

OL 63675



WHO/Mal/422  
9 décembre 1963

ORIGINAL : ANGLAIS

PALUDISME A FALCIPARUM RESISTANT A LA CHLOROQUINE  
CHEZ UNE POPULATION INDIGENE SEMI-IMMUNE DU NORD DE LA MALAISIE

par

A. A. Sandosham,<sup>1</sup> Don. E. Eyles,<sup>2</sup>  
J. H. Pull<sup>3</sup> et Ling Ding Seng<sup>4</sup>

Introduction

Les premiers cas de résistance à la chloroquine du paludisme à falciparum ont été signalés en Amérique du Sud - d'une part en Colombie (Moore & Lanier, 1961; Young & Moore, 1961), et d'autre part au Brésil par Rodrigues (1961) et Box et al. (1963).

En octobre 1962, trois membres sur les sept qui constituaient une équipe envoyée par l'Institute for Medical Research, de Kuala Lumpur, dans le district de Pailin (partie ouest du Cambodge) pour procéder à une étude sur le terrain, ont contracté le paludisme à falciparum. A titre préventif, ils prenaient tous, une fois par semaine, de la chloroquine ou du Darachlor (mélange de chloroquine et de pyriméthamine). Deux d'entre eux (Eyles et al., 1963), traités avec des doses thérapeutiques normales de chloroquine, ont fait une rechute; dans un cas où l'on a observé deux rechutes, le plasma sanguin contenait des quantités de chloroquine

<sup>1</sup> Senior Malaria and Filariasis Research Officer, Institute for Medical Research, Kuala Lumpur.

<sup>2</sup> Décédé le 4 octobre 1963; appartenait au Laboratory of Parasite Chemotherapy, United States Public Health Service Research Unit, Institute for Medical Research, Kuala Lumpur.

<sup>3</sup> Paludologue de l'OMS, Projet pilote d'éradication du paludisme, Malaisie.

<sup>4</sup> Malaria Control Officer, Government Medical Department, Kuala Lumpur.

habituellement considérées comme ayant un pouvoir thérapeutique. On a étudié la résistance à la chloroquine en inoculant la souche à des détenus des Etats-Unis d'Amérique qui s'étaient portés volontaires pour cette opération.

Harinasuta (1962) a publié les fiches cliniques de plusieurs cas signalés dans différentes parties de la Thaïlande et chez lesquels on avait observé une rechute après un traitement à la chloroquine. Young et al. (1963) qui avaient examiné un militaire retournant aux Etats-Unis d'Amérique après avoir contracté le paludisme à falciparum ont souligné, après avoir déterminé les quantités de chloroquine dans le sang et inoculé la souche à des volontaires détenus, l'existence en Thaïlande de souches de paludisme à falciparum résistantes à la chloroquine.

Vers la fin de 1962, il a été signalé qu'un grand nombre de soldats des troupes du Commonwealth contractaient le paludisme à falciparum dans le nord de la Malaisie et qu'ils accusaient des rechutes, en dépit du fait qu'ils étaient retournés dans des secteurs où l'infection ne se manifeste généralement pas à l'état endémique (Taiping, Malacca ou Kuala Lumpur) après avoir suivi un traitement complet à la chloroquine. Montgomery & Eyles (1963a & b) ont confirmé l'existence, dans le nord de la Malaisie, de souches de paludisme à falciparum résistantes à la chloroquine en traitant des malades placés en observation à l'hôpital militaire de base de Kinrara, Kuala Lumpur, et en déterminant les quantités de chloroquine dans le plasma. Les souches prélevées sur ces malades ont été inoculées à des volontaires détenus en vue de poursuivre les recherches.

Dans la première moitié de décembre 1962, une équipe composée de membres de l'Institute for Medical Research et de la Public Health Service Research Unit des Etats-Unis d'Amérique a été chargée de procéder à une enquête préliminaire (Sandosham et al., 1963) sur la situation du paludisme dans le nord de l'Etat de Perlis. Il est apparu que, dans les régions avoisinantes (Kampongs : Padang Mawar, Sena et Kok Mak) où les unités des troupes du Commonwealth avaient probablement contracté le paludisme, environ la moitié de la population indigène était impaludée - dont près de 60 % par P. falciparum. Les habitations de la région avaient été traitées à la dieldrine pendant deux ans; et l'on a découvert des oocystes et des sporozoïtes chez les A. balabacensis balabacensis capturés près des tentes occupées par les troupes. Il a été décidé de revenir ultérieurement dans le Perlis pour procéder à une étude plus détaillée.

Lors d'une réunion, convoquée le 11 février 1963 par le Directeur des Services médicaux de la Fédération de Malaisie, il a été décidé de procéder avec le Service de Santé publique des Etats-Unis et l'OMS à une étude conjointe, en vue de déterminer les effets de la chloroquine sur le paludisme à falciparum dans la population indigène à demi immune du nord de la Malaisie. Les travaux sur le terrain ont été effectués pendant les mois de mars et d'avril 1963.

#### 1. Description de la région du Perlis

De tous les Etats de la Fédération de Malaisie (figure 1) le plus petit, l'Etat de Perlis (figure 2), avec une superficie d'environ 315 milles carrés, est limitrophe au nord-ouest de la Thaïlande dont il est séparé par une chaîne accidentée de collines calcaires. Ailleurs, il est à peu près plat, avec des éminences calcaires éparses. Son sol est généralement considéré comme pauvre; un tiers seulement est cultivé, principalement en riz. Au sud-ouest, le Perlis est bordé par la mer et les populations côtières, notamment celles qui vivent à l'embouchure du fleuve Perlis, pratiquent la pêche.

Cet Etat compte un peu plus de 100 000 habitants. Près de 80 % sont de race malaise; le long de la frontière septentrionale les habitants sont apparentés aux Thaïs. Bien que vivant dans des pays différents, les frontaliers peuvent se rendre assez facilement de l'un à l'autre. Les Chinois qui constituent le reste de la population ont tendance à se concentrer dans les villes, comme ailleurs en Malaisie, et vivent principalement à Kangar, Padang Besar, Kaki Bukit, Arau et Kuala Perlis.

Le Perlis, ainsi que le nord du Kedah et Pulau Langkawi, ont un climat qui ressemble beaucoup à celui des pays de mousson situés au nord de la Malaisie; mais les pluies ne se répartissent pas à peu près uniformément sur l'ensemble de l'année comme dans la majeure partie de la Malaisie; en effet, les extrêmes varient sensiblement d'une saison à l'autre : dans le Perlis, pendant le mois le plus sec, les précipitations sont plus de six fois moins fortes que pendant le mois le plus humide. Il en résulte que la flore et la faune de cette région diffèrent de celles du reste

du pays. Les anophèles qui vivent dans les rizières et les forêts marécageuses abondent de mai à novembre et disparaissent pratiquement pendant le reste de l'année, où la transmission du paludisme prend pratiquement fin.

On a observé une recrudescence du paludisme dans le Perlis depuis 1957; le nombre total des admissions à l'hôpital public de Kangar a été le suivant : 1957 - 223; 1958 - 310; 1959 - 264; 1960 - 542; 1961 - 682; 1962 - 583. On trouvera au tableau I les résultats d'investigations sur les parasites effectuées dans les régions rurales de l'Etat de Perlis entre le 11 et le 14 décembre 1962.

