

T. J. ... M. Biraud

SOCIÉTÉ DES NATIONS

CH/Malaria/193.

Genève, le 10.2.1933.

ORGANISATION D' HYGIÈNE.

COMMISSION DU PALUDISME.

Le Directeur médical a l'honneur de communiquer ci-après
une note sur:

LES TRAITEMENTS DU PALUDISME,

par le Prof. Marchoux.

Répondant au désir exprimé par le Directeur médical dans sa
lettre du 4 novembre 1932, j'ai l'honneur d'exposer à la Commission
mon opinion:

- 1°) sur le traitement des fièvres paludéennes par la quinine,
- 2°) sur le traitement par les produits synthétiques dont
j'ai l'expérience,
- 3°) sur les essais de traitement faits soit dans mon service,
soit en France et dans ses colonies, à l'aide de médica-
ments de synthèse.

TRAITEMENT PAR LA QUININE

Pour l'avoir exprimé bien des fois, les membres de la Commis-
sion connaissent mon avis au sujet de la lutte contre le paludisme
par le traitement des porteurs de germes, à l'exclusion de tout autre
procédé au moins dans le pays où le paludisme est endémique et très
répandu

En ce qui concerne le mode de traitement, il convient de le va-
rier selon les cas et la nature de la fièvre. Mais, quel que soit le
remède employé, il est bon, comme NOCHT l'a publié pour la quinine,
de le faire absorber à doses fragmentées reportées sur les 24 heures.
C'est ainsi qu'on obtient les meilleurs résultats avec les moindres
doses. Mais qu'il s'agisse de la quinine ou des remèdes synthétiques
jusqu'ici connus, aucune médication n'est susceptible d'éviter les

rechutes à coup sûr. Il convient d'en prendre son parti et de varier les remèdes, en raison des résultats insuffisants obtenus, jusqu'à ce qu'on soit parvenu à la guérison définitive. Celle-ci se produira très vite chez quelques individus et chez d'autres après plusieurs rechutes.

Tout, dans le traitement, doit donc concourir à éviter le retour des parasites, car la cessation des accidents aigus est toujours obtenue facilement dans les cas encore maniabiles.

Aucun remède, quelle qu'en soit la dose, n'est, d'après mon expérience, susceptible de guérir un accès comateux confirmé. Au contraire, l'adrénaline recommandée par Abrami et Sennevet paraît souveraine pour interrompre un accès algide.

Tant qu'il s'agit d'accès francs, sans tenir compte des modifications imposées par les individualités et les pays paludéens ou non, voici quelles sont les doses de quinine que j'ai reconnu efficaces dans les trois formes de fièvre, pour guérir l'accès et éviter les rechutes :

Fièvre quarte - 1 gr. de quinine par jour pendant 7 jours, puis
1 gr. en un jour deux fois par semaine pendant
8 semaines.

Tierce bénigne - Même méthode poursuivie pendant 10 semaines
au lieu de 8.

Tierce maligne - 1 gr. de quinine par jour pendant 15 jours à
partir du retour de la température à la normale.

TRAITEMENT PAR LES PRODUITS SYNTHÉTIQUES.

La quinine doit toujours être associée aux médicaments synthétiques dont j'ai l'expérience et qui sont le stovarsol, le 710 et la plamoquine, pour obtenir un résultat convenable. Je n'ai pas encore eu l'occasion d'essayer l'atebrine.

En ce qui concerne la quinine et le stovarsol, on a, par la combinaison des deux, plus qu'une addition, mais une véritable multiplication d'action.

Le 710 donne de bons résultats en le joignant à la quinine, mais meilleurs encore si on l'unit au quiniostovarsol.

Quant à la plasmoquine, elle se montre particulièrement efficace et maniable dans la composition dénommée quinioplasmine.

TRAITEMENTS FAITS EN FRANCE ET AUX COLONIES A L'AIDE DE DIVERS PRODUITS SYNTHETIQUES.

Le traitement des fièvres paludéennes a fait l'objet de recherches, tant en France que dans quelques colonies indépendantes de l'Afrique du Nord, dont nous rapportons un court résumé en les classant non pas comme il pourrait sembler logique, d'après le produit expérimenté, mais plutôt suivant la nature du parasite en cause, pensant ainsi leur donner plus de clarté.

FIEVRE A P.VIVAX -

Arsenic - L'emploi de l'arsenic contre les fièvres intermittentes remonte à une époque lointaine. La liqueur de Fowler (arsénite de potassium), la liqueur de Pearson (arséniate de soude), la liqueur de Boudin (acide arsénieux) répondaient à cette destination.

