechutes, après que Ramakrishnan & Basu aient montré, par des épreuves aléatoires, que, chez les singes infectés par P. cynomolgi, RC12 pouvait amener une guérison sans rechutes.

(communication personnelle). Chez les singes, RC12 s'est avéré environ dix fois moins toxique que la pamaquine. Il semble que, pour les infections à P. vivax, des expériences sur le terrain soient justifiées. Néanmoins, étant donné que l'action schizontocide de RC12 est relativement faible, on ne peut essayer de traitement radical qu'en association avec la chloroquine.

On poursuit les recherches de laboratoire dans les directions indiquées ci-dessus, car d'après notre expérience, il semble probable que l'on pourra améliorer ces épreuves rapides et peu coûteuses qui servent à la recherche systématique de substances ayant un effet anti-rechutes.

2. Mise au point de nouveaux médicaments

La réunion technique de l'OMS (OMS, 1961b) a recommandé de poursuivre les travaux dans ce sens. A notre avis, il importait :

- a) de simplifier le plus possible les méthodes de recherche afin qu'elles puissent faire l'objet de comparaisons, et de les adapter autant que possible aux objectifs pratiques à atteindre;
- b) de rechercher de nouveaux groupes de produits agissant d'une manière différente de celle des produits appartenant à des groupes déjà connus.

Au cours de nos expériences, nous nous sommes immédiatement rendu compte qu'il importait de disposer d'un "inoculum" dont les propriétés soient constantes pour atteindre l'objectif indiqué sous b). En outre, en examinant de manière systématique les antipaludiques, il est nécessaire d'observer certains principes et conditions considérés comme évidents dans d'autres domaines de la chimiothérapie.

Hanson & Tatum (1952) ont montré expérimentalement que les effets de la pamaquine variaient suivant le volume de l'"inoculum". Au cours de nos travaux, nous avons constaté qu'un "inoculum" d'environ 5000 parasites par canari était particulièrement approprié. Lorsque le nombre des parasites est plus faible (approximativement 500 ou moins) ou plus élevé (50 000 parasites ou davantage par canari), il est difficile de déceler des différences dans l'activité des antipaludiques soumis à

l'expérimentation. C'est au moyen d'expériences comparatives que l'on peut déterminer le volume qui convient le mieux suivant la souche du parasite. Ces données s'appliquent à l'épreuve dite de "Roehl" (infection par sang parasité).

A titre d'exemple, il y a lieu de mentionner qu'en procédant de cette manière et en réduisant la durée du traitement à deux ou trois jours seulement, il a été possible de trouver des dérivés de l' amino-6 quinoléine, très actifs, que F. Schönhöfer avait obtenus par synthèse.

Un rapport détaillé sera fourni ultérieurement à ce sujet. Les composés de l' amino-6 quinoléine préparés jusqu'ici, et qui, chez les canaris, se sont avérés supérieurs à la chloroquine (dérivée de l' amino-4 quinoléine) s'ils sont administrés aux mêmes doses et dans les mêmes conditions, sont cependant trop toxiques chez les mammifères (notamment les rongeurs, tels que les souris et les rats) pour que l'on expérimente leur action antipaludique sur l'homme. Ces travaux seront poursuivis, d'autant plus qu'au cours des expériences préliminaires les nouveaux produits se sont avérés également très efficaces dans le traitement des infections à P. cynomolgi chez les singes, ainsi que l'ont montré les recherches effectuées en collaboration avec S. P. Ramakrishnan et P. C. Basu à Delhi (sous presse).

En laboratoire, on peut étudier les conditions pratiques de manière plus précise en procédant aussi à l'épreuve "thérapeutique" déjà utilisée par Roehl (1926). Postérieurement à l'infection avec un sang parasité, le traitement ne commence qu'après le développement complet de l'infection dans le sang.

3. Problèmes posés par les recherches sur la toxicité

A l'époque des premières recherches sur les antipaludiques de synthèse (Roehl, 1926), on avait l'habitude, pour les évaluations comparatives, de déterminer chez le canari l'"indice chimiothérapique" (rapport entre la dose maximale tolérée d'un médicament et la dose minimale active).

Marshall (1946) a expliqué pourquoi cette notion de l'"indice chimiothérapique" introduit par Ehrlich n'avait pas de signification pratique lorsqu'il s'agissait d'évaluer l'action des antipaludiques. En conséquence, Marshall a déterminé l'activité antipaludique chez les oiseaux en se servant de l'"équivalent quinine" pour comparer l'efficacité et étudier la toxicité de nouveaux produits chez les mammifères. Cette méthode a permis de réaliser de grands progrès dans l'évaluation comparative des nouveaux antipaludiques.

Nous avons déjà mentionné plus haut qu'il importait de déterminer par comparaison l'activité d'un "inoculum infectant" convenablement choisi et dont le degré d'activité est maintenu constant. On peut encore augmenter la rapidité et la valeur d'une évaluation comparative si, en sus des témoins non traités, on ajoute dans chaque série expérimentale, une préparation type dont on connaît l'activité.