## 2. Méthode de recherche

La capitale, Kangar, a servi de base pour les opérations. Après une enquête hématologique initiale, il a été décidé de limiter les recherches à quatre groupes de "kampongs" (villages disséminés) qui devaient être visités quotidiennement :

- 1) Kampong Chantek (y compris Kampong Padang Mawar, Kampong Sena et Kampong Kok Mak);
- 2) Kampong Titi Tinggi;
- 3) Kampong Ulu Pauh;
- 4) Kaki Bukit et Padang Besar.

Kampong Wang Kelian et Kampong Kubang Tiga ont été laissés de côté en raison de leur difficulté d'accès et de la pénurie de personnel qui empêchait de constituer des équipes supplémentaires. Kampong Ulu Pauh, dont la situation était analogue à celle de Kampong Chantek, mais où aucune enquête n'avait précédemment été effectuée, a été inclus afin d'augmenter le nombre des cas considérés.

Il est ressorti de la première enquête hématologique effectuée en mars 1963 que 275 individus sur les 1510 examinés, soit 18,2 %, étaient atteints de paludisme, dont 119 d'infection à falciparum (43,3 %). Au cours de l'enquête, on a eu l'impression (aucune numération parasitaire n'a été effectuée à ce stade) que l'intensité de l'infection avait diminué par rapport aux résultats de décembre 1962. Ces conclusions concordent avec la diminution de la transmission du paludisme qui avait suivi l'apparition de la saison sèche, à la fin de novembre 1962. Tous les sujets positifs ont été répartis en deux groupes, suivant la dose unique de médicament qui leur était administrée.

## 2.1 Chloroquine : groupe de 300 mg (dose pour adultes)

Il a été décidé de donner aux malades le jour du traitement (désigné par  $D_0$ ) 300 mg de chloroquine-base, les sujets âgés de 10 à 15 ans ne recevant qu'une demi-dose (150 mg). On a choisi cette dose de 300 mg pour dépister, dès le début des recherches, les sujets qui ne seraient vraisemblablement pas résistants à la chloroquine. On savait qu'à Tampin, dans le Negri Sembilan (se reporter à la carte), Wilson & Edeson (1954) avaient découvert que pour les 40 cas de paludisme aigu à P. falciparum dont la moyenne d'infection parasitaire était de  $19\ 300/\text{mm}^3$  et qui avaient été traités avec 300 mg de chloroquine-base, le sang n'était resté positif que pendant trois jours après le début du traitement, la plupart devenant négatifs le troisième jour après le traitement ( $D_3$ ). On a pensé qu'avec une infection plus bénigne (parasitémie moyenne de l'ordre de  $1046/\text{mm}^3$ ) chez une population semi-immune, on pouvait s'attendre à une réaction au moins aussi bonne, s'il ne se trouvait pas de souche résistante de paludisme à falciparum. On a pris le poids des 81 sujets traités. On a préparé des étalements épais de sang et noté sur les fiches ronéotypées les détails suivants : date, âge, sexe, race, adresse, évolution de la fièvre, symptômes de splénomégalie, etc.; on a donné aux patients 300 mg de chloroquine-base (demi-dose pour les enfants âgés de 6 à 15 ans) sous la surveillance directe du paludologue ou du parasitologue responsable de l'équipe. Les urines, examinées au moyen de l'épreuve de Mayer, pour faire la preuve qualitative du médicament le troisième jour suivant son administration, ont donné 67 cas positifs sur les 68 examinés.

Les étalements de sang ont été généralement étudiés par des microscopistes expérimentés, chaque jour pendant cinq jours, y compris celui du traitement ( $D_0$ ). Deux cent champs ont été examinés et les trophozoïtes, les schizontes et les gamétocytes ont été notés séparément. On a en même temps compté le nombre de parasites par 400 leucocytes afin de pouvoir évaluer le nombre des parasites par  $\text{mm}^3$  de sang (sur la base d'une numération leucocytaire de 8000). Lorsque les parasites disparaissaient et que le sang restait négatif pendant trois jours, les étalements de sang étaient continués quotidiennement, si possible pendant une nouvelle période de 14 jours. Lorsque le sang était négatif pendant une nouvelle période de 14 jours après la période initiale de cinq jours, les recherches n'étaient pas poursuivies.

Lorsque les parasites disparaissaient, puis réapparaissaient, les malades étaient traités avec 1200 mg de chloroquine-base (par doses de 600, 300 et 300 mg pendant trois jours consécutifs). Lorsque les parasites n'avaient pas disparu le quatrième jour après l'administration d'une dose unique, les malades étaient soumis le plus tôt possible au traitement complet, le jour du début du traitement complet étant désigné par  $DF_0$ . Ultérieurement, les étalements de sang étaient examinés, dans la mesure du possible, quotidiennement pendant quatre semaines. Lorsque les parasites n'avaient pas disparu le jour  $DF_7$ , on recherchait la quantité de chloroquine dans le sang le plus tôt possible après la réapparition des parasites.

## 2.2 Chloroquine : groupe de 600 mg (dose pour adultes)

Un petit groupe de 11 personnes (9 adultes et 2 enfants) a reçu 600 mg de chloroquine-base le jour  $D_0$  et les étalements de sang ont été examinés quotidiennement à partir de ce jour. Les urines, analysées trois jours après le traitement, contenaient de la chloroquine dans les huit cas examinés. Lorsque les parasites n'avaient pas disparu, on faisait une prise de sang le septième jour en vue de déterminer la quantité de la chloroquine dans le plasma. Lorsque les parasites disparaissaient dans les cinq jours et demeuraient absents pendant trois jours, les examens de sang étaient renouvelés quotidiennement jusqu'à leur réapparition ou bien pendant quatre semaines après l'administration du médicament. Le plasma était prélevé le plus tôt possible après cette réapparition. Le malade recevait alors 1200 mg de chloroquine et, si possible, devait être suivi ultérieurement.

## 3. Résultats

### 3.1 Chloroquine : groupe de 300 mg (dose pour adultes)

Sur les 81 cas d'infection à falciparum traités avec cette dose de chloroquine (150 mg pour les enfants âgés de 6 à 15 ans), 24 étaient positifs au jour  $D_5$  et 29 autres, chez lesquels les parasites avaient disparu, étaient devenus positifs avant  $D_{19}$ , soit au total 53 sujets, ou 65 % de cas positifs pour ladite période (voir tableau II).

Cinquante sujets ont été traités avec 1200 mg en trois jours (demi-dose pour les enfants âgés de 6 à 15 ans), et ils ont été suivis pendant quatre semaines. Douze d'entre eux (24 %) ont à nouveau présenté de la parasitémie entre le sixième et le vingt-sixième jour après le traitement. On a recherché la quantité de chloroquine dans le plasma; dans cinq de ces cas, la quantité, évaluée le même jour, ou un à deux jours plus tard, variait de 10 à 57  $\mu\text{g/l}$ ; et, dans sept autres cas, elle était inférieure à 10  $\mu\text{g/l}$ .