Tour à tour employée, puis abandonnée, cette médication a connu des fortunes diverses jusqu'au moment où il a été possible d'en déterminer la spécificité.

Les composés organiques de l'arsenic qui se sont abondamment multipliés dans ces 50 dernières années, ont subi longtemps le même sort; Le cacodylate et le méthylarsinate de sodium, préparés par A. CAUTIER (1) ont été utilisés avec succès par BILLET (2) puis avec des résultats moins favorables par LAVERAN (3), COCHEL (4), W.G. ROSS (5), LEGRAIN (6), SEGUIN (7), CARNOT (8).

L'atoxyl, qui fut lancé par W. THOMAS contre la trypanosomiase, ne tarda pas à être appliqué au traitement du paludisme par R. KOCH (9) GEORGOPOULOS (10), TER GREGORIANZ (11), VASSAL (12), GONDER ET DAPAS (13), RAVAUT (14) qui, tout en lui reconnaissant un certain pouvoir parasitaire, ne lui trouvèrent pas une très sérieuse activité.

Les arsénobenzènes révélèrent des qualités thérapeutiques plus marquées. Employés par IVERSEN (15), NOCHT et WERNER (16), NICOLLE et CONSEIL (17), RAVAUT, CARNOT, etc.. ils furent reconnus particulièrement actifs contre le P. Vivax.

Stovarsol.- Quand E. FOURNEAU (18) eut préparé le stovarsol ou acide oxyacetylaminophénylarsinique, VALENTI et TOMASELLI (19), MARCHOUX (20) l'utilisèrent avec succès contre les manifestations fébriles du paludisme. Les auteurs italiens lui attribuèrent une égale valeur contre la quarte et la tierce bénigne, mais toutes les recherches ultérieures en ont limité l'action au P. vivax. Elles ont même appris que le pouvoir du stovarsol ne s'étendait pas jusqu'à empêcher toute rechute. Ces rechutes, en pays non palustre, ont été réduites à une ou deux quand, au lieu de la voie gastrique, on a employé la voie veineuse de la manière suivante: une première injection de 1 gr. de stovarsolate de soude au moment de l'accès qui amène, en moins de 24 heures, la cessation de la fièvre et la disparition des parasites, quand elle est répétée deux fois à 10 jours d'intervalle, nous a donné, en milieu non paludéen, 95% de guérison définitive, au moins pratiquement, car nous n'avons vérifié la suppression de l'infection par la réaction de Henry que deux fois. GUERIN, BOREL et ADVIER (21) débarrassent en 7-12 h. 10 malades porteurs de P. vivax de la fièvre et des parasites qui en sont la cause.

De 1926 à 1931, 55 cas de P. vivax constatés au laboratoire ont été traités par ce sel de soude du stovarsol en injections intraveineuses. Chacun d'eux a reçu deux injections à 10 jours d'intervalle entre l'une et l'autre. Il ne s'est produit que 5 rechutes.

Quiniostovarsol.- Devant tant d'exemples de spécificité des sels d'arsenic pour le P. vivax, FOURNEAU a songé à associer la quinine avec le stovarsol dans une combinaison acide-base, pour augmenter l'efficacité du produit en raison du pouvoir adjuvant d'un médicament pour l'autre. Le quiniostovarsol renferme sensiblement autant de quinine que de stovarsol.

Trois des cas qui se sont présentés au laboratoire ont été traités avec succès et sans rechutes par l'administration de 4 comprimés par jour pendant 7 jours, suivis de 4 comprimés en un jour, deux fois par semaine, pendant 10 semaines.

L'action de ce produit entre les mains de BOYE et de LEGENDRE et CIENFUEGOS (22) s'est montrée très efficace et a fait disparaître les schizontes en 24-36 heures, avec une dose renfermant 0 gr. 50 de chacun des deux constituants. La guérison est consolidée par la prise, deux fois par semaine, pendant 10 semaines, de 4 comprimés de D gr. 25 par jour.

RAYNAL (23) a soigné dix paludéens de Syrie ou du Maroc avec un succès tout relatif, puisqu'il a enregistré huit rechutes, en leur faisant suivre en général 4 cures de 10 jours à 4 comprimés par jour, séparées par 5 jours de repos.

