

1-10001
C.H./Malaria/274

ARCHIVES ROUMAINES
DE
PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE
ET DE
MICROBIOLOGIE

EXTRAIT

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE COMPARÉE
DE L'ATÉBRINE SEULE OU ASSOCIÉE
AVEC D'AUTRES PRODUITS ANTIPALUDÉENS
DANS L'INFECTION NATURELLE

par

M. CIUCA, M. FRANKE, E. ALEXA

avec la collaboration de

C. AGAPI, E. LUPU, E. MANOLIU

(HÔPITAL IZOLAREA ET LABORATOIRE RÉGIONAL DE IASSY)

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
120, BOULEVARD ST-GERMAIN, PARIS (VI^e)

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE COMPARÉE
DE L'ATÉBRINE SEULE OU ASSOCIÉE
AVEC D'AUTRES PRODUITS ANTIPALUDÉENS
DANS L'INFECTION NATURELLE (1)**

par

M. CIUCA, M. FRANKE, E. ALEXA

avec la collaboration de

C. AGAPI, E. LUPU, E. MANOLIU

(HÔPITAL IZOLAREA ET LABORATOIRE RÉGIONAL DE IASSY)

Depuis la découverte de l'atébrine par Mietsch et Mauss et les premières recherches cliniques de Kikut, Sioli, Green, James et Shute, Peter, Mezincesco, Peter et Cornelson, Cordes, Orenstein, Thonnard, Neumann, etc., etc., sur son efficacité dans le traitement du paludisme, la littérature médicale sur l'efficacité de ce produit utilisé seul ou associé avec la quinine, ou la plasmoquine, compte à l'heure présente une vaste documentation, recueillie sur le terrain dans plusieurs pays paludéens.

Un examen critique des résultats des recherches exécutées jusqu'au 1^{er} janvier 1933 (autant dans le laboratoire que dans les cliniques et sur le terrain) se trouve dans le rapport de la Commission du paludisme de la Société des Nations (2). Il résulte de cette étude que l'atébrine, sans posséder une action destructrice sur les sporozoïtes et les gamétocytes, exerce comme la quinine une action thérapeutique nette sur les schizontes et la fièvre.

Les recherches de James, d'une part; celles de Kikut et Giovanolla, d'autre part, sur l'action prophylactique (prophylaxie causale), ont conclu à une prolongation de la période d'incubation

(1) Ce travail a été fait avec l'aide de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations.

(2) « La thérapeutique du paludisme. » (*Bulletin trimestriel de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations*, vol. II, n° 2, juin 1933.

due à l'excrétion lente de l'atébriane et à sa rétention dans le corps.

Parmi les pays qui ont donné une grande extension à l'usage de l'atébriane autant dans le traitement individuel que pour le traitement en masse des collectivités en but prophylactique, la Malaisie possède actuellement quelques milliers d'observations recueillies, dans la grande majorité des cas, dans les dispensaires et sur le terrain. Une revue générale faite par le docteur Green (1), sur les phénomènes toxiques observés au cours du traitement, a soulevé récemment une discussion des plus intéressantes ; ces phénomènes ont été — bien entendu — mieux observés au lit du malade que dans la pratique courante d'un traitement sur le terrain. Malgré les opinions forcément différentes des participants à cette discussion, il résulte que, dans 2 % des cas traités avec de l'atébriane, il y a des phénomènes secondaires plus ou moins désagréables. Des maux de tête violents, des gastralgies et des cas d'excitation cérébrale n'ont été observés que dans 1 % des cas traités avec ce produit. Pour le docteur Hoops, l'atébriane est actuellement le meilleur produit antipaludéen pour les conditions locales de la Malaisie.

Dans ce même pays l'atébriane trouve, dans certaines conditions spéciales de quelques plantations, une application des plus favorables dans le *traitement en masse*, et a permis une réduction, et même la suppression, de la lutte antilarvaire devenue trop chère pour une petite collectivité. Les statistiques si intéressantes de R.-B. Wallace en font preuve.