### 3.2 Chloroquine : groupe de 600 mg (dose pour adultes)

Sur les 13 cas appartenant au groupe de 600 mg deux ont été très vite laissés de côté, le nombre étant ainsi réduit à neuf adultes et deux enfants. Parmi ces derniers, trois adultes étaient positifs au jour  $D_5$  et quatre autres ont fait une rechute de 9 à 18 jours après la disparition des parasites, soit un nombre total de 7 sur 11 (64 %) (voir tableau III). On a recherché la quantité de chloroquine dans le plasma le plus tôt possible après la manifestation de la rechute, dans les deux jours au maximum; les résultats (voir tableau IV) ont montré que cette quantité variait de 15 à 81  $\mu\text{g/l}$ . Deux cas de ce genre font l'objet de la figure 7. Les sept cas ont été traités avec 1200 mg de chloroquine (demi-dose pour les enfants âgés de 6 à 15 ans); ils ont été examinés au bout de deux semaines pour constater s'il y avait une réapparition des parasites. Tous étaient négatifs et leur examen n'a pas été poursuivi, étant donné que l'équipe devait quitter le Perlis; néanmoins, le médecin des services de santé du Perlis (le Dr Natarajan) les a réexaminés 50 jours environ après le traitement initial. Trois étaient positifs, l'un avec P. vivax et deux autres avec P. falciparum.

### 4. Constatations entomologiques

Au cours de l'enquête précédemment menée dans la région de la frontière septentrionale du Perlis, près de Kampong Padang Mawar (Sandosham et al., 1963) les moustiques étaient capturés au moyen d'appâts humains dans des pièges de gaze, pendant 5 nuits (10 au 14 décembre 1962). La saison sèche avait déjà commencé et les captures d'adultes ont été relativement peu nombreuses. Pour la présente enquête, les adultes et les larves ont été capturées pendant une plus longue période et la sécheresse pendant laquelle les eaux de surface sont moins étendues, a eu des répercussions sur la médiocrité des résultats.

En décembre 1962, on a capturé, au total, 211 moustiques adultes dont la grande majorité (180) étaient des A. philippinensis; venaient ensuite 18 A. balabacensis balabacensis, sept A. barbirostris, cinq A. peditaeniatus, quatre A. vagus et un ou deux A. campestris, A. nigerrimus et A. tesselatus.

Du 6 au 20 mars, on a dénombré, parmi les adultes capturés, 24 A. philippinensis, cinq A. campestris et cinq A. barbirostris, un nombre moindre de A. indiensis, A. peditaeniatus et A. kochi et des spécimens isolés de A. sinensis, A. karwari, A. sundaicus et A. vagus.

Les larves capturées pendant la période mars/avril 1963 provenaient de quatre localités (Chantek Complex, Kaki Bukit, Ulu Pauh, Titi Tinggi) et on a dénombré, au total, 167 spécimens, dont la grande majorité appartenaient au groupe des A. barbirostris (sur 147 larves, 52 étaient des A. barbirostris). Les autres appartenaient au groupe A. hyrcanus, A. aconitus, A. philippinensis et A. kochi. Sur 11 larves du groupe A. hyrcanus, les six qui ont éclos appartenaient aux groupes A. peditaeniatus, A. indiensis et A. sinensis.

Dans le réservoir d'Abi et le bassin environnant qui ne fait pas partie de la région considérée, on a capturé des larves appartenant aux groupes A. minimus et A. maculatus qui, tous deux, sont considérés comme d'importants vecteurs du paludisme. La découverte d'un seul spécimen d'un autre vecteur, A. sundaicus, à Kampong Chantek à environ 10 milles de la zone d'eau saumâtre la plus proche, mérite d'être signalée. Cette espèce est généralement considérée comme très rare ou inexistante sur le littoral occidental de la Malaisie, au nord de l'estuaire du fleuve Perak. Elle a été récemment identifiée à Pulau Langkawi. Parmi les autres vecteurs connus, se trouvaient A. campestris, A. nigerrimus et A. balabacensis balabacensis; chez ce dernier, on a trouvé deux fois des oocystes et une fois des sporozoïtes sur les 17 cas disséqués au cours de notre enquête de décembre 1962.

Reid (1950) avait mentionné la faune d'anophèles particulière à ce secteur de Malaisie qui ressemble assez aux régions du nord soumises à la mousson. On n'a pas trouvé, au sud du Kedah, de spécimens de A. minimus, A. ramsayi, A. jamesi et

A. balabacensis balabacensis. La rareté des vecteurs dans les régions considérées donnerait à penser que la transmission s'arrête complètement pendant la période sèche. Il est donc très probable que les réapparitions de parasitémie après le traitement n'aient pas été dues à des infections nouvelles.

## 5. Discussion

5.1 On trouvera au tableau III la manière dont ont réagi à un traitement de 300 mg de chloroquine-base les cas du Perlis (pour 22 d'entre eux, on dispose des résultats complets des étalements de sang pratiqués chaque jour pendant les huit premiers jours), par rapport aux cas de Tampin. Alors qu'à Tampin, où la parasitémie était plus forte (19 300 par  $\text{mm}^3$  contre 1046 par  $\text{mm}^3$ ), pour 95 % des 40 cas, les parasites avaient disparu le troisième jour et qu'aucun cas n'était positif entre le quatrième et le sixième jour, dans le Perlis, c'est dans 55 % seulement des 22 cas que les parasites avaient disparu le troisième jour et la proportion n'a jamais dépassé 64 % même jusqu'au septième jour.

Pour ce qui nous concerne, en vue d'éviter des complications et d'obtenir le maximum de coopération de la part de la population, nous n'avons tenu compte que des sujets âgés de plus de 6 ans, tous les enfants âgés de 6 ans à 15 ans ayant reçu 150 mg de chloroquine-base. Néanmoins, à Tampin, les enfants ont été traités au moyen de doses progressives : ceux de 6 à 12 ans ont reçu les trois-quarts de la dose pour adultes et ceux de plus de 12 ans l'intégralité de cette dose. On a cherché à se rendre compte si la dose moins forte administrée aux enfants du Perlis pouvait expliquer la fréquence moindre de la disparition de la parasitémie. Le poids des enfants variait de 29 à 80 livres anglaises, la moyenne étant de 54. Chez 57 % des sujets de poids inférieur à 54 livres (8 sur 14), la disparition des parasites est intervenue avant le jour D<sub>5</sub>, alors que, pour ceux dont le poids était supérieur à 54 livres, les parasites n'ont disparu que chez 27 % seulement (3 sur 11). La répartition des sujets en quatre groupes d'après leur poids (figure 4) montre le pourcentage des cas où les parasites ont disparu et celui où la disparition a été suivie d'une rechute parasitaire. Dans les deux cas,

il est évident que le taux de disparition après absorption de 300 mg était plus élevé pour les groupes accusant les poids les plus faibles : il en ressort que la demi-dose n'était pas assez forte pour les enfants qui pesaient le plus lourd, encore que, chez 64 % (9 sur 14) dont le poids était inférieur à la moyenne, les parasites n'avaient pas disparu ou bien avaient fait leur réapparition plus tard.

Sur 12 des 50 cas appartenant au groupe de 300 mg et qui ont été suivis après avoir reçu un traitement complet de 1200 mg de chloroquine-base, on a observé une réapparition de la parasitémie dans les quatre semaines. Onze sur douze étaient âgés de moins de quinze ans et n'avaient reçu qu'une demi-dose de chloroquine, soit 600 mg. Néanmoins, on n'a pas observé de rechute chez 21 des 38 autres enfants. Si l'on considère les enfants qui n'ont reçu que 600 mg de chloroquine-base, 11, dont le poids moyen était de 54 livres, ont fait une rechute parasitaire, alors qu'il n'en a pas été de même pour les 21 dont le poids moyen était de 51 livres. Il en résulterait donc que le dosage proportionnel au poids du corps après un traitement complet n'a sans doute pas joué un rôle déterminant sur la réapparition des parasites qui a plus vraisemblablement été influencée par la résistance relative de la souche de parasites à la chloroquine.