LEGENDRE, MONDAIN et RAZAFINDRAMAMBA (24) n'opérant plus sur le P. vivax de passage, mais sur la tierce bénigne endémique de Madagascar, ont obtenu la guérison des malades par un traitement de 10 jours. Les doses administrées variaient, suivant l'âge des patients, de 1 à 4 comprimés par jour. Ayant eu une rechute après

10 jours de repos, ils ont répété le même traitement pendant encore 10 jours, après 10 jours de repos et dans ces conditions ont obtenu une cessation définitive de l'infection.

MASSIAS (25) a vu de même le P. vivax disparaître en 18-36 heures et la fièvre s'éteindre en 8-10 heures. Parfois il se produit une rechute et la guérison est obtenue.

Chez les enfants de 4 et 6 ans, un demi comprimé, soit 0 gr. 125 de quiniostovarsol fait cesser la fièvre et disparaître les schizontes. Il est à remarquer que les observations de MASSIAS proviennent de Cochinchine, c'est-à-dire d'un pays où le paludisme est endémique.

DERIVES DE L'AMINOMETHOXYQUINOLEINE.

1° Avec substitution sur C. 2 - 664 FOURNEAU (26). Ce corps a été employé sur le P. vivax de passage chez les paralytiques généraux par MONIER qui l'a employé en solution à 1 % . Il a injecté deux doses par jour de 0 gr. 02, 0 gr. 03, 0 gr. 04 ou 0 gr. 05.

Une dose quotidienne de 0, 04 fait tomber la fièvre en 3 jours, mais les schizontes persistent et reproduisent un accès au 7ème jour.

Une dose de 0,06 éteint la fièvre en 3-4 jours et fait disparaître les parasites en 5-6 jours, sans rechute.

A la dose de 0,08 le bénéfice est moindre puisqu'un des quatre malades a fait une rechute au 7ème jour.

10 centigr. par jour constituent une dose toxique.

2° Avec chaîne de 3 atomes de C.- 710 FOURNEAU.- Ce corps s'est montré très actif dans 4 cas suivis par MONIER (27); avec une simple dose de 0,04 la fièvre est tombée en quelques heures et les parasites ont disparu en 48 heures. Le plus souvent la dose a été renouvelée et portée même jusqu'au double par jour, sans inconvénient

généralement, avec quelques douleurs gastriques chez un 6ème malade où la médication a été abandonnée.

Dans un cas soigné au laboratoire, nous avons observé une rechute rapide. En association avec la quinine dans la proportion de 0 gr. 02 pour 0 gr. 10 de chlorhydr. de quinine, le résultat a été meilleur. Les malades ont été guéris sans rechute, mais le remède a été continué pendant 10 semaines, à raison de 3 doses par jour deux fois par semaine. Le 710 uni au stovarsol a fait disparaître les accès, mais n'a pas empêché la rechute.

710 et quiniostovarsol (28) - SAUTET, à Bastia, a utilisé l'association de ces deux médicaments également actifs avec succès.

Il donne dans son travail 7 de ses observations qui sont démonstratives. La dose totale a été un peu poussée, mais il n'a pas observé de rechutes. L'association médicamenteuse était administrée en cachets renfermant chacun 0 gr. 25 de quiniostovarsol et 0 gr. 02 de 710. Les malades prenaient 4 cachets par jour dont un toutes les 3 heures et continuaient le traitement pendant 7 jours. Chez l'un d'entre eux il s'est produit des douleurs stomacales qui ont fait arrêter sans inconvénients la cure au 5ème jour.

Un enfant de 4 ans a guéri en 4 jours avec une dose de 0 gr. 085 en tout de 710 associé au quiniostovarsol.

PLASMODIUM MALARIAE.

Le Stovarsol qui, d'après VALENTI et TOMMASELLI, agirait sur P. malariae s'est montré totalement inactif dans nos essais d'Algérie sur ce parasite.

Le Quiniostovarsol au contraire manifeste une activité supérieure à celle de la quinine. Nous avons eu l'occasion de

traiter deux cas de fièvre quarte qui sont venus au laboratoire. Tous les deux ont guéri sans rechute en 8 semaines, par application du remède de la façon ci-dessus décrite.

LEGENDRE et CIENFUEGOS ont obtenu des stérilisations durables sans rechute observées chez des paralytiques généraux en leur faisant absorber 1 gramme par jour de Quiniostovarsol pendant 7 à 11 jours.

Nous ne croyons pas utile de parler des résultats négatifs que ces deux auteurs ont observés après l'emploi de 9 corps synthétiques provenant du laboratoire de M. FOURNEAU.