Pour déterminer la toxicité, il est bien connu qu'il ne suffit pas d'utiliser une seule espèce de mammifères. Il est vrai qu'au début des recherches on ne peut pas éviter une certaine limitation des expériences habituelles. Néanmoins, dans le cas de produits nouveaux, il est toujours nécessaire d'individualiser les épreuves pharmacologico-toxicologiques suivant les observations faites.

A l'aide d'un exemple, on verra que cette méthode peut également donner des indications valables pour d'autres travaux chimiothérapeutiques : d'après Blanchard et Schmidt (Wiselogle, 1946), les amino-8 quinoléines produisent des effets toxiques que Findlay (1951) a classés de la manière suivante : ceux qui atteignent 1) les organes hématopoïétiques et certains éléments du sang; 2) le système nerveux central; 3) le cœur et la circulation; il conviendrait d'ajouter : ceux qui atteignent la musculature lisse de l'estomac (irritation gastro-intestinale), Schmidt (Wiselogle, 1946).

La cyanose qui se produit après administration prolongée de pamaquine à doses thérapeutiques n'est pas - comme nous l'avons constaté - provoquée par la formation de méthémoglobine (dans ces cas de cyanose, la quantité de méthémoglobine

est de l'ordre de 1 à 2 %). Il s'agit, en pareil cas, d'acrocyanose prononcée dont l'origine est circulatoire. Schmidt (Wiselogle, 1946) a déjà signalé que l'on pouvait déceler des perturbations dans l'électrocardiogramme, après administration de pamaquine. D'autres recherches ont été effectuées dans le même sens par Heimann & Shapiro (1943), Moe & Seevers (1946), Löken & Haymaker (1949); Alving et al. (1948), etc.

Nous avons procédé spécialement à des recherches de laboratoire dans cet important domaine des symptômes toxiques, en collaboration avec G. Tauberger. Nous avons pu déceler des troubles cardiaques et respiratoires chez des lapins, et plus encore chez des chats, après avoir injecté par voie intraveineuse et de façon répétée des petites doses de substances expérimentales; nous avons simultanément pris note de la pression sanguine et du pouls par la méthode de Statham et procédé à un électrocardiogramme.

Il ressort de ces expériences que les troubles de ce genre se produisent avec les dérivés de l' amino-8 quinoléine (pamaquine et primaquine) mais ne sont pas constatés avec la chloroquine ou le dérivé du pyrocatechol, RCl2.

Néanmoins, Arora & Arora (1960) ont montré, dans le cas de l'amodiaquine, que les dérivés de l' amino-4 quinoléine pouvaient également provoquer de graves troubles circulatoires. C'est ainsi que les troubles circulatoires (acrocyanose) qui sont quelquefois observés après administration des antipaludiques, se produisent non seulement avec les dérivés de l' amino-3 quinoléine, mais parfois avec les dérivés de l' amino-4 quinoléine (cf. Smith & Schmidt, 1947).

Il en résulte, à notre avis, que l'activité et les propriétés toxicologiques ne dépendent pas du noyau de quinoléine d'une part, et de la chaîne latérale de base de l'autre, c'est toujours la combinaison particulière du noyau et de la chaîne latérale qui détermine l'activité et la toxicité.

4. Prophylaxie causale et action prolongée

On croyait précédemment que tous les agents chimiothérapeutiques utilisés pour lutter contre le paludisme devaient être administrés par voie orale; néanmoins,

au cours des dernières années, l'opinion s'est répandue que l'on pouvait également pratiquer des injections dans certains cas particuliers.

Il en est particulièrement ainsi lorsque l'on veut produire une "action prolongée", qu'il s'agisse de prophylaxie causale ou de traitement radical (OMS, 1961b). Dans le premier cas, on a envisagé d'utiliser la préparation d'un "dépôt", sous la forme de sel peu soluble d'un antipaludique connu. Il semblerait que cette exigence ait été récemment réalisée par la mise au point d'un produit injectable, constitué par le pamoate d'un dérivé de la triazine. D'autres essais ont été tentés pour injecter les sels peu solubles d'autres bases ayant un effet antipaludique, mais ils semblent avoir obtenu moins de succès (OMS, 1961b).

Le problème de l'absorption et de l'excrétion présente de l'intérêt à la lumière de nos observations avec Evans (Evans, 1914a, b; Schulemann, 1912, 1915, 1917) sur la coloration vitale, mais il semble qu'il conviendrait d'étudier aussi les points suivants : les composés de petite dimension moléculaire (il est bien évident que leur composition chimique présente également de l'importance) sont plus ou moins rapidement absorbés à partir de l'intestin après avoir été administrés par voie buccale, mais ils sont ensuite excrétés à nouveau par le corps. Le rapport entre la durée de l'absorption et celle de l'excrétion est l'un des facteurs qui détermine l'intensité et la persistance de l'activité d'un médicament. Si l'on dépasse une certaine dimension moléculaire, il n'y a plus d'absorption à partir des voies intestinales, si bien que le médicament ne peut avoir aucun effet. Il en est ainsi du curare administré per os, et de la suramine. Néanmoins, si ces produits sont injectés par voie parentérale, ils ont une action qui, dans le cas d'administration de la suramine par voie intraveineuse, par exemple, peut exercer contre les trypanosomiasis l'action prolongée qui est souhaitée.