On a fait des prélèvements de sang en vue de déterminer la densité de chloroquine dès que l'on s'est rendu compte de la réapparition des parasites. Cette évaluation des quantités dans le plasma a été effectuée aux Etats-Unis d'Amérique. Ainsi que l'on pouvait s'y attendre, les quantités de chloroquine étaient relativement plus fortes dans les cas où la rechute s'était produite le plus tôt après le traitement complet. Pour ce groupe, les plus fortes quantités de chloroquine étaient de 23, 30 et 57  $\mu$ g, mais, étant donné que la parasitémie devait avoir recommencé quelque temps avant que la rechute ne se manifeste et que les prises de sang puissent être effectuées, les quantités de chloroquine, au début de la rechute, étaient probablement plus fortes. Dans certains cas (figure 5), la numération parasitaire était élevée malgré la présence dans le plasma de quantités relativement fortes de chloroquine. Pour les cas qui se sont avérés positifs après absorption de 300 mg de chloroquine-base et auxquels on a ensuite administré 1200 mg de chloroquine-base, on dispose, pour 24 d'entre eux, des

résultats des étalements de sang pratiqués quotidiennement. Chez tous, la disparition était complète au jour  $D_4$ , mais dans quatre cas, la réapparition de la parasitémie s'est produite aux jours  $D_5$ ,  $D_6$  et  $D_7$ .

5.2 On trouvera à la figure 6 les réactions des cas du Perlis à un traitement de 600 mg de chloroquine-base (pour 7 cas, on dispose des résultats des étalements de sang quotidiens) comparées à celles de Tampin. Alors qu'à Tampin, où la parasitémie était plus forte ( $28\ 250/\text{mm}^3$  contre  $1083/\text{mm}^3$ ), aucun des 114 cas ne présentait de parasites au jour  $D_4$ , dans le Perlis, ce même jour, trois cas sur sept présentaient de la parasitémie, alors qu'ils étaient négatifs aux jours  $D_2$  ou  $D_3$ .

### Résumé et conclusions

L'enquête a établi qu'il existait, au sein de la population indigène du Perlis (Malaisie du Nord), des souches de P. falciparum résistantes à la chloroquine.

Lorsque les populations indigènes semi-immunes des secteurs ruraux du Perlis ont été traitées avec 300 mg (150 mg pour les sujets âgés de six à quinze ans) de chloroquine-base, dans 24 cas sur 81, les parasites n'avaient pas disparu au jour  $D_5$  et, chez 29 autres, une rechute parasitaire s'est produite avant le jour  $D_{19}$ , après que les parasites aient disparu une première fois. Ceux dont le sang était devenu positif ont été traités avec 1200 mg de chloroquine-base en trois jours (600 mg pour les sujets âgés de six à quinze ans), douze sur cinquante ont présenté des parasites dans les quatre semaines ayant suivi le traitement. Deux présentaient une parasitémie, avec des quantités de chloroquine dans le plasma correspondant à 18 et 23  $\mu\text{g}/\text{l}$  (figure 5).

Sept cas sur onze, qui avaient été traités avec 600 mg de chloroquine-base et chez lesquels les parasites avaient disparu une première fois, sont devenus positifs entre les jours  $D_6$  et  $D_{19}$ ; chez deux d'entre eux, la quantité de chloroquine dans le plasma était de 65 et de 81  $\mu\text{g}/\text{l}$ , un ou deux jours après que l'on ait observé les lames de sang positives (figure 7).

Il est probable que les souches de P. falciparum résistantes à la chloroquine, qui ont été identifiées chez des troupes du Commonwealth par Montgomery & Eyles (1963a et b), provenaient de la région où la présente enquête a été effectuée.

Remerciements.

Nous tenons à exprimer notre gratitude non seulement à nos collaborateurs, mais aussi, plus particulièrement, au Dr S. Appadurai, Chef des Services sanitaires du Kedah et du Perlis, et au Dr I. Natarajan, Médecin des Services sanitaires du Perlis, qui nous ont apporté une aide des plus précieuses. Le Dr Natarajan ne s'est pas contenté de mettre à notre disposition des guides, du personnel sanitaire, des installations de laboratoire et des logements; il a, en outre, veillé personnellement à notre confort au prix de sacrifices personnels considérables.

Nous tenons à remercier également le Dr Richard Jacobs du National Institute of Health, Bethesda, Etats-Unis d'Amérique, qui a bien voulu déterminer les quantités de chloroquine dans le plasma.

Ces travaux ont bénéficié d'une aide financière de l'Organisation mondiale de la Santé.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Box, E. D. et al. (1963) Chloroquine-resistant Plasmodium falciparum from Brazil, Amer. J. trop. Med. Hyg., 12, 300
- Eyles, D. E. et al. (1963) Plasmodium falciparum resistant to chloroquine in Cambodia (sous presse)
- Harinasuta, M. (1963) Chloroquine-resistant falciparum malaria in Thailand (sous presse)
- Montgomery, R. & Eyles, D. E. (1963a) Chloroquine-resistant falciparum malaria in Malaya, Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg., 57, 409
- Montgomery, R. & Eyles, D. E. (1963b) A further study of chloroquine-resistant falciparum malaria in Malaya with observations on cross-resistance and response to other drugs (sous presse) WHO/Mal/418
- Moore, D. V. & Lanier, J. E. (1961) Observations on two Plasmodium falciparum infections with an abnormal response to chloroquine, Amer. J. trop. Med. Hyg., 10, 5
- Reid, J. A. (1950) Some new records of anopheline mosquitos from the Malay Peninsula with remarks on geographical distribution, Bull. Raff. Mus., 21, 48
- Rodrigues, D. C. (1961) Casos de malaria por Plasmodium falciparum resistentes al tratamiento pela chloroquina, Arch. Hig. (S. Paulo), 26, 231
- Sandosham, A. A. (1963) Chloroquine-resistant falciparum malaria in Malaya, Singapore Med. J., 4, 3
- Sandosham, A. A. et al. (1963) Malaria in Perlis, Med. J. Malaya, 18
- Wilson, T. & Edeson, J. F. B. (1954) Studies on the chemotherapy of malaria.  
III. The treatment of acute malaria with chloroquine, Med. J. Malaya, 9, 115
- Young, M. D. & Moore D. V. (1961) Chloroquine-resistance in Plasmodium falciparum, Amer. J. trop. Med. Hyg., 10, 317
- Young, M. D. et al. (1963) Drug resistance to Plasmodium falciparum from Thailand, Amer. J. trop. Med. Hyg., 12, 305

TABLEAU I. RESULTATS DE L'ENQUETE EFFECTUEE DANS LES REGIONS RURALES  
DU NORD DE L'ETAT DE PERLIS, 11-14 DECEMBRE 1962

Lieu	Nombre total des sujets examinés	Espèces					Cas positifs (paludisme)	Pourcentage
		<u>falciparum</u>	<u>vivax</u>	<u>malariae</u>	diverses	non identifiées		
Kampong Padang Mawar*	162	43	9	21	0	3	76	47
Kampong Chantek	108	24	16	6	0	5	51	47
Kampong Wang Kelian	118	6	12	16	1	2	37	31
Kampong Kubang Tiga	60	9	9	8	3	2	31	51
Kampong Titi Tinggi	166	19	22	8	1	3	53	32
Total	614	101	68	59	5	15	248	40,4

\* Y compris Kampong Sena et Kampong Kék Mak.