Il est inutile d'ajouter que le désaccord apparent entre les différents chercheurs, autant sur l'efficacité que la fréquence des troubles secondaires, tient à un nombre de facteurs locaux et entre autres : au stade différent de la maladie ; au degré différent d'immunité acquise des malades, appartenant à autant de régions paludéennes, à l'endémicité et épidémicité tellement différentes ; à une susceptibilité différente des différents malades. De l'expérience de ces mêmes auteurs, l'action de l'atébriane sur les schizontes serait beaucoup plus accentuée que celle de la quinine ; le pourcentage des rechutes serait plus bas que parmi les cas traités avec de la quinine.

Vu l'importance pour l'avenir de la lutte antipaludéenne d'un nouveau produit, il est certain que toute contribution apportée par un examen soigné des malades hospitalisés est utile.

(1) GREEN (R.) : « Toxic effects associated with the use of atebriane. » (*Malayan Medical Journal*, vol. IX, n° 1, 1934.)

Ceci nous a déterminé à apporter nos observations sur 110 paludéens traités pendant 7 jours, comparativement avec de l'atébrine seule ou associée à la quinine ou à la plasmoquine. Un nombre réduit de malades traités avec de la quinine nous a également servi de témoin.

Tous nos malades hospitalisés étaient pesés, la température prise toutes les 4 heures; un examen journalier du sang : frottis et goutte épaisse, nous permettait de compter le nombre des parasites sur 100 champs et déceler le parasitisme le plus discret. Les doses de médicaments utilisés pour les adultes et par jour ont été les suivants :

- a) atébrine, 0,30 ctgr. ;
- b) atébrine, 0,30 + plasmoquine, 0,02;
- c) quinine sulf., 0,50 + atébrine, 0,30 ;
- d) quinine sulf., 1 gramme ;
- e) quinine sulf., 0,50 + plasmoquine, 0,02 gr.

La dose journalière de médicament (simple ou combiné) était administrée en 3 fois sous le contrôle direct de l'un de nous. On notait chaque jour tous les phénomènes secondaires observés au cours du traitement, ainsi que l'intensité de coloration de la peau chez les malades traités avec de l'atébrine et les phénomènes toxiques observés chez les malades qui recevaient un traitement mixte.

Dans 60 de ces cas, qui présentaient une forme clinique sérieuse, on a tâché d'établir le degré d'insuffisance du foie et du rein avant et à la fin du traitement. Les résultats des recherches chimiques ont fait l'objet d'un mémoire de nos collègues de l'Institut d'Hygiène de Jassy, dans les *Archives roumaines de Pathologie expérimentale et de Microbiologie* (t. VII, n° 3).

FIÈVRE QUARTE

Au point de vue de la forme clinique sur les 40 cas de fièvre quarte traités : 2 présentaient des accès de première invasion; 20 présentaient des accès quotidiens; 3 une double quarte; 8 une quarte simple; 7 des formes irrégulières. 2 cas étaient sous-fébriles.

Nous montrons, dans le tableau n° 1, le délai de la disparition de la fièvre, des schizontes et des gamétocytes après un ou plu-

dans 2 cas : l'un traité avec l'atébrine seule, l'autre avec atébrine-quinine, la fièvre n'est disparue qu'après la 5^e dose du médicament.

Schizontes. — Après les 3 premiers jours de traitement, les schizontes persistent dans 2 sur 16 cas traités à l'atébrine; dans 2 sur 7 cas traités avec la quinine; dans 1 sur 11 cas traités avec atébrine et plasmochine; dans 3 sur 5 cas traités avec atébrine-quinine.

