

SOCIÉTÉ DES NATIONS.  
COMMISSION DU PALUDISME.

Cinquième Session

Deuxième séance

tenue le mardi 24 mars 1925, à 10 heures.

---

Président, le Dr. LUCERIO.

-----

Présents : Tous les membres ayant assisté à la séance précédente.

---

NOTE SOMMAIRE SUR LES RAPPORTS PRÉSENTÉS PAR LES EXPERTS EN  
MATIÈRE DE QUININE.

Le Dr. LOTHIAN donne lecture de la note suivante rédigée par le Dr. Labranca et par lui-même, conformément à la décision prise la veille par la Commission :

La Sous-Commission de la quinine de la Commission du Paludisme présente le Document C.H. Mal. 40, qui constitue un court résumé des divers rapports relatifs à la quinine, qui ont été soumis jusqu'ici par les divers experts.

Le rapport du Professeur Schuffner n'ayant pas encore été reçu, l'ensemble de la question n'a pu être envisagé par les cinq experts qui avaient été désignés originellement à cet effet. En outre, l'étude des alcaloïdes secondaires du quinquina a été entreprise après que la question de la quinine a été soulevée pour la première fois. Comme les résultats des recherches sur ces alcaloïdes sont destinés

à exercer une influence prépondérante sur l'ensemble de la question relative à la valeur thérapeutique des succédanés du quinquina, la Sous-Commission estime que l'enquête relative à la quinine devrait être remise jusqu'au moment où l'on pourra disposer, soit du rapport qui fait encore défaut, soit des résultats de l'enquête sur les alcaloïdes. Entre temps, il sera possible de réunir des renseignements supplémentaires et la question pourra être reprise à une date ultérieure, lorsque les données qu'il est nécessaire de posséder avant la réunion d'une conférence internationale auront pu être recueillies.

Pour le moment il semble que le problème de la disponibilité mondiale de la quinine et plus encore, celui de l'étude des moyens à la fois pratiques et économiques de l'augmenter restent toujours des problèmes de première importance dans la lutte contre le paludisme.

Suivant les constatations des experts, cette disponibilité n'est pas grande et ne peut être augmentée dans l'avenir.

On peut donc craindre que, dans le cas où, dans tous les territoires où règne le paludisme, on voudrait entreprendre contre lui une lutte à fond, on se trouve peut-être dans l'impossibilité de le faire, soit par le manque de quinine, soit à cause de son prix excessif.

Un résumé des rapports déjà parvenus sur cette question a été distribué aux membres de la Commission (Doc. C.H. Mal. 41).

LE PRESIDENT rappelle les termes dans lesquels, lors de la précédente session, avait été envisagée la tâche de la Commission en ce qui concerne la quinine. Il ouvre la discussion sur la note qui vient d'être lue.

Le Prof. SWELLENGREBEL demande que le Secrétariat veuille bien rappeler au Professeur Schuffner l'intérêt qu'il y aurait à ce que son rapport fût livré le plus tôt possible.

On verra dans ce rapport qu'en ce qui concerne les Indes néerlandaises la quantité d'écorce de quinquina d'où les alcaloïdes n'ont pas été extraits aurait suffi pour augmenter de 90.000 kilos la quantité de quinine produite en 1924.

Sur une question du Professeur LACHOUK, le Professeur SWELLENGREBEL ajoute que, si cette quantité d'écorce n'a pas été traitée, c'était pour ne pas faire baisser exagérément les prix.

Le Professeur LACHOUK souligne l'importance de ce fait, qui soulève une question d'intérêt général. Si les producteurs sont exposés à des pertes, ils sont en droit de demander l'assistance du monde entier, mais l'essentiel est que l'on arrive à mettre la quinine à un prix abordable.

LE PRÉSIDENT rappelle que, d'après les études préparées par le Secrétariat, la production totale de quinine est évaluée à 500 tonnes par an. Il faut y ajouter 100 tonnes produites par la fabrique des Indes britanniques et la fabrique du Japon. Cette quantité est considérée par des techniciens comme très inférieure à la quantité nécessaire pour lutter efficacement contre le paludisme. Même si l'on disposait des 90 tonnes dont a parlé le Professeur Swellengrebel, il n'y aurait pas assez de quinine pour soigner les millions de paludéens.