Par conséquent, indépendamment des essais mentionnés ci-dessus, qui tendent à produire un effet retard par injection intramusculaire d'un antipaludique sous forme de sel peu soluble, nous pensons qu'il est souhaitable de chercher à produire

un effet analogue à celui de la suramine en injectant par voie intraveineuse des composés dont le poids moléculaire est élevé. Du point de vue technique, il est facile de procéder à des expériences de ce genre sur le canari. Pour la première épreuve, nous avons injecté par voie intraveineuse des composés, autrement très polyvalents, de la série d'amidine (stilbamidine, pentamidine, etc.), qui se sont néanmoins révélés sans effet sur le paludisme. De même, quelques composés symétriques (comportant deux noyaux de quinoléine) que nous avons préparés sont également restés sans effet antipaludique. Nous poursuivons les expériences dans ce sens, notamment en vue de l'utilisation de molécules asymétriquement agrandies.

CONCLUSIONS

Nous avons voulu - en communiquant certains des résultats de nos expériences - ouvrir la discussion sur le point de savoir si, et comment, une poursuite plus large des travaux sur la chimiothérapie du paludisme, aussi simplement et économiquement que possible, pouvait être stimulée et intensifiée afin de permettre de trouver la solution de certains problèmes qui, notamment en ce qui concerne l'éradication du paludisme, sont devenus d'une importance fondamentale.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Alving, A. S. et al. (1948) J. clin. Invest., 27, Suppl. 34
- Arora, B. B. & Arora, H. R. K. (1960) Arch. int. Pharmacodyn., 128, 299
- Bray, R. S. (1957) Studies on the exo-erythrocytic cycle in the genus Plasmodium,
Memoir 12, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres
- Bray, R. S. et al. (1963a) Amer. J. trop. Med. Hyg., 12, 1
- Bray, R. S. (1963b) Ergebn. Mikrobiol., 36, 168
- Evans, H. M. et al. (1914a) Dtsch. med. Wschr., 30
- Evans, H. M. & Schulemann, W. (1914b) Science, 39, 443
- Eyles, D. E. (1960) Amer. J. trop. Med. Hyg., 9, 543
- Findlay, G. H. ed. (1951) Recent Advances in Chemotherapy, Londres
- Genther, C. S. et al. (1948) Fed. Proc., 7, 221
- Hanson, R. O. & Tatum, A. L. (1952) J. infect. Dis., 90, 105
- Heimann, H. L. & Shapiro, B. G. (1943) Brit. Heart J., 5, 131
- Löken, A. C. & Haymaker, W. (1949) Amer. J. trop. Med., 29, 341
- Commission du Paludisme de la Société des Nations (1937) Bull. Org. Hyg. S.D.N., 6, 395
- Marshall, F. K. jr In: Wiselogle, F. Y. ed. (1946) A survey of antimalarial drugs
1941-1945, Michigan
- Moe, G. K. & Seevers, M. H. (1946) Fed. Proc., 5, 195
- Ramakrishnan, S. P. & Basu, P. C. (1963) (Sous presse)
- Roehl, W. (1926) Arch. Schiffs- u. Tropenhyg., 30, 11
- Schmidt, L. H. et al. (1947) Fed. Proc., 6, 369
- Schmidt, L. H. et al. (1948) Fed. Proc., 7, 253
- Schulemann, W. (1912) Z. exp. Path. Ther., 11
- Schulemann, W. (1915) Z. exp. Path. Ther., 17

- Schulemann, W. (1917) Biochem. Z., 80, 1
- Shortt, H. E. & Garnham, P. C. C. (1948) Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 41, 785
- Sinton, I. A. & Bird, W. (1928) Indian J. med. Res., 16, 159
- Sinton, I. A. et al. (1930) Indian J. med. Res., 17, 725
- Smith, C. C. & Schmidt, L. H. (1947) Fed. Proc., 6, 372
- Wiselogle, F. Y. et al. (1946) A survey of antimalarial drug 1941-1945, Michigan
- Organisation mondiale de la Santé (1961a) Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 205,
43 et 52
- Organisation mondiale de la Santé (1961b) Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 226
- Organisation mondiale de la Santé (1962a) Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 243,
37 et 46
- Organisation mondiale de la Santé (1962b) WHO/Mal/374, Genève (document polycopié)
- Organisation mondiale de la Santé (1962c) WHO/Mal/376, Genève (document polycopié)

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.