SAUTET et BASTIA se félicitent de l'emploi du 710 associé au quiniostovarsol contre le P. Malariae.

PLASMODEIUM FALCIPARUM.

En Algérie, nous avons reconnu que le stovarsol n'exerçait aucune action heureuse contre cette forme du parasite du paludisme.

Mais le quiniostovarsol (29) nous a donné en Corse un succès inespéré. Donné à la dose de 0 gr. 50 par jour, soit de 0,25 de quinine et de 0,25 de stovarsol, doses infimes et tout à fait insuffisantes pour amener un résultat appréciable, le quiniostovarsol a agi avec la même efficacité qu'un gramme de sulfate de quinine. La fièvre est tombée définitivement en 36 heures et les schizontes ont disparu. Il n'est resté que les gamètes.

Dix-huit cas ont été traités au laboratoire entre 1926 et 1930. Dix-sept ont guéri sans rechute en 8 semaines par application de la méthode déjà décrite. Un seul a présenté après 3 mois

une rechute

qui a guéri très vite par reprise du traitement.

RAYNAL, à Marseille, a administré 1 gr. de quiniostovarsol par jour pendant 4 fois 10 jours séparés par des périodes de repos de 5 jours. Il a vu disparaître les schizontes en 36 heures et les gamètes au milieu de la 3ème cure.

LEGENBRE ET MOINDAIN (30), à Madagascar, se félicitent de l'administration de 1 gr. de quiniostovarsol pendant 10 jours chez les indigènes. Ils remarquent même qu'une dose moitié moindre atteint rapidement tous les schizontes, mais qu'il convient de continuer la médication pendant quelques jours pour obtenir une stérilisation qui s'est montrée durable dans deux cas.

RAYNAL (31) reprenant ses essais arrive à la conclusion que les schizontes disparaissent en 36-40 heures et les gamètes en 10-40 jours.

LAIBERT (32) voit par une cure de 8 jours, à 1 gr. par jour de quiniostovarsol, disparaître à la fois schizontes et gamètes.

MASSIAS estime que le quiniostovarsol n'empêche pas les rechutes dans tous les cas, mais qu'avec un traitement persistant, on peut dominer le parasite de la tierce maligne. Le quiniostovarsol possède en outre de son pouvoir antiparasitaire, une action favorable sur l'état général.

710 FOURNEAU.- Entre les mains de MONIER le 710 (33) employé seul en injection, n'a pas empêché le nombre des schizontes d'augmenter jusqu'à produire un nouvel accès.

Avec les associations suivantes :

{ 7100,02
quinine.....0,10

{ 710..... 0,02
{ stovarsol 0,25

{ 710.....0,02
{ quiniosto-
varsol.....0,25

le même auteur a obtenu de meilleurs résultats; les gamètes

ont toujours disparu très vite; les schizontes ont parfois reparu. L'association du 710 avec le stovarsol semble moins active qu'avec la quinine et surtout le quiniostovarsol. On observe parfois de légers malaises; aussi convient-il de diviser la dose quotidienne, de rester entre 0,06 gr. et 0,08 gr. de 710 par jour et de ne pas prolonger le traitement plus de 7 jours, pour le reprendre après une période égale de repos .

Au laboratoire ont été traités sans rechutes deux malades avec 710 et quinine, et deux malades avec 710 et quiniostovarsol en observant la posologie de MONIER.

SAUTET qui a expérimenté plus largement en Corse le 710 + quiniostovarsol trouve à ce mélange des qualités thérapeutiques du plus grand intérêt. La stérilisation parasitaire peut être obtenue avec seulement 7 gr. de quinine, grâce à l'association de ce remède avec 7 gr. de stovarsol et 1gr.12 de 710. Les doses qu'il recommande sont les suivantes :

Jusqu'à 5 ans	3	cachets	de	0,005	de	710
De 5 à 10 ans	2	"	"	0,02	"	"
De 10 à 14 ans	3	"	"	"	"	"
Après 14 ans	4	"	"	"	"	"

Le traitement dure deux fois 7 jours séparés par une cure de repos de 5 jours.

Plasmoquine. - Un malade (34) porteur de P. falciparum, schizontes et gamètes, avec un mauvais état général, et ayant eu antérieurement de l'hémoglobinurie, a été traité à la plasmoquine simple parce que l'administration de 2 centigrammes de quinine provoquait l'apparition d'albumine dans les urines. La

disparition des gamètes a été très rapide et durable. Après une première libération de tous les schizontes, le malade a eu une rechute. Mais, comme il supportait très bien la plasmoquine, nous sommes parvenus à le débarrasser par un traitement prolongé.