Le Professeur PITTANUCCI estime indispensable de fixer dès maintenant la politique que doit suivre la Commission du paludisme en cette matière si complexe. Deux voies s'ouvrent devant la Commission:

ou bien, s'inspirant de la remarque du Professeur Swellengrebel, qui n'a d'ailleurs fait que confirmer l'impression générale, la Commission entreprendrait de résoudre le problème sous son aspect industriel et commercial. Dans ce cas, elle s'exposerait à des difficultés comparables à celles qui se sont élevées, par exemple, durant les récentes conférences de l'opium;

ou bien la Commission étudierait la possibilité de réduire, dans la plus large mesure, les besoins en quinine en recherchant d'autres moyens anti-malariques efficaces.

Si la Commission se prononce pour la première politique, elle doit être consciente des difficultés auxquelles elle se heurtera. De plus, il faut reconnaître que, jusqu'à présent, elle manque des premières données essentielles, qui doivent être recherchées, non pas dans les milieux de savants ou de consommateurs, mais dans les milieux de producteurs et de commerçants. Le Comité d'Hygiène devrait donc s'adjoindre un organe approprié.

Si la Commission se prononce pour la deuxième politique, elle doit s'efforcer d'intensifier la recherche des moyens qui permettraient de se passer, au moins partiellement, de la quinine, en s'inspirant notamment du rapport du Professeur Giemsa.

Le Professeur NOCHT s'associe aux observations du Professeur Pittaluga. Toutefois, il rappelle que, d'après une lettre du Professeur Jitta, la Société qui s'est constituée pour la production et la vente de la quinine a le vif désir de consentir des prix inférieurs à certains Gouvernements et dans certaines circonstances. Il serait donc utile que, par l'intermédiaire du Comité d'Hygiène, la Commission du paludisme exprimât un vœu

dans ce sens. Elle pourrait ainsi, dans une certaine mesure, exercer une pression morale sur la société en question.

Le Docteur RAJCHMAN, Directeur médical, rappelle que le problème de la quinine a été abordé par le Comité d'Hygiène à la suite d'une requête du Gouvernement Yougoslave, suivie de requêtes analogues. Le Gouvernement Yougoslave demandait au Comité d'Hygiène d'étudier la possibilité de convoquer une conférence gouvernementale qui traiterait du problème de la quinine au point de vue économique. Tout en adoptant, en principe, l'idée d'une telle conférence, le Comité d'Hygiène a décidé qu'il fallait d'abord étudier le problème au point de vue technique. C'est ainsi que des experts ont été consultés et ont communiqué leurs rapports.

Comme le disent les rapporteurs dans la note dont il vient d'être donné lecture, peut-être vaut-il mieux ne pas poursuivre dès maintenant l'étude du problème de la quinine et poursuivre celle des alcaloïdes secondaires, qui est susceptible de donner des résultats inattendus. Il serait certainement très utile, entretemps, d'essayer d'exercer une pression morale sur les associations commerciales, mais la poursuite des études sur la valeur des alcaloïdes secondaires semble devoir être plus efficace qu'une résolution pour réaliser une baisse des prix, sinon tout de suite, du moins dans un avenir prochain.

En ce qui concerne la conférence gouvernementale, il n'est pas possible de l'envisager pour 1925, car les travaux nécessaires prendront sûrement une année; mais il sera possible à la Commission, en 1926, de présenter les recommandations définitives.

Le Professeur OTTOLENGHI se déclare d'accord avec le Directeur médical sur l'importance des études concernant les alcaloïdes secondaires. Peut-être arrivera-t-on par ce moyen à doubler les disponibilités pour la lutte contre le paludisme. Toutefois, il n'est pas certain que l'on arrive ainsi à une baisse de prix, car le trust actuel est constitué, non pas pour la production de la quinine, mais pour l'exploitation de l'écorce, et il restera libre de maintenir les prix pour les autres alcaloïdes; L'essentiel est d'arriver à obtenir une quantité suffisante d'alcaloïdes, et on peut espérer que ce but sera atteint.

Le Professeur PITTALUGA approuve les déclarations du Directeur médical. Il fait observer que son exposé tendait plutôt à approuver la solution proposée par le Dr. Labranca et le Dr. Lothian.