TABLEAU II. RESULTATS DONNES PAR UNE DOSE UNIQUE DE 300 mg DE CHLOROQUINE-BASE  
SUIVIE D'UN TRAITEMENT DE 1200 mg\*

Kampong	Sujets traités et suivis jusqu'à D <sub>19</sub>	Sujets positifs au D <sub>5</sub>	Disparition, puis réapparition des parasites entre D <sub>6</sub> et D <sub>19</sub>	Total	Pourcentage des sujets dont la guérison n'a pas été radicale après absorption de 300 mg	Sujets traités avec 1200 mg* et suivis pendant quatre semaines	Sujets positifs dans les quatre semaines après absorption de 1200 mg
Chantek Complex	19	6	11	17	90	15	2 (13 %)
Titl Tinggi	17	3	5	8	47	8	1 (13 %)
Ulu Pauh	30	9	8	17	57	16	6 (38 %)
Kaki Bukit	15	6	5	11	63	11	3 (27 %)
Total	81	24	29	53	65	50	12 (24 %)

\* Demi-dose pour les sujets âgés de 6 à 15 ans.

TABLEAU III. RESULTATS OBTENUS AVEC UNE DOSE UNIQUE DE 600 mg DE CHLOROQUINE-BASE  
SUIVIE D'UN TRAITEMENT DE 1200 mg\*

Kampong	Sujets traités et suivis	Positifs au D <sub>5</sub>	Disparition et réapparition des parasites entre D <sub>6</sub> et D <sub>19</sub>	Total	Pourcentage des sujets dont la guérison n'a pas été radicale après absorption de 600 mg	Traitement* de 1200 mg	Sujets positifs deux semaines plus tard
Chantek Complex	6	3	1	4	67	4	0
Titi Tinggi	3	0	2	2	67	2	0
Ulu Pauh	2	0	1	1	50	1	0
Total	11 (9 adultes 2 enfants)	3	4	7	64	7	0

\* Demi-dose pour les sujets âgés de 6 à 15 ans.

TABLEAU IV. RECHUTES PARASITAIRES APRES ABSORPTION DE 600 mg de CHLOROQUINE-BASE

Numéro	Numéro du dossier	Nom	Age	Poids	Sexe	Jour de la rechute	Jour de la prise de sang	Chloroquine mg/litre
1	M S	Mahasa Bt. Hamid	18	102 lbs	F	D 5	D 5	65
2	C 57	Melor Bt. Arshad	23	100 lbs	F	D 5	D 6	81
3	M 25	Osman Bin Omar	18	120 lbs	M	D 5	D 7	41
4	T 107	Abu Bakar Bin Yam	17	105 lbs	M	D 9	D 11	42
5	U 41	Habsah Bt. Lah	12	62 lbs	F	D 11	D 13	15
6	C 98	Miah Bt. Abdulllah	24	115 lbs	F	D 18	D 19	35
7	F 2	Baharom bin Abu Jeman	8	45 lbs	M	D 18	D 19	28

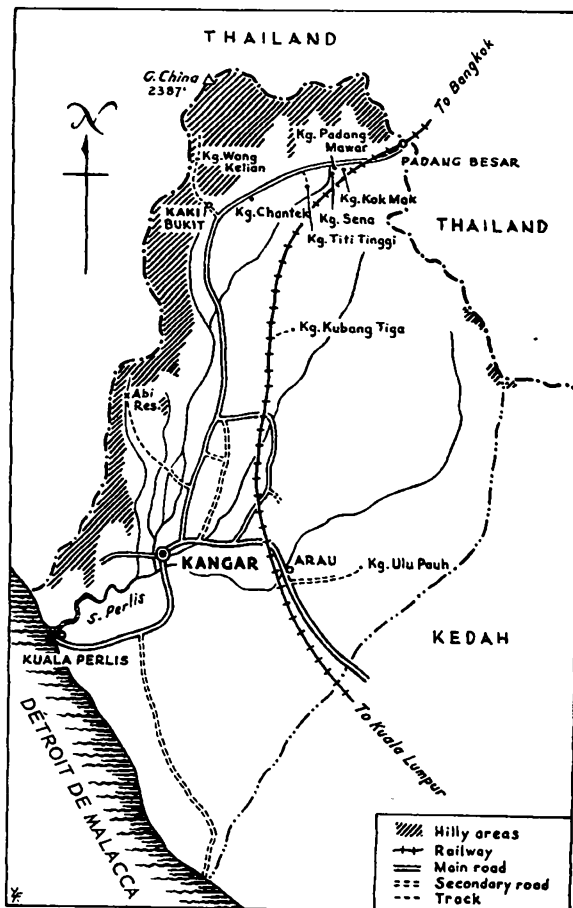
FIG. 1



CARTE DE LA MALAISE

WHO 4388

FIG. 2



CROQUIS DE L'ÉTAT DE PERLIS

WHO 4389

FIG. 3

COMPARAISON DE 22 CAS DU GROUPE DU PERLIS (TRAITEMENT : 300 mg) AVEC 40 CAS DE TAMPIN  
(WILSON & EDESON, 1954)

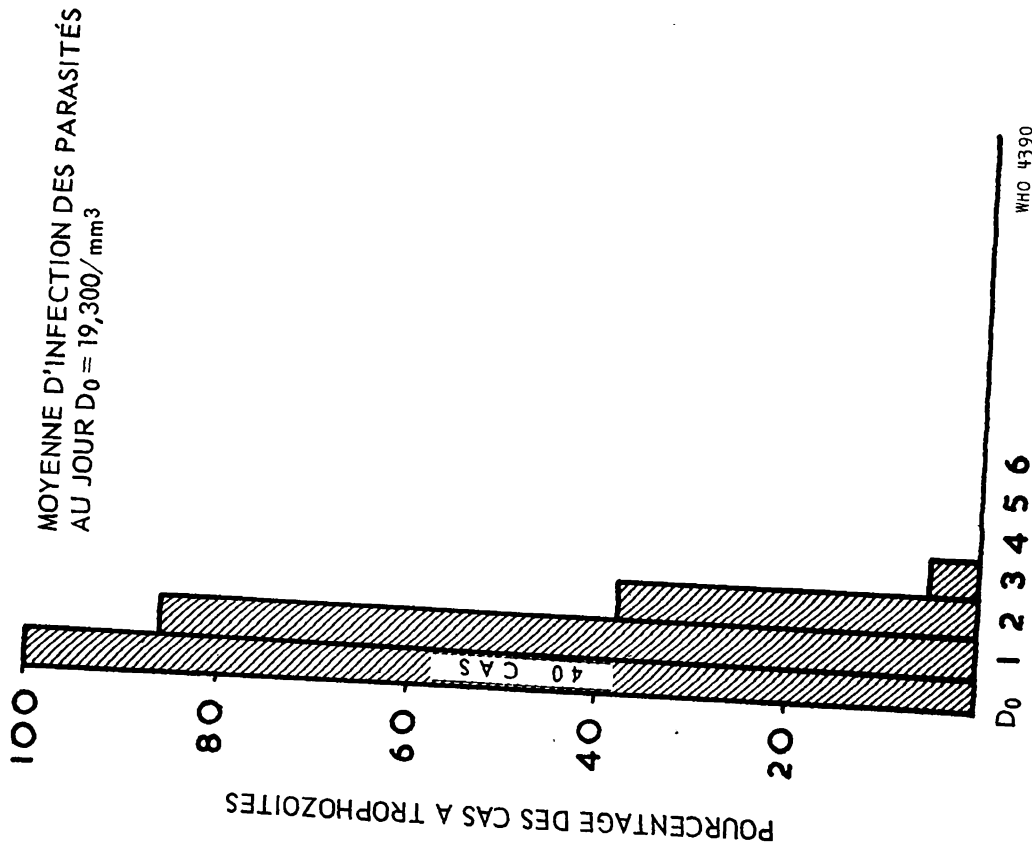
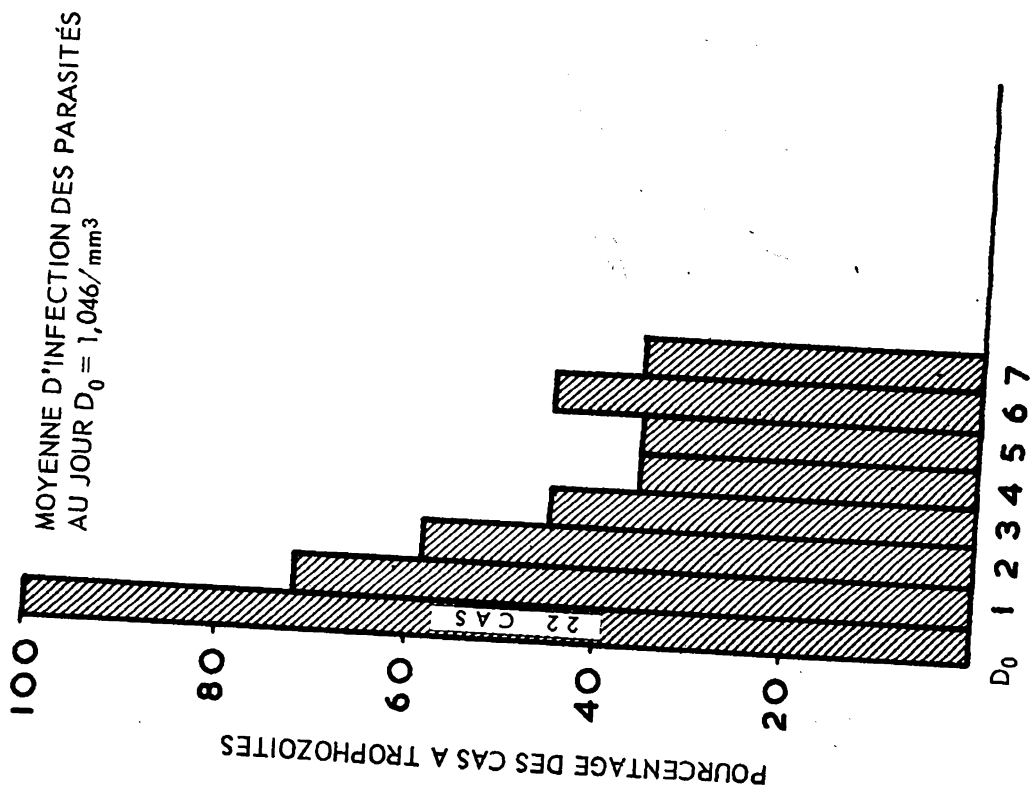


FIG. 4

RAPPORT ENTRE LE POIDS ET LA DISPARITION DES PARASITES  
(DOSE DE CHLOROQUINE CORRESPONDANT A LA DOSE POUR ADULTES DE 300 mg)

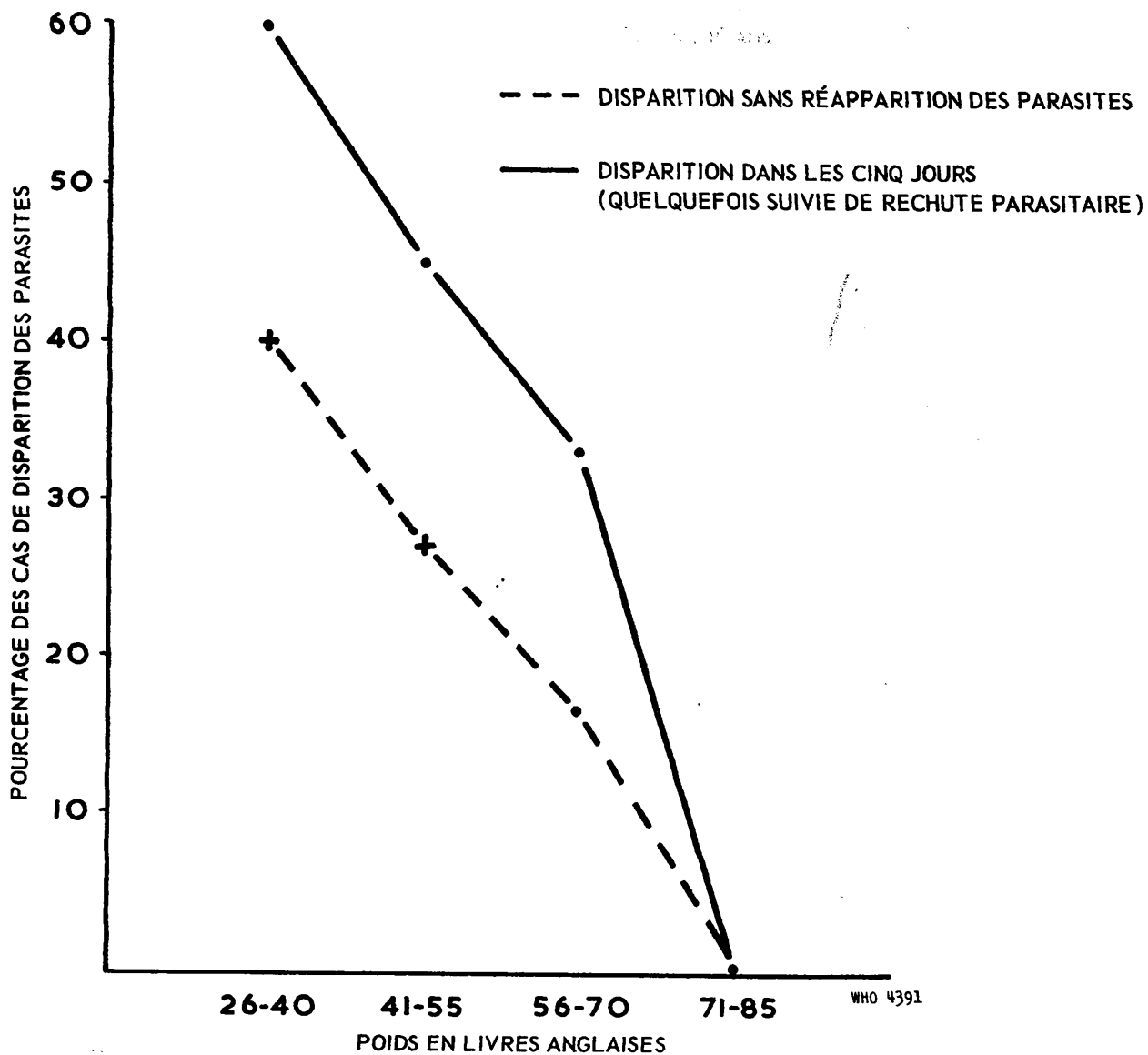


FIG. 5

GRAPHIQUES DE DEUX CAS FAISANT PARTIE DU GROUPE DE 300 mg, CHEZ LESQUELS ON A OBSERVÉ UNE RECHUTE APRÈS UN TRAITEMENT COMPLET (1200 mg POUR ADULTES). CES DEUX SUJETS ÉTANT AGÉS DE 10 ANS N'ONT REÇU QUE DES DEMI-DOSES. LA QUANTITÉ DE CHLOROQUINE DANS LE PLASMA EST INDIQUÉE