Un enfant qui est venu dans les mêmes conditions a été traité de même. Il a fait une rechute qui a motivé l'emploi de la quinioplasmine, qui a été bien supportée et a terminé l'épisode.

Trois autres malades ont été traités aussi à la quinioplasmine donnée de la façon qui nous est habituelle : 3 comprimés par jour pendant 7 jours, puis 3 comprimés en un jour deux fois par semaine jusqu'à 8 semaines. Les résultats ont été excellents. Les malades n'ont pas fait de rechutes.

BIBLIOGRAPHIE

1. A. GAUTIER. Ac. des Sc., 10 février et 28 avril 1902 - Ac. de Méd. 11, 25 février, 29 août, 30 décembre 1902.
2. A. BILLET Congrès intern. de Paris, 1900.
3. LAVERAN Ac. de Méd. 16 décembre 1902 et 13 janvier 1903.
Traité du Paludisme, Paris, Masson 1907.
4. COCHEZ Soc. de Médec. d'Alger, 26 juin 1902.
5. W.G. ROSS Journ. of Trop. Méd. 15 décembre 1902.
6. E. LEGRAIN Rev. Méd. de l'Afrique du Nord, février 1903.
7. SEGUIN Ann. d'Hyg. et de Méd. coloniales, 1903.
8. P. CARNOT Paris médical, 3 novembre 1917.
9. KOCH Deut. med. Woch. 1905.
10. GEORGOPOULOS Munch. med. Woch. 1918, n° 12
11. TER GREGORIANZ Therap. Monats, 23 p. 448.
12. VASSAL Philippine Journ. of Science, 1 février
13. GONDER et DAPAS, Wien. med. Woch., 1908, n° 23.
14. P. RAVAUT, Syphilis, paludisme, emibiase, Paris 1922, Masson, p. 121.
15. IVERSEN, Deut. med. Woch., 1910, n° 41.
16. NOCHT et WERNER, Deut. med. Woch., 1910, n° 34, - WERNER, Ibid. 1910
19 septembre, n° 39. WERNER Arch. für Schiff. u. Trop. Hyg.
1912, 16, Beih. 1.
17. Ch. NICOLLE et E. CONSEIL, Bull. Path. Exot., 3, 1910, p. 708.
18. E. FOURNEAU, Ann. Inst. Pasteur, 35, Sept. 1921, E. FOURNEAU.
A. NAVARRO-MARTIN, M. et Mme TREFOUEL, Soc. Biol. 1922, p. 1197.
Ann. Inst. Pasteur, 37, Juin 1923.
19. VALENTI et TOMASELLI, Il Policlinico, f. 36, 9 septembre 1924.
20. MARCHOUX, E. Bull. Soc. Path. Exot., 2 févr. 1923, - Ibid., 9 mai 1923.
MARCHOUX, Paris méd., 22 novembre 1924.
Ann. Inst. Pasteur, Mars 1925, t. 39, p. 197.
21. F. GUERIN, E. BOREL et M. ADVIER, Bull. Soc. Path. Exot. Avril 1927
p. 331.
22. BOYE, C.R., t. CLXXXIII, 1926, p. 325.
22. F.M.A. LEGENDRE et A. CIENFUEGOS, Bull. Soc. Path. Exot., t. VIII, 1927.
p. 456.

23. J. RAYNAL. Bull. Soc. Path. Exot. , Mai 1927, p. 665.- Ibid.
p. 408.
24. F.M.A. LEGENDRE, A. MONDAIN et RAZFINDRAMAMBA, Bull. Soc.
Path. Exot., t. XXII, p. 137, 1929.
25. Ch. MASSIAS, Ibid., t. VI, 1930, p. 561.
26. MONIER, Ibid. Février 1931, p. 93.
27. - Ibid. Février 1931, p. 97.
28. SAUTET, Ibid. . Décembre 1932, p. 1074.
29. MARCHOUX et QUIÉLICI, Ibid. 10 nov. 1926, p. 782.
30. LEGENDRE et MONDAIN, Bull. Soc. Path. Exot. , 1926, p. 782.
31. RAYNAL, Marseille Médical, Mars 1929.
32. LAMBERT, Bull. Soc. Path. Exot., 1928, p. 760.
33. MONIER, Ibid. , 1931, p. 378.
34. - Ibid. , 1931, Février, p. 101.