LE PRESIDENT constate que, selon le sentiment unanime de la Commission, il convient de réserver provisoirement la question de la quinine et d'intensifier les études sur les alcaloïdes secondaires. Bien entendu, il ne faut pas perdre de vue la nécessité d'éviter le gaspillage de la quinine que, trop souvent, l'on administre en quantités excessives.

Il ouvre la discussion sur la question des alcaloïdes secondaires.

#### Enquête sur l'efficacité thérapeutique des alcaloïdes du quinquina

Lecture est donnée de la note préparée sur ce sujet par le Sous-Comité, composé du Professeur Marchoux et du Colonel James (Doc. C.H. Malaria 46), ainsi que du texte du formulaire d'enquête clinique sur la valeur thérapeutique de la quinidine,

par rapport à la quinine, établi par le Medical Research Council, texte que le Professeur Marchoux propose d'amender en certains points (Doc. C.H. Malaria 45 (a)).

Le Professeur MARCHOUX explique que ce formulaire avait été préparé pour une série d'expériences portant sur la quinidine. Toutefois, ce produit n'est pas l'alcaloïde le plus intéressant de l'écorce, d'où on le tire, d'ailleurs en quantités très faibles. La quinidine, étant très employée pour les maladies de coeur, coûte plus cher que la quinine, et l'étude de cet alcaloïde ne présenterait donc pas d'intérêt pour le but poursuivi par la Commission. Il faudrait modifier le formulaire en spécifiant les alcaloïdes dont la valeur thérapeutique est à déterminer.

LE PRESIDENT rappelle la décision prise par la Commission lors de sa dernière session au sujet des expériences à organiser dans un certain nombre de pays auprès d'hôpitaux et de dispensaires. La Section d'Hygiène du Secrétariat possède déjà la liste complète des établissements où auront lieu les recherches. Il avait été question de confier à la Fabrique d'Etat de Turin, le soin de préparer les alcaloïdes secondaires en vue d'une expérimentation en grand, au moyen de produits de même qualité, permettant les comparaisons nécessaires. Le Dr. Martinotti, directeur de la fabrique, tient dès maintenant à la disposition de la Commission 1200 kilos d'alcaloïdes secondaires presque totaux, consistant en déchets de la préparation de la quinine. Cette quantité est ainsi composée :

quinine pure	30 à 40 %
cinchonidine (tartrate)	50 à 55 %
cinchonine et autres alcaloïdes	2,40 %

Ces produits pourraient être livrés lorsque la Commission le jugerait bon, soit en vrac, soit en tablettes de 20 centigrammes, à un prix convenable. De plus, la Fabrique d'Etat serait à même de livrer, en juin ou juillet, du "quinetum" préparé selon la formule employée aux Indes, ainsi que les alcaloïdes séparés nécessaires pour procéder à des expériences sur la cinchonine et sur la cinchonidine. Comme le disait le Professeur Marchoux, le prix de revient de la quinidine et la faible proportion que l'on en trouve dans l'écorce font qu'il n'y a pas lieu de s'arrêter à ce produit.

Le Professeur NOCHT croit indispensable de préciser dans le formulaire que les médecins qui procéderont aux expériences devront s'abstenir de faire un choix entre les malades, et qu'ils devront simplement appliquer les divers modes de traitement dans l'ordre suivant lequel les malades se présenteront à l'hôpital ou au dispensaire.

LE PRÉSIDENT expose qu'en ce qui concerne l'Italie, il est dès maintenant prévu que les études seront confiées à la Clinique médicale de l'Université de Rome, à l'hôpital de Grosseto, qui poursuit depuis longtemps des recherches sur les alcaloïdes secondaires, et à l'Institut de pharmacologie. On déterminera ensuite un réseau de dispensaires dont les expériences seront surveillées par l'Institut central, qui veillera, par exemple, à ce que les médecins ne fassent pas un choix entre les malades. Il serait bon d'instituer aussi dans les autres pays une autorité centrale chargée de surveiller les expériences.