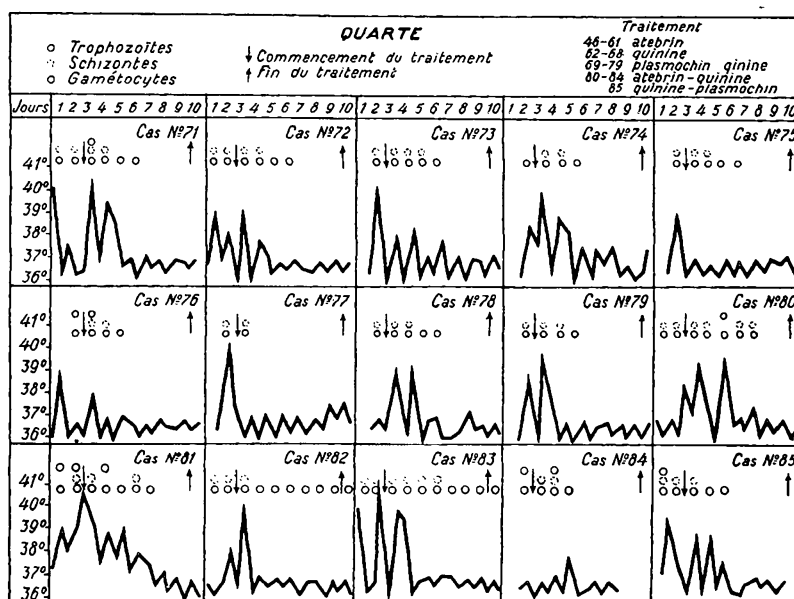


FIG. 1 bis.

Après le 5^e jour de traitement, il n'y avait plus de schizontes dans le sang de nos malades traités avec l'un de ces produits.

Gamétocytes. — Les données du tableau montrent que, dans les conditions de traitement de nos cas, une période de 5 jours avec la quinine ou l'atébrine seule ne suffirait pas. Dans 4 sur 40 cas traités les gamétocytes n'ont disparu qu'après la 7^e dose.

Particularités individuelles. — Dans le cas d'infection primaire (n° 72) soumis à un traitement mixte d'atébrine et plasmochine, la fièvre est disparue après 2 doses de médicament (3^e jour de traitement), tandis que les gamétocytes n'ont persisté que 2 jours. Les phénomènes de cyanose dus à la plasmochine sont apparus

FIEV

	Nombre des cas traités	Fièvre							Schizontes							Nombre des cas qui ont disparu		
		Nombre des cas où la fièvre a disparu après doses							Nombre des cas où les schizontes ont disparu après doses									
		0	1	2	3	4	5	6	7	0	1	2	3	4	5		6	7
Atebrin 0.30*7j	16	—	1	1	6	6	1	1	—	—	—	4	10	1	1	—	—	
Quinine 1gr*7j	7	—	—	1	5	1	—	—	—	1	—	2	2	1	1	—	—	
Atebrin 0.30+quinine 0.50*7j	5	1*	1	1	1	—	—	1	—	—	—	2	—	2	1	—	—	
Atebrin 0.30+plasmoquine 0.02*7j	11	—	—	3	3	4	1	—	—	—	4	5	1	1	—	—		
Quinine 0.50+plasmoquine 0.02*7j	1	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—

N° 1.

TIERC

	Nombre des cas traités	Fièvre							Trophozoïtes							Nombre des cas qui ont disparu			
		Nombre des cas où la fièvre a disparu après doses							Nombre des cas où les trophozoïtes ont disparu après doses										
		0	1	2	3	4	5	6	7	0	1*	2	3	4	5		6	7	
Atebrin 0.30*7j	25	3	7	10	5	—	—	—	—	1	2	10	1*	3	1	1	—	2	3
Quinine 1gr*7j	1	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
Atebrin 0.30+quinine 0.50*7j	5	2	—	2	1	—	—	—	—	1	—	2	1	1	1	—	—	—	
Atebrin 0.30+plasmoquine 0.02*7j	14	5	3	3	1	1	1	—	2*	1	3	2	1	2	2	—	1	7	1

N° 2.

TIERC

	Nombre des cas pris en considération	Fièvre							Schizontes							Nombre des cas qui ont disparu			
		Nombre des cas où la fièvre a disparu après doses							Nombre des cas où les schizontes ont disparu après doses										
		0	1	2	3	4	5	6	7	0	1	2	3	4	5		6	7	
Atebrin 0.30*7j	7	—	1	4	1	1	—	—	—	—	—	5	2	—	—	—	—	—	
Quinine 1gr*7j	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	
Atebrin 0.30+quinine 0.50*7j	8	1*	1	2	3	1	—	—	—	—	—	4	3	1	—	—	—	—	—
Atebrin 0.30+plasmoquine 0.02*7j	9	—	—	6	3	—	—	—	—	—	1	5	2	—	1	—	—	—	—

N° 3.

TABLE

N°s des gamétocytes doses:	Persis- tence des gaméto- cytes après le 7 ^e jour de trai- tement			Rate *			Coloration jaune de la peau après doses:								Persistance après le 15 ^e jour		Recherchés	Rechutes	Observations
	4	5	7	diminué après 7 ^e jours	non diminué	non diminué	1	2	3	4	5	6	7	8	plus de 15 jours après 15 jours	Cyanose			
	4	5	7	1	2	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2				
4	3	1	1	14	2	1	2	5	2	2	2	—	1	14	—	0	3	Malgré l'apyrexie le cas présentait des schizontes	
3	—	1	1	5	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	2		
1	1	—	2	5	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1	—	2	—		
3	4	—	—	7	4	—	—	—	—	2	—	3	—	1	2 cy	7	1		
—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—		

LIGNE

N°s des gamétocytes ont	Persis- tence des gaméto- cytes après le 7 ^e jour de trai- tement				Rate			Coloration jaune de la peau après doses:								Persistance après le 15 ^e jour		Recherchés	Rechutes	Observations
	4	5	6	7	diminué après 7 ^e jours	non diminué	non diminué	1	2	3	4	5	6	7	8	plus de 15 jours après 15 jours	Cyanose			
	4	5	6	7	1	2	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2				
1	1	—	3	14	15	10	1	6	6	2	4	2	2	—	13	—	20	7	Rate non perceptible 1 ⁺ 1 ⁺ (c) La cyanose s'est révélée dans un cas parmi les 7 qui n'ont pas présenté du tout des gamétocytes * Les deux cas qui n'ont pas eu des trophozoïtes ont présenté quand même des accès	
—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—		
—	1	—	—	4	2	2	—	—	—	—	1	—	—	—	1	—	3	—		
—	1	1	—	2	7	7	—	—	2	1	2	—	—	—	5	(1c)	9	3		

LIGNE

N°s des gamétocytes ont	Persis- tence des gaméto- cytes après le 7 ^e jour de trai- tement				Rate			Coloration jaune de la peau après doses:								Persistance après le 15 ^e jour		Recherchés	Rechutes	Observations
	4	5	6	7	diminué après 7 ^e jours	non diminué	non diminué	1	2	3	4	5	6	7	8	plus de 15 jours après 15 jours	Cyanose			
	4	5	6	7	1	2	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2				
—	—	—	—	—	7	—	—	1	1	2	—	—	—	—	2	—	5	—	Malgré l'apyrexie le cas présentait des schizontes	
—	—	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1		
2	—	1	—	—	6	2	—	—	—	2	—	—	—	—	1	—	7	—		
2	—	—	—	—	9	—	—	1	—	2	—	—	—	2	1	—	4	—		

dès le 2^e jour, sont devenus intenses le 7^e et se sont maintenus plus de 4 jours après avoir cessé le traitement. Ces phénomènes ont été accompagnés d'hypotension artérielle et d'arythmie. La coloration jaune de la peau provoquée par l'atébrine n'est apparue que le 7^e jour de traitement et persistait encore le jour de son départ (4 jours plus tard).

Parmi les 20 cas de triple quarte (accès quotidiens) traités avec atébrine, dans 7 cas le médicament n'a pas empêché les accès au cours des 2 jours suivant le premier jour de traitement; dans ces mêmes cas les parasites persistent plus longtemps dans le sang, la coloration jaune de la peau étant également intense (malade Ch..., n° 48).

Dans un cas (Nichita Babara, n° 49), il y a eu *reprise des accès le 6^e jour du traitement, qui n'a duré d'ailleurs qu'un seul jour.*

En 3 cas de triple quarte (n°s 62, 63, 67) traités avec de la quinine, on observe un déplacement de l'accès le premier jour du traitement, sans que l'effet de la quinine se fasse ressentir sur l'accès du lendemain, et dans un cas sur l'accès du 3^e jour. L'action de la quinine sur les schizontes s'exerce en général après les premières doses. Dans 2 cas, l'action sur les gamétocytes a été très lente (n°s 63, 65).

Dans 4 cas de quarte simple traités avec atébrine, l'administration du médicament pendant la période afébrile n'empêche pas l'apparition de l'accès suivant (24 à 48 heures plus tard) qui conserve d'ailleurs aussi son intensité (voir malade n° 50, Obada). Dans un autre cas, l'administration du médicament à 8 heures du matin ne déplace pas l'accès qui a lieu comme les jours précédents à 2 heures de l'après-midi. Dans tous ces cas, la coloration de la peau était moins intense que dans les cas de triple quarte.

Les cas de quarte moins sévères et dont la température ne dépassait pas 38°, bénéficiant de leur immunité acquise au cours du traitement par atébrine, la disparition de la fièvre et des parasites est de beaucoup plus rapide.

La fréquence des cas de cyanose et de troubles du rythme cardiaque dans les cas traités avec atébrine + plasmoquine recommande une surveillance particulière.

Le pourcentage des cas avec réduction de la rate après 7 jours de traitement comporte des chiffres trop variables pour être comparés.

Parmi les cas traités avec atébrine seule ou combinée, l'intensité de la coloration de la peau était plus accentuée dans les cas

à forme classique plus sévère. En plus de 50 % des cas, cette coloration persistait plus de 15 jours après le début du traitement.

Rechutes : 21 sur les 40 malades traités ont été revus (détails inscrits dans le tableau n° 1) ; 6 rechutes cliniques ou parasitaires : 3 sur 8 malades traités à l'atébrine ; 2 sur 3 traités avec de la quinine ; 1 sur 7 traités avec atébrine + plasmoquine.

TIERCE MALIGNÉ

Parmi les 45 cas de tierce maligne traités, 9 présentaient des accès de première invasion. Deux de ces cas étaient certainement dus à une infection d'hiver à l'intérieur de l'habitation ; 12 de nos malades présentaient des rechutes à accès quotidiens très intenses ; 9 des accès de tierce ; dans les 15 autres cas (des formes légères et sous-fébriles), la température ne dépassait pas 38°.

Dans 3 cas d'infection primaire, l'action de l'atébrine a été lente et n'a pas empêché dans un cas l'apparition des accès au cours même du traitement (n° 5). Dans tous ces cas, la coloration de la peau a été très intense.

Fièvre. — L'action sur la fièvre après les 2 jours de traitement est plus constante que dans la fièvre quarte. Dans 5 sur 25 cas traités à l'atébrine, la fièvre n'a disparu qu'après les 3 premiers jours de traitement.

Dans un cas (n° 5) avec mauvais état général (lésions médullaires et eschares), nous assistons à une *reprise des accès au cours même du traitement avec l'atébrine*. La fièvre a duré 3 jours.

Action sur les trophozoïtes. — Les données de notre tableau montrent qu'un traitement de 5 jours avec atébrine seule ou combinée paraît insuffisant dans la tierce maligne. Les trophozoïtes persistent dans la circulation dans un nombre réduit de cas après cet intervalle.

Action sur les gamétocytes. — La durée d'observation de nos malades est trop courte pour juger de l'action sur les gamétocytes ; dans 7 sur 11 cas qui ne présentaient pas de gamétocytes le jour du début du traitement, les croissants ont apparu au cours du traitement ; dans les 4 autres cas, les gamétocytes ont été absents au cours de cette période d'observation.

Le mélange atébrine-plasmoquine. — Les 14 cas traités avec le mélange : atébrine 0,30 ctgr. + 0,02 ctgr. × 7, ne font pas res-

sortir l'avantage de cette médication mixte sur l'atébrine seule

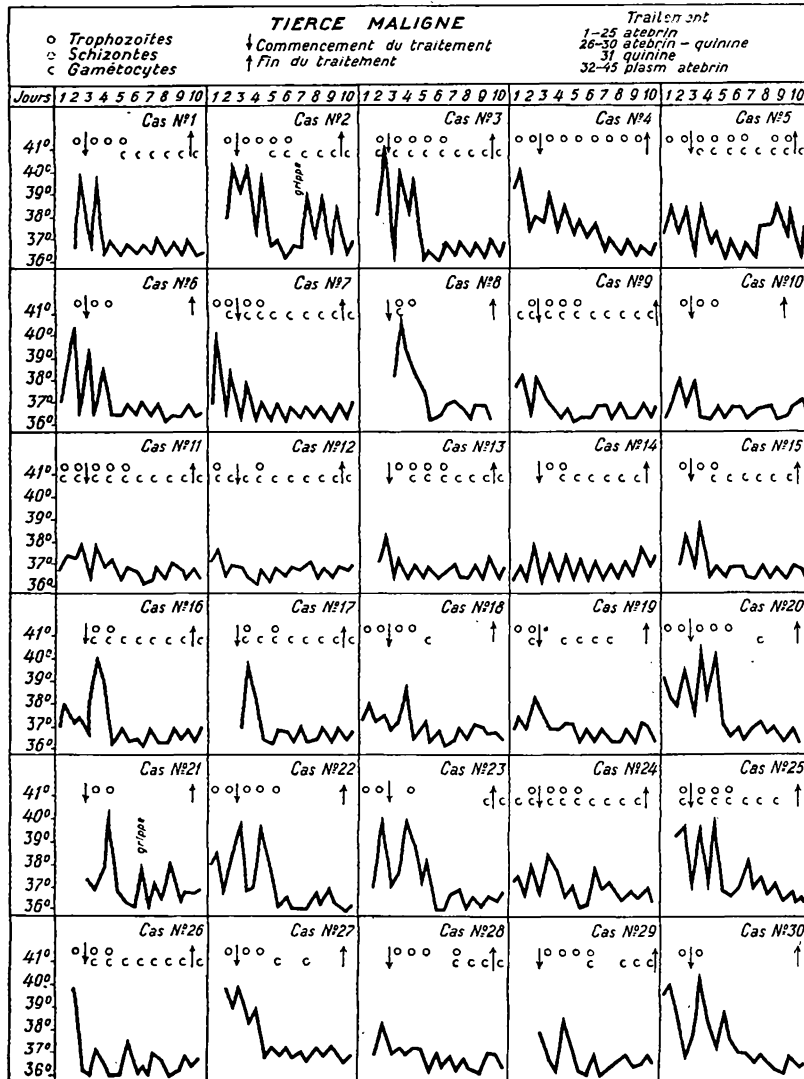


FIG. 2.

utilisée dans les mêmes doses, au point de vue de l'action sur la fièvre et les trophozoïtes. Ce mélange manifestement plus toxique a, par contre, fait disparaître les gamétocytes dans 5 cas et a

CONCLUSIONS

Nos observations confirment les données antérieures sur l'efficacité de l'atébrine dans les cas d'infection naturelle due à l'un des 3 types de parasites et son innocuité dans la période aiguë de la maladie.

Au point de vue de l'action directe sur la fièvre et le délai de la disparition des schizontes, il est difficile d'établir une différence d'efficacité entre la quinine et l'atébrine.

Le degré d'efficacité de ce produit (action directe sur la fièvre et la disparition des parasites) est en relation également (comme pour la quinine d'ailleurs) avec la période de la maladie, donc avec le degré d'immunité acquise du malade.

L'intensité de coloration de la peau, qui constitue un inconvénient de cette substance, paraît dans nos cas plus accentuée dans les cas graves.

L'association de l'atébrine (0,30) avec une dose sous-toxique de plasmoguinine (0,02) déclenche, dans un nombre de cas, les phénomènes toxiques de la plasmoguinine dès le second jour du traitement. Nous ne conseillons pas ce mélange dans le traitement des formes aiguës de la maladie, que *sous stricte observation d'un médecin*.

L'association de l'atébrine (0,30) avec 0,50 de quinine ne nous paraît pas avoir des avantages particuliers sur chacune de ces deux substances utilisées isolément. Parmi les troubles secondaires dus à l'atébrine, nous signalons dans certains cas des troubles gastro-intestinaux, vomissements, gastralgies (cas n^{os} 4, 5, 10, 15, 43 et 61); dans un seul cas, nous avons remarqué une légère excitation cérébrale chez une malade enceinte de 4 mois.

Malgré le nombre réduit de malades, on peut constater qu'au point de vue de la prévention des rechutes dans la tierce maligne, le mélange d'atébrine et de plasmoguinine ne paraît pas avoir des avantages sur l'atébrine dans le tiers des cas qui ont présenté des rechutes. L'action du mélange paraît plus nette dans les cas de fièvre quarte.

Nous remercions la maison Bayer qui a mis à notre disposition gratuitement, par ses représentants en Roumanie, la quantité d'atébrine nécessaire à ces recherches.