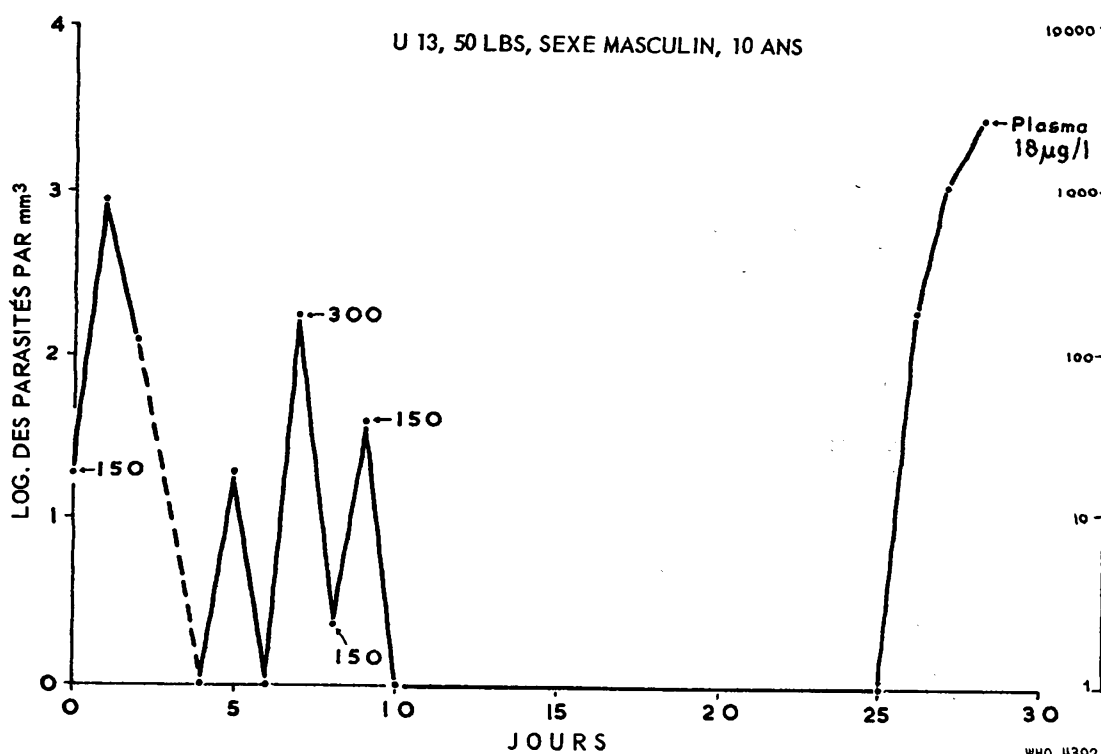
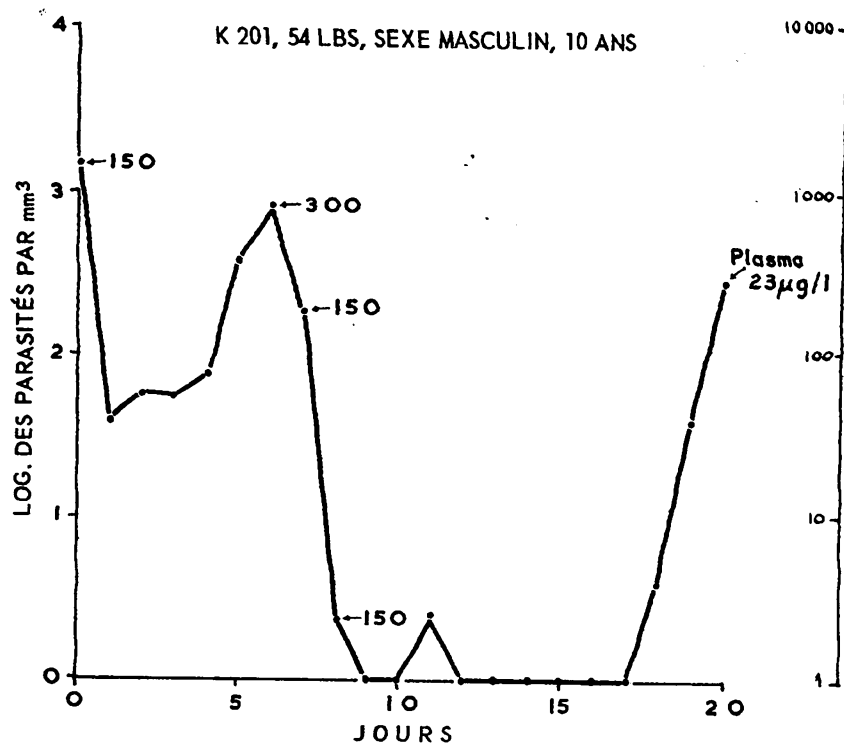


FIG. 6

GRUPE DE 600 mg. COMPARAISON ENTRE SEPT CAS DU PERLIS ET 114 CAS DE TAMPIN  
(WILSON & EDESON, 1954)