Le Professeur PITTALUGA rappelle les propositions qu'il avait faites dans sa lettre au Directeur médical, en réponse à la demande du Comité d'Hygiène sur l'enquête à effectuer

dans les hôpitaux et cliniques (Doc. C.H. Malaria 41 (b)). Il proposait de diviser le travail en trois parties :

Efficacité thérapeutique, comparée avec les sels ordinaires de quinine, dans le traitement du paludisme aigu, etc.;

Efficacité thérapeutique et prophylactique, étudiée au point de vue épidémiologique et préventif, etc.;

Toxicité; tolérance, intolérance, action abortive; action hémolytique comparée; étude invitro et invivo de l'action parasitotrope et organotrope (hémotrope); étude de l'élimination rénale; courbe d'absorption et d'élimination, etc..

Il indiquait ensuite les différents centres entre lesquels seraient répartis ces trois groupes d'expériences.

En principe, il se déclare, d'accord avec le professeur Nocht. Toutefois, il doute qu'il soit utile de prévoir des règles aussi détaillées que celles figurant dans le formulaire du "Medical Research Council" et adoptée par le Sous-Comité. En effet, si les expériences se poursuivent dans des centres ruraux même bien organisés, elles ne présenteront peut-être pas les garanties nécessaires, et si elles sont effectuées par des spécialistes éminents, il n'est pas opportun de leur imposer des règles détaillées. Il suffirait de donner des directives générales en vue de la comparabilité des épreuves.

Le Professeur OTTOLENGHI appuie l'observation de son collègue espagnol. Etant donné l'importance des expériences à entreprendre, il propose de charger une Sous-Commission de présenter à la Commission un plan définitif d'expériences.

Le Colonel JAMES fait observer que le Sous-Comité dont il faisait partie ainsi que le Professeur Marchoux, s'est pleinement rendu compte des difficultés que présente l'établissement d'un tel formulaire. Celui que le Sous-Comité a adopté est très simple. Il demande que la Commission décide si elle utilisera ce cadre.

Le Professeur PITTALUGA propose que l'on laisse aux membres de la Commission un certain temps pour étudier le formulaire.

Le Professeur MARCHOUX expose qu'il était indispensable d'établir un formulaire pouvant être adressé aussi bien à un praticien qu'à un spécialiste. En compliquant le formulaire, on obtiendra, sans doute, des communications intéressantes de la part des spécialistes au point de vue scientifique, mais tel n'est pas le but de la Commission, qui cherche à faire oeuvre pratique. Le formulaire actuel, qui a le mérite de la simplicité, est accompagné d'une fiche remarquablement rédigée et qui présente l'avantage d'avoir déjà été expérimentée. Il conviendrait donc de conserver ce formulaire, au moins dans ses grandes lignes.

Le Docteur RAJCHMAN, Directeur Médical, rappelle aux membres de la Commission le Document C.H. Malaria 41, où se trouve exposé l'état de la question et qui indique les trois points à examiner par la Commission :

plan des enquêtes,

liste des substances à expérimenter,

forme des rapports à présenter.

En outre, le Document C.H.Malaria 45 fait ressortir les difficultés que présente une enquête lorsqu'elle est confiée non à des praticiens, mais à des spécialistes. D'autre part, le Dr. Raynaud, dans une correspondance adressée au Directeur médical, a insisté, comme le Professeur Pittaluga, sur l'inconvénient qu'il y aurait à trop délimiter le champ de l'enquête. L'expérience faite par le Comité d'hygiène en matière de standardisation des sérums, a montré la nécessité, pour obtenir des expériences comparables, ~~de s'entendre d'abord sur un plan rigide de comparabilité~~ de s'entendre d'abord sur un plan rigide aussi simple que possible. Pour concilier les divers points de vue, on pourrait donc prévoir : 1° une série de recherches effectuées d'après un plan rigide, dans l'intérêt de la comparabilité; 2°) toute latitude pour les savants qui désireront élargir ces recherches.

Il propose, en conséquence, que la Commission nomme une sous-Commission spéciale permanente, chargée, non seulement de préparer un règlement, mais de coordonner tous les résultats obtenus, et à laquelle serait adjoint un membre du Secrétariat.

Il informe, pour terminer, la Commission que le Secrétariat vient de recevoir du Professeur Martinotti, les échantillons dont celui-ci avait annoncé l'envoi.

Le Professeur OTTOLENGHI estime que le projet de formulaire devrait être remanié, par exemple, en ce qui concerne les doses à administrer, et il appuie la proposition du Directeur médical tendant à la désignation d'une sous-Commission qui devrait, bien entendu, comