

Genève, le 20 septembre 1938.

ORGANISATION D'HYGIÈNE

COMMISSION DU PALUDISME

ACTION DE L'ATÉBRINE ET DE LA QUININE SUR L'INCIDENCE DES
GAMÉTOCYTES DU PLASMODIUM FALCIPARUM DANS LE SANG PÉRIPHÉRIQUE.

par le Lieutenant-Colonel J.A. Sinton, I.M.S. (retraité).

("Malaria Laboratory, Horton Hospital", Epsom).

De très nombreux chercheurs ont signalé qu'alors que les médicaments anti-paludéens, appartenant à la série acridine (atébrine, quinacrine et acriquine) possèdent une action destructive très nette sur les formes asexuées de P. vivax, P. malariae et P. falciparum, ainsi que sur les formes sexuées de ces deux premières espèces de parasites, ils n'en exerceraient par contre aucune sur les gamétocytes du P. falciparum.^{x)} Beaucoup, parmi ces observateurs, déclarent également que l'administration de ces médicaments ne prévient pas la formation des croissants, ni leur apparition dans le sang périphérique, soit pendant, soit après l'application du traitement.^{x)}

Bien qu'on n'ait pas effectué à Horton une série prolongée de recherches en vue de déterminer l'influence de l'atébrine et de la quinine sur l'incidence et le nombre des croissants dans le sang périphérique, nos travaux nous ont néanmoins permis de réunir des renseignements fort intéressants.

(1) Observations générales sur le nombre des croissants.

Buchanan (1902), Ross et Thomson (1910), Thomson (1911) ont signalé que les croissants font d'habitude leur première apparition dans le sang périphérique dix jours, environ, après la découverte des premières formes asexuées. Ils déduisent de leurs observations que ces parasites sexués exigent de huit à dix jours pour atteindre le stade de développement auquel ils apparaissent dans la circulation sanguine. Sinton (1926) a passé en revue et discuté tout ce qui a été publié sur ce sujet; et il a fourni, à l'appui de cette opinion, des preuves complémentaires.

x) La bibliographie concernant ce sujet est passée en revue dans le Quatrième rapport général de la Commission du Paludisme et ses annexes (1937).

L'étude d'environ cent cas d'infection, obtenus avec différentes souches de P. falciparum (principalement roumain), démontre également que l'apparition ou l'accroissement du nombre des gamétocytes dans le sang périphérique se trouvent presque toujours en rapport avec l'accroissement, dix jours auparavant, du nombre des parasites asexués. Cette concordance semble se produire indépendamment du fait que le malade ait été traité avec la quinine ou l'atébriane, ou qu'il soit resté sans traitement, bien que, comme nous le verrons ultérieurement, ce dernier puisse avoir une action sur le nombre de ces formes.

En outre, Sinton (1926), a constaté aux Indes que, dans des infections récentes aiguës, dues au P. falciparum, "il semble exister un rapport très net entre l'importance quantitative, dans le sang périphérique, des parasites asexués et le nombre des croissants qui apparaissent environ dix jours plus tard". Kligler et Reitler (1918), signalent également, en Palestine, que l'accroissement du nombre des gamétocytes semble varier en raison directe de l'intensité de l'infection, tout au moins lorsqu'il s'agit du P. vivax et du P. falciparum. Les cas enregistrés à Horton viennent à l'appui de cette conclusion quant à notre souche roumaine de P. falciparum.

(2) Action de l'atébriane sur la prévalence des croissants.

Certains observateurs affirment que l'atébriane possède une action à retardement sur les croissants, qu'elle fait disparaître quatre ou cinq jours après la fin du traitement. D'autres expérimentateurs suggèrent que ce médicament est susceptible d'exercer sur ces formes une action excitatrice, en ce qu'il peut, soit stimuler la formation de croissants, soit forcer ceux-ci à passer des organes internes dans le sang périphérique, au cours des premières phases du traitement.

De nombreux auteurs ont également soutenu autrefois que le traitement par la quinine peut exercer une action stimulante sur la formation des croissants, problème qui fut minutieusement discuté par Amies (1930). Cette affirmation paraît être principalement fondée sur l'observation qu'une semaine environ après le début du traitement, le nombre des porteurs de croissants et celui de ces formes sexuées sont souvent supérieurs à ce qu'ils étaient avant le traitement.

Dans les cas aigus de paludisme normalement contracté, étudiés aux Indes par Sinton (1926), après trois à quatre jours d'un traitement à la quinine, le nombre des porteurs de croissants était environ trois fois plus considérable qu'avant ledit traitement. Dans la série actuelle de vingt-trois cas traités par des doses de quinine ne dépassant pas 0,gr.6 par jour et administrées avant la présence de croissants dans le sang périphérique, on a remarqué que, dans 26% des cas environ, ces formes n'apparaissaient jamais par la suite, ou bien alors en un nombre infime seulement. Sur douze cas traités par des doses variant de 1,gr.0 à 1,gr.3 de quinine, le pourcentage a été de 75; et, sur dix-neuf cas traités au moyen de doses variant de 1,gr.6 à 2,gr.0, il fut de 94. Cela ne justifie pas la thèse selon laquelle la quinine agit à la manière d'un stimulant provoquant l'apparition des croissants, car le nombre de ces derniers a été plus considérable après l'absorption de faibles doses qu'après celle de doses considérables de quinine.

Le rapport sur l'atébrine qu'a publié Kingsbury (1936) démontre également que les gamétocytes, après traitement au moyen de ce remède, peuvent se rencontrer en plus grand nombre qu'avant. Dans nos séries, nous avons obtenu des résultats similaires. Sur quarante-six cas où l'on fit intervenir l'atébrine avant la présence de croissants dans le sang, ces formes sont apparues, dans environ 60% des cas, dix jours environ après le début du traitement. Sur cinquante-quatre des cas traités par la quinine dans des conditions semblables, le pourcentage fut de 46. Cela pourrait donner à penser que, si l'atébrine stimule la production des gamétocytes, son action se révèle plus intense que celle de la quinine. D'autre part, dans vingt-six cas aigus qui n'ont été soumis à aucun traitement, des croissants ont fait leur apparition chez presque 76 % des malades, bien que, pour beaucoup d'entre eux le nombre de parasites asexués n'ait jamais atteint un niveau aussi élevé que celui que l'on a observé dans les cas ayant fait l'objet d'un traitement. Ces constatations militent en faveur de l'opinion qui veut que l'atébrine, aussi bien que la quinine, tende à gêner la production des gamétocytes dans les infections dues au P. falciparum plutôt qu'à la stimuler (voir ci-dessous).

Lorsque cette maladie se présente avec une gravité de nature à nécessiter un traitement, elle s'accompagne en général, parallèlement, d'un accroissement du nombre des parasites asexués. Si le malade surmonte la crise sans l'aide d'aucun traitement, on s'attend, dans la plupart des cas, à trouver des gamétocytes dix jours plus tard environ. On admet maintenant d'une façon générale que la quinine, tout comme l'atébrine, peut seulement arrêter ou prévenir le développement des gamétocytes à leur tout premier stade ou celui de leurs précurseurs appartenant au cycle asexué. Ceci étant, le traitement opéré à l'aide de ces drogues semblerait ne pas devoir affecter d'une manière sensible l'apparition des formes asexuées pendant une semaine environ (c'est-à-dire vers la fin d'un traitement normal), si elles avaient déjà atteint un stade de développement leur permettant de résister aux médicaments. Si l'on applique un traitement très précoce, le nombre des gamétocytes atteignant le stade de résistance aux médicaments, serait faible et, en conséquence, ils n'apparaîtraient ultérieurement qu'en très petit nombre.

Par contre, si l'on tarde à appliquer le traitement, un plus grand nombre de jeunes gamétocytes étant alors parvenus au stade de résistance au médicament, il s'en trouvera, par la suite un plus grand nombre dans le sang périphérique. Cette augmentation du nombre des croissants observée après le traitement soit à la quinine, soit à l'atébrine, semble être simplement le résultat de la séquence naturelle trophozoïto-gamétocyte ci-dessus mentionnée. De même que les travaux d'Amies (1930) tendent à prouver que l'action stimulante attribuée à la quinine est fictive, il semblerait qu'il en soit ainsi de l'atébrine. La seule preuve pouvant fournir quelque appui à l'opinion selon laquelle l'atébrine tendrait à obliger les gamétocytes à passer dans le sang périphérique, réside dans la rapide apparition, après le traitement de ces quelques rares formes, non parvenues à maturité, qu'a décrites Sinton (1938).

Le pourcentage le plus considérable de porteurs de croissants constaté après un traitement à l'atébrine, par comparaison avec le traitement à la quinine, pourrait faire croire que l'atébrine possède une action stimulante plus puissante que la quinine. Ce fait pourrait également se trouver expliqué si, aux doses utilisées, l'atébrine se révélait moins efficace que la quinine contre les premiers stades des gamétocytes ou de leurs précurseurs. Nous en discuterons plus loin.

On n'a pas pu trouver la preuve d'un ralentissement quelconque dans l'action de l'atébrine. L'intensité de la prolifération et le taux de disparition des croissants, après traitement, semblent dépendre de l'intensité du traitement lui-même et de la période à laquelle on a déclenché l'attaque.

Conclusions.

Les preuves dont on dispose ne militent pas en faveur de l'affirmation selon laquelle, dans les cas d'infection par P. falciparum, la quinine ou l'atébrine peuvent l'une ou l'autre agir comme un stimulant de la production des gamétocytes. On n'a pas pu constater de retard dans l'action de l'atébrine sur les croissants.

(3) Effets comparatifs de l'atébrine et de la quinine sur l'incidence des croissants.

On a enregistré des observations concernant l'incidence des gamétocytes pendant et après le traitement d'environ 100 cas aigus, dans la phase de début de l'infection par P. falciparum. Dans ces cas, on a administré soit de la quinine, soit de l'atébrine, en variant le dosage.

Ces médicaments n'ne paraissant agir que dans le stade de début des gamétocytes falciparum, nos observations se sont trouvées limitées principalement à l'étude des cas où le traitement fut appliqué avant l'apparition constatée, de gamétocytes dans le sang périphérique, de ces formes de gamétocytes.

(a) Dosage de l'atébrine par rapport à la production des croissants.

On a analysé 46 cas dans lesquels ce médicament fut administré "per os" avant que n'apparaissent les croissants pendant des attaques aiguës de paludisme dû au P. falciparum. Les constatations effectuées suggèrent les conclusions suivantes :

(i) Un traitement consistant en une seule dose de 0,gr.6 d'atébrine, suivie par des doses de 0,gr.3 pendant 5 à 7 jours, le médicament étant administré alors qu'on ne trouve pas plus de 1 parasite par champ de film mince, est rarement suivi de l'apparition de croissants susceptibles d'être découverts dans le sang périphérique (six cas).

(ii) Si l'on fait suivre une dose unique de 0,gr.6 d'atébrine d'une seule dose de 0,gr.3 administrée le jour suivant ou le jour d'après, on obtient souvent un résultat identique, mais moins fréquemment que si l'on applique un traitement plus prolongé (cinq cas). Dans l'un des cas où la seconde dose fut de 0,gr.6, il ne fut pas possible de découvrir de gamétocytes, bien qu'à l'origine on eût constaté 2 à 3 parasites asexués par champ de film mince avant le début du traitement.

(iii) En général, on ne constate plus de gamétocytes ou seulement un très petit nombre d'entre eux, après une dose unique de 0 gr.6 administrée lorsque le nombre des parasites est inférieur à 10 pour 100 champs de film mince, mais lorsque l'on rencontre environ 50 ou plus de parasites par 100 champs, ces formes peuvent être, plus tard, rencontrées en nombre relativement important (5 cas).

(iv) Sept cas où le nombre des parasites asexués a varié de 1 à 180 par 100 champs, furent traités au moyen de 0 gr.3 d'atébriane administré quotidiennement pendant 5 à 7 jours. Dans un unique cas, seulement, on a ultérieurement constaté la présence de quelques rares gamétocytes. Toutefois, lorsque la durée du traitement n'a pas dépassé 2 à 3 jours, le nombre des gamétocytes s'est, en général, révélé plus élevé, notamment chez les malades comportant 1 à 2 parasites par champ de film mince (5 cas).

(v) Une dose de 0 gr.3 d'atébriane administrée un jour sur deux, n'a pu empêcher l'apparition de gamétocytes (3 cas), bien que dans l'un des cas on n'eût constaté que 1 parasite par 20 champs.

(vi) Une seule dose de 0 gr.3 à 0 gr.4 d'atébriane n'est pas parvenue, dans 9 cas sur 10, à empêcher l'apparition de gamétocytes, même lorsque le nombre des parasites asexués était inférieur à 10 pour 100 champs (2 cas).

Ces résultats donnent à penser que lorsque l'atébriane est administrée avant l'apparition des croissants dans le sang périphérique, (a) une seule dose de 0 gr.3 paraît avoir peu d'influence sur la diminution du nombre des gamétocytes apparaissant ultérieurement, (b) une dose de 0 gr.6 d'atébriane, administrée en un jour, agit plus efficacement sur la réduction du nombre des croissants apparaissant par la suite, que la même dose totale de médicament administrée en deux ou plusieurs jours successifs, et (c) lorsque l'on applique un traitement de 0 gr.3 administré pendant 5 à 7 jours, le nombre des porteurs de gamétocytes est, d'habitude, très faible, plus spécialement si la dose administrée le premier jour s'élève à 0 gr.6.

L'étude des résultats obtenus par nous donne également à penser que, de même que pour l'atébriane, une forte dose de quinine, administrée en un seul jour, est plus efficace que l'administration d'une quantité totale égale répartie sur deux jours ou davantage. Cela résulte probablement de la concentration plus forte du médicament, temporairement effectuée dans l'organisme. Par ailleurs, il y a plus de chances en attaquant les pré-gamétocytes un jour plus tôt, c'est-à-dire avant qu'un nombre important d'entre eux n'ait atteint le stade de résistance au médicament.

(c) Discussion.

Après un traitement à la quinine et à l'atébriane, appliqué avec une posologie appropriée, alors que le nombre des parasites asexués était encore faible, on a constaté, en pareil occurrence, que le nombre des porteurs de croissants

était moindre et que l'intensité gamétocyte était plus faible que dans le cas d'un traitement commencé à une période où les formes asexuées étaient plus nombreuses.

Il existe presque certainement, au stade de début de l'infection, une relation étroite entre le nombre des formes asexuées et celui des gamétocytes apparaissant plus tard. Lorsque le nombre des parasites asexués est inférieur à 10 par 100 champs de film mince, cela signifie d'habitude que l'attaque aiguë n'a pas duré très longtemps et que, par conséquent, un petit nombre seulement de jeunes gamétocytes a eu le temps d'atteindre le stade de résistance au médicament. En pareil cas, un traitement précoce devrait empêcher le développement ultérieur de la plupart de ces formes. Par ailleurs, si le traitement est suffisant pour obtenir une forte diminution dans le nombre des formes asexuées, la quantité de pré-gamétocytes diminuera, elle-même, également.

Dans les cas observés par nous, lorsque le traitement fut appliqué à une période où les parasites asexués étaient nombreux, l'attaque a généralement continué à progresser pendant quelque temps. De nombreux gamétocytes ont alors dû se former et beaucoup d'entre eux doivent avoir atteint le stade de croissance leur permettant de résister à la médication. Dans des cas de cet ordre, on pouvait donc s'attendre - comme cela s'est en effet produit - à rencontrer des gamétocytes dans le sang périphérique, avec plus de fréquence et en nombre plus élevé, et ce en dépit du traitement.

Ces constatations soulignent l'importance d'un traitement précoce dans les infections dues au P. falciparum, comme moyen de réduire les facultés de ce dernier en tant que producteur de gamétocytes.

Certains expérimentateurs considèrent qu'une dose de 1 gr., 0 à 1 gr., 3 de quinine équivaut à un pouvoir schizontocide de 0 gr., 3 d'atébrine. Lorsque nous avons établi une comparaison entre 19 cas traités par nous au moyen de 0 gr., 3 d'atébrine, et 12 cas où l'on administra 1 gr., 0 à 1 gr., 3 de quinine, nous avons constaté que, dans la série traitée à l'atébrine, 53 % des cas n'ont révélé ultérieurement que peu ou point de gamétocytes, alors que les séries traitées à la quinine en ont donné environ 75 %. Dans un autre lot de 15 cas, où l'on administra 0 gr., 6 d'atébrine, les résultats indiquèrent environ 60 % contre près de 95 % dans 19 cas où l'on administra de 1 gr., 6 à 2 gr., 0 de quinine. Ces constatations donnent à penser que, en ce qui concerne le pouvoir de s'opposer à la production des gamétocytes, une dose de 0 gr., 3 ou 0 gr., 6 d'atébrine est, respectivement moins efficace qu'une dose de 1 gr., 0 ou 2 gr., 0 de quinine, tout au moins avec la souche roumaine de P. falciparum, étudiée par nous. Le nombre des cas en question est toutefois trop faible pour pouvoir édifier sur eux un exposé dogmatique, mais les résultats sont suggestifs.

Une dose relativement massive d'atébrine (0 gr., 6) ou de quinine (1 gr., 6 - 2 gr., 0), administrée en un seul jour, semble être plus efficace pour réduire le nombre des porteurs de croissants constaté ultérieurement ainsi que l'intensité des infections gamétocytes qui en résulte, que ne l'est la même quantité totale de médicament, répartie sur une période de deux jours ou davantage. Ces constatations donnent à penser

que, dans le traitement de fièvres tertiaires malignes, il serait avantageux de donner, au moins, au malade, aussitôt que possible, une forte dose, soit d'atébriane, soit de quinine. De cette façon, on réduirait probablement la quantité de gamétocytes présents dans le sang et, s'ils doivent y apparaître, leur nombre serait, sans doute, très inférieur à ce qu'il aurait été après l'administration de petites doses quotidiennes. Cela aiderait à réduire les risques d'infection par moustiques.

(4) Conclusions.

D'après les expériences que nous avons pu effectuer en matière d'infection par le falciparum, les résultats obtenus nous mènent aux conclusions provisoires suivantes:

(a) L'accroissement du nombre des gamétocytes est presque invariablement associé à l'accroissement du nombre des trophozoïtes constatés environ 10 jours plus tôt.

(b) Le nombre des gamétocytes constaté aux stades de début d'infections récentes semble être en relation directe avec le nombre précédemment constaté de parasites asexués, sauf modification résultant d'un traitement.

(c) On n'a pu obtenir aucune preuve précise que, soit l'atébriane soit la quinine stimulent d'une façon marquée l'apparition de gamétocytes dans le sang périphérique. Les accroissements post-thérapeutiques enregistrés paraissent être simplement l'expression de la séquence normale trophozoïtes-gamétocytes.

(d) Lorsque l'on a comparé respectivement une dose unique quotidienne de 0 gr., 3 et 0 gr. 6, d'atébriane, avec des doses de 1 gr., 0 à 1 gr., 3 et 1 gr., 6 à 2 gr., 0 de quinine, le premier de ces deux médicaments a semblé être moins propre à réduire le nombre des gamétocytes apparus pendant et peu après le traitement.

(e) Lorsque l'on administre, en un seul jour, une dose massive d'atébriane (0 gr., 6) ou de quinine (2 gr., 0), on constate, dans le sang périphérique, l'apparition d'un nombre de gamétocytes moindre que lorsque l'administration de la même dose totale est répartie sur deux jours ou davantage.

(f) Plus tôt l'on applique un traitement intensif, dans les cas d'infection par falciparum, et moins il se produit de gamétocytes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

AMIES, C.R. (1930) Bull. Inst.Med.Res.Fed.Malay States
No 2 de 1930.

BUCHANAN, A. (1902) Trans.Mal.Conference,Nagpur, pp.33-35.

KINGSBURY, A.N. (1936) Ann.Rept.Inst.Med.Res.Malay States pour
1935, pp.8-11.

KLIGLER, I.J. et REITLER, R. (1928) Jl.Prev.Med., (2), pp.415-432.

MALARIA COMMISSION, LEAGUE OF NATIONS (1937) (IVth General Report
: Qt.Bull.Health Organ., League of Nations, (6) pp.895-1033.

ROSS, R. et THOMSON, D. (1910) Ann.Trop.Med.& Parasit., (4), pp.267-300.

SINTON, J.A. (1926) Ind.Journ.Med.Res., (13), pp.895-916.

idem: (1938) Trans.R.Soc.Trop.Med.& Hyg., (32), pp.11-12.

THOMSON, D. (1911) Ann.Trop.Med.& Parasit., (5), pp.57-82.