

SOCIETE DES NATIONS.

C.H./Malaria/214.

Genève, le 7 mai 1934.

ORGANISATION D'HYGIENE.

Commission du Paludisme.

Le Directeur médical a l'honneur de communiquer ci-après un extrait de

"NOTES SUR LE TOTAQUINA".

Communication faite le 16 décembre 1933 à la F.M.S. Division de la "British Medical Association" par le Dr. J.W. Field, de l'Institut pour recherches médicales de Kuala Lumpur, Etats Malais fédérés.

I

OBSERVATIONS CLINIQUES.

Le matériel clinique pour cette enquête provient de 417 cas de paludisme traités par l'Auteur et qui ont été suivis pendant une période de sept jours, les examens du sang étant pratiqués chaque jour, en goutte épaisse et avec dénombrement de parasites. La moitié de ces cas environ a été traitée par le totaquina et l'autre moitié dans des conditions parallèles par le bichlorhydrate de quinine.

Le totaquina employé correspondait au type II et avait été préparé par la maison Howards de Londres.

Méthodes d'administration du totaquina.

(a) Sous forme de solution du bichlorhydrate contenant 2% du mélange des bases, préparée par dissolution de 40 grammes de totaquina dans 247 c.c. d'acide chlorhydrique normal et addition d'eau jusqu'à 2.000 c.c.

ou (b) Totaquina, (Bases) donné dans des capsules de gélatine;

ou (c) Totaquina, (Bases) donné sous forme de poudre.

II.

Dosage.

Pour les quelques premiers cas de chaque série, un total journalier de 1,30 gramme.

Pour les cas suivants, un total journalier calculé sur la base de soit d'un gramme, soit de deux grammes par 100 livres anglaises de poids du corps (0,022 gramme ou 0,044 gramme par kilo).

A tous les cas, le médicament a été administré en deux doses, à 10 heures du matin et 4 heures de l'après-midi environ.

Choix des cas.

Les cas traités n'ont pas été choisis spécialement, sauf que l'on a exclu :

- (a) Les cas qui semblaient ne pas devoir tolérer un traitement par voie orale;
- (b) Les cas ayant subi un traitement antérieur par la quinine dans les trois jours précédant leur mise sous observation;
- (c) Les cas compliqués d'une façon quelconque par d'autres maladies;
- (d) Quelques cas d'une gravité exceptionnelle.

Tous les malades sont de nationalité indienne, chinoise, malaise ou sikh; ils sont des deux sexes, de tous les âges - du bas âge à la vieillesse -, et on peut les considérer comme représentant assez bien les malades admis pour paludisme dans un grand hôpital de district utilisé par les artisans et les paysans.

Disparition des parasites.

Les tableaux 1 et 2 mettent en comparaison l'efficacité du totaquina pour libérer le sang périphérique des parasites, avec celle de la quinine. On n'a choisi pour cette comparaison que les cas qui n'avaient pas été traités récemment par la quinine.

TABLEAU 1.

DISPARITION DES PARASITES ASEXUES DU SANG PERIPHERIQUE APRES LE COMMENCEMENT DU TRAITEMENT.		TIERCE MALIGNE 222 CAS.	
		TOTAQUINA	QUININE
Dans	1 jour	9 pour cent	12 pour cent
"	2 "	27 "	40 "
"	3 "	33 "	33 "
"	4 "	14 "	9 "
"	5 "	9 "	3 "
"	6 "	5 "	2 "
"	7 "	2 "	1 "

TABLEAU 2.

DISPARITION DES PARASITES ASEXUES DU SANG PERIPHERIQUE APRES LE COMMENCEMENT DU TRAITEMENT.		TIERCE BENIGNE 78 cas.	
		TOTAQUINA	QUININE
Dans	1 jour	7 pour cent	9 pour cent
"	2 "	36 "	43 "
"	3 "	31 "	36 "
"	4 "	15 "	9 "
"	5 "	11 "	3 "
"	6 "	0 "	0 "
"	7 "	0 "	0 "

Il semble qu'il y ait un léger retard dans la disparition des parasites asexués dans les séries traitées par le totaquina si on les compare aux séries traitées par la quinine. Ce retard est plutôt plus évident dans le cas de tierce maligne que dans le cas de tierce. Il montre une légère supériorité de la quinine sur le totaquina pour autant que le taux de disparition des parasites puisse être considéré comme critère.

Les cas de quarte sont trop peu nombreux pour permettre de les comparer dans un tableau statistique.

Durée de la fièvre.

Les tableaux 3 et 4 montrent de quelle façon la température réagit au traitement.

TABLEAU 3.

DUREE DE LA FIEVRE APRES LE COMMENCEMENT DU TRAITEMENT.		TIERCE MALIGNNE 222 CAS.	
TEMPERATURE	TOTAQUINA	QUININE	
1 jour	31 pour cent	37	pour cent
2 "	32 "	26	"
3 "	9 "	12	"
4 "	8 "	3	"
5 "	2 "	1	"
6 "	0 "	0	"
7 "	0 "	0	"
sans fièvre	17 "	21	"

TABLEAU 4.

DUREE DE LA FIEVRE APRES LE COMMENCEMENT DU TRAITEMENT.		TIERCE BENIGNE 78 CAS.	
TEMPERATURE	TOTAQUINA	QUININE	
1 jour	45 pour cent	27	pour cent
2 "	20 "	24	"
3 "	4 "	9	"
4 "	2 "	3	"
5 "	0 "	0	"
6 "	0 "	0	"
7 "	0 "	0	"
sans fièvre	29 "	27	"

Il résulte de ces chiffres qu'il n'y a pas de différence significative dans la durée de la fièvre pour les cas traités par le totaquina et la quinine. Pour la tierce il y a un léger avantage en faveur du totaquina.

Symptômes toxiques.

L'une des objections que l'on a parfois soulevées contre l'usage du "Chinchona fébrifuge" est sa tendance à causer des vomissements. Dans le tableau 5 nous comparons le totaquina avec la quinine à ce point de vue. Il n'y a pas de différence significative.

TABLEAU 5.

ANALYSE DES SYMPTOMES TOXIQUES. PALUDISME : TOUTES FORMES 417 CAS.		
VOMISSEMENTS	TOTAQUINA	QUININE
Avant le traitement	22 pour cent	28 pour cent
1er jour	12 "	12 "
2ème "	22 "	13 "
3ème "	14 "	17 "
4ème "	7 "	10 "
5ème "	3 "	6 "
6ème "	3 "	3 "
7ème "	1 "	1 "

Dosage.

Les doses administrées ont été en général de un ou deux grammes par jour par 100 livres anglaises de poids du corps. La première de ces doses n'est pas toujours assez forte pour être efficace, et la deuxième est parfois mal tolérée. La dose optimum est probablement entre les deux, soit environ 1,5 gramme ou 20 grains par jour pour l'adulte asiatique moyen. Pour les enfants, une dose relativement plus forte est préférable et une dose journalière de 2 grammes par 100 livres anglaises de poids du corps est certainement plus efficace qu'un gramme, tout en étant en même temps parfaitement tolérée.

Mode d'administration.

Le totaquina peut être donné soit sous sa forme originale de mélange de bases ou en solution acide. Pour des raisons théoriques, le premier mode d'administration est probablement préférable. Les capsules sont faciles à administrer, mais la poudre peut être aisément administrée telle quelle avec une gorgée d'eau. C'est un mode d'administration que je recommande à ceux qui ne l'ont pas encore essayé. Les alcaloïdes, comme simples bases, étant beaucoup moins solubles que leurs sels sont moins amers, tandis que dans le paludisme aigu tout au moins, il semble y avoir de bonnes raisons théoriques pour limiter l'absorption de radicaux acides.

Si l'on administre le médicament sous forme de solution, la solution de bichlorhydrate ou de citrate peut être recommandée. Les bases sont presque complètement solubles dans l'acide chlorhydrique et citrique, mais pas tout à fait, de sorte qu'il est préférable de filtrer avant l'usage.

On a essayé d'administrer le totaquina par la voie hypodermique sous la forme d'une solution de bichlorhydrate à 50%, mais ces injections sont nettement plus douloureuses que les injections semblables de quinine et ne peuvent être recommandées.

CONCLUSIONS.

Dans les conditions existant dans un grand hôpital de district dans les Etats Malais fédérés, et pour le genre de cas de paludisme que l'on y admet, on peut conclure que le totaquina donne d'excellents résultats. Dans une série de 417 cas, 236 ont été traités par le totaquina et 181 par le bichlorhydrate de quinine avec des doses variant parfois au-dessus et parfois au-dessous de celles qui sont utilisées dans la pratique clinique ordinaire. Au point de vue de l'efficacité thérapeutique, il est difficile de choisir entre ces deux médicaments, les petites différences qui ont été observées étant en faveur de la quinine.

II.

TOXICITE POUR LES ANIMAUX.

Recherches effectuées au moyen d'injections intraveineuses suivant la technique de Giemsa (C.H./Malaria/183).

La toxicité du totaquina pour les animaux de laboratoire a fait l'objet de recherches. On trouvera dans le tableau 6 un résumé des résultats. On n'a pas trouvé de différence notable dans les effets toxiques du totaquina et de la quinine lorsqu'on les administre en solutions à 1% et par injection intraveineuse à des lapins indigènes.

TABLEAU 6.

MEDICAMENTS DONNES A DES LAPINS SOUS FORME D'INJECTIONS INTRA-VEINEUSES EN SOLUTION ACIDE CONTENANT 1% DE BASE, CHAQUE INJECTION AYANT PRIS AU MOINS CINQ MINUTES POUR ETRE EFFECTUEE.

DOSE EN GRAMMES POUR 1 GRAMME DE POIDS DU CORPS.	TOTAQUINA II (Howards)		QUININE	
	Ont survécu.	Morts	Ont survécu.	Morts
0,000019 gr.	4	0	4	0
0,000025 "	3	1	4	0
0,00003 "	4	0	2	2
0,000035 "	9	0	8	0
0,00004 "	1	1	2	1
0,000045 "	0	0	0	1
0,00005	0	1	0	0

On a donc trouvé que la limite de tolérance pour les lapins indigènes est de 35 milligrammes par kilo. (Les expériences ont porté sur 48 lapins). Ce chiffre de 35 millig. est sensiblement plus élevé que celui mentionné par Giemsa qui, utilisant la même technique, a trouvé que la dose maximum de l'échantillon de totaquina du type II qu'il avait étudié, pouvant être tolérée, était de 19 milligrammes par kilogramme.

(Pour ces raisons, il a été décidé de répéter les expériences sur une petite échelle pour confirmer ce qui avait été trouvé et les résultats suivants ont été communiqués au Secrétariat par le Dr. Field, en date du 29 mars 1934).

Animal employé	Poids du corps en grammes	Médicament	Dose par gramme de poids du corps.	Résultats.
Lapin 1	1.212	Totaquina	0,00035 gr.	En vie et en bonne santé après 7 jours.
" 2	1.177	"	"	d°
" 3	1.042	"	"	d°
" 4	1.465	"	"	d°
" 5	1.020	"	"	d°
" 6	985	"	"	d°
" 7	1.220	Quinine	"	d°
" 8	1.110	"	"	d°
" 9	1.152	"	"	Mort pendant l'inoculation.
" 10	1.015	"	"	En vie et en bonne santé après 7 jours.
" 11	1.014	"	"	d°
" 12	1.220	"	"	d°

Le p H des solutions (bichlorhydrate) était de 3 à 3,5.

Bien que l'expérience qui a été refaite n'ait eu lieu que sur une petite échelle, les résultats concordent entièrement avec les précédents.