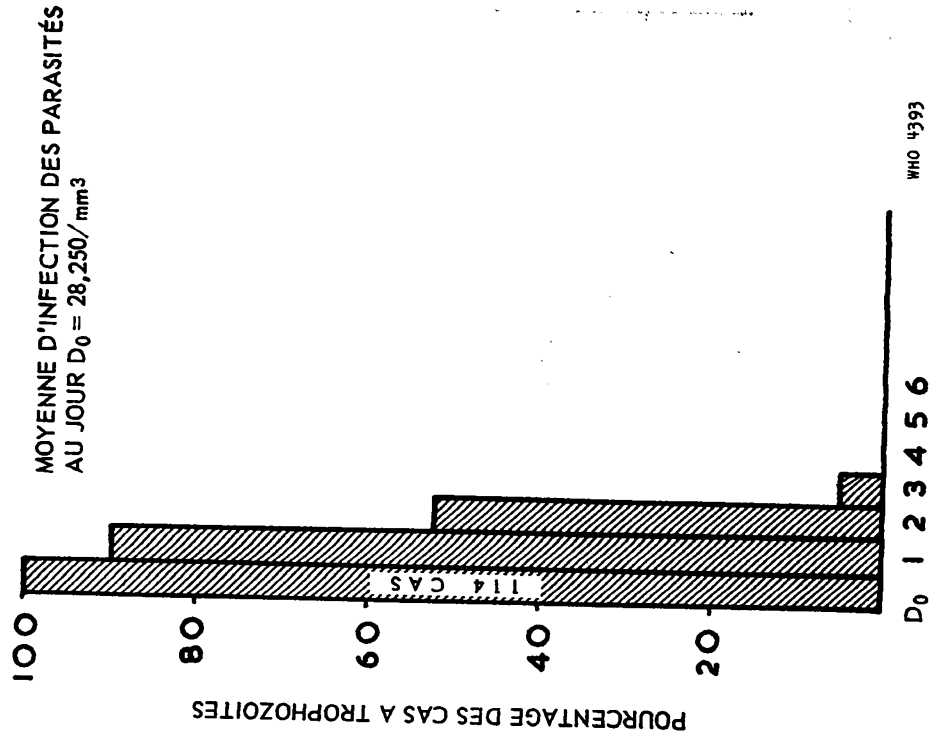
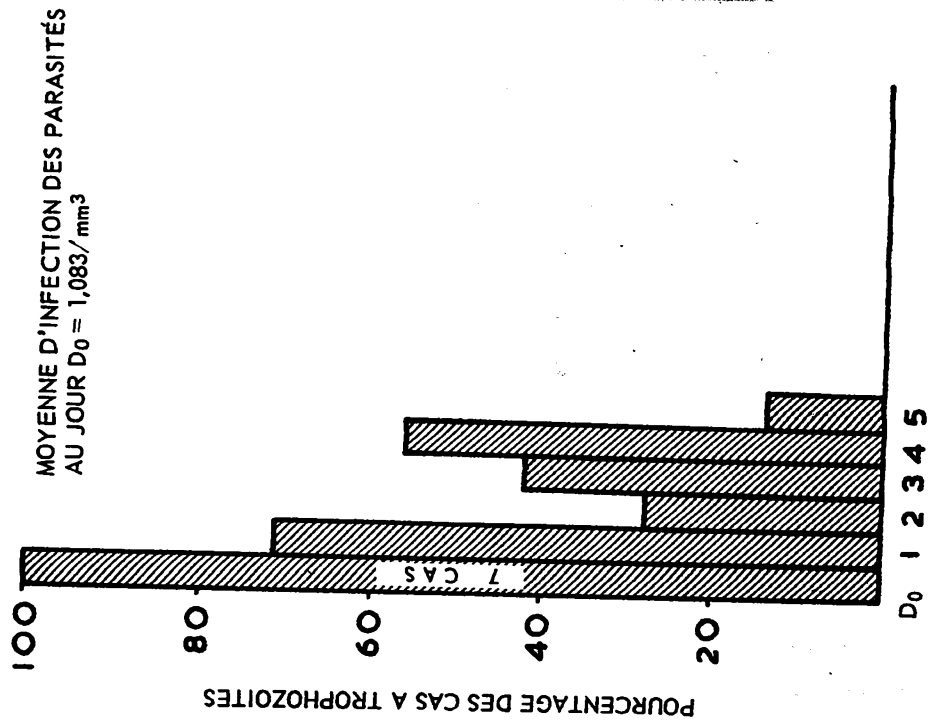
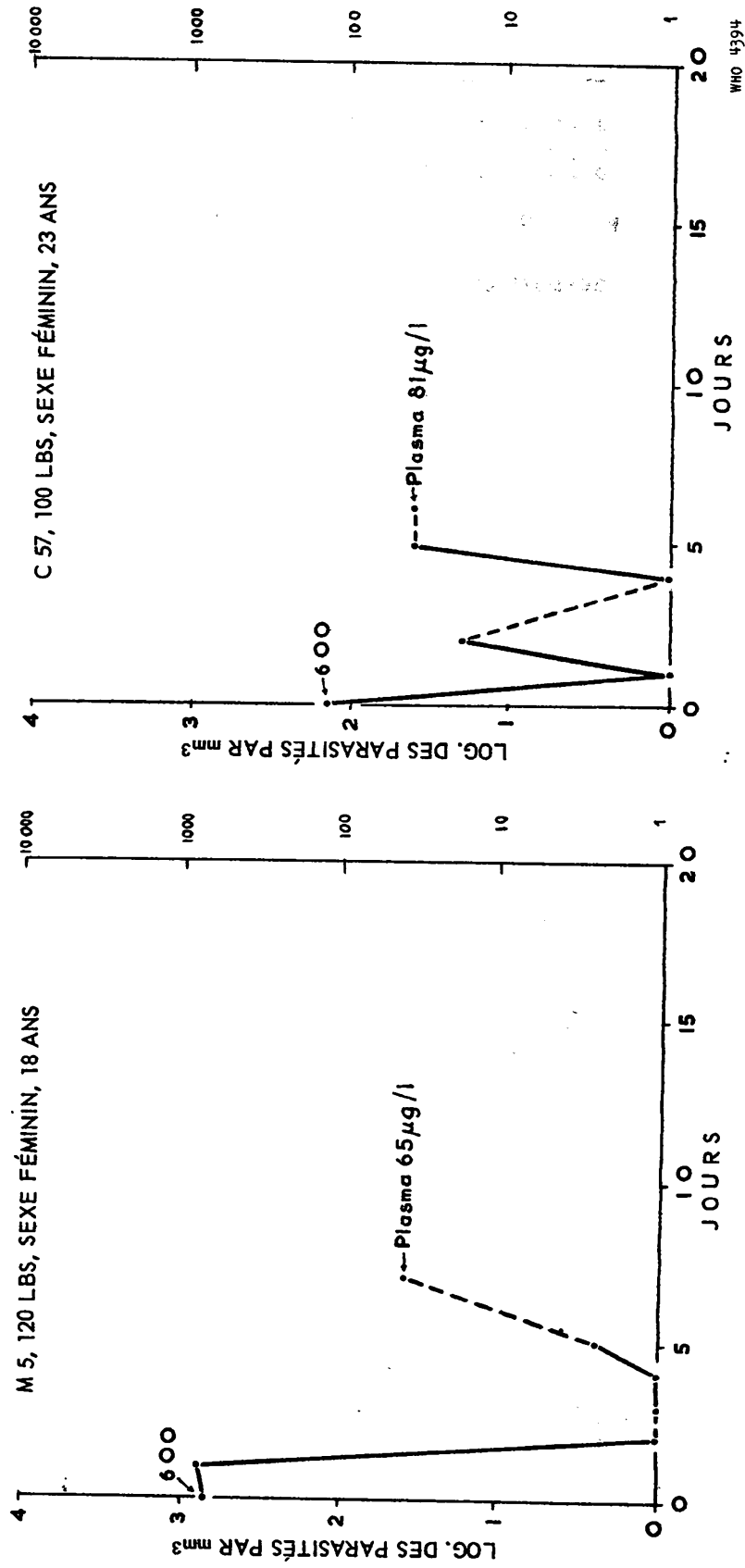


FIG. 7

GRAPHIQUES DE DEUX CAS TRAITÉS AVEC 600 mg DE CHLOROQUINE-BASE QUI SONT DEVENUS POSITIFS APRÈS UNE PREMIÈRE DISPARITION DES PARASITES. LA QUANTITÉ DE CHLOROQUINE DANS LE PLASMA EST INDICUÉE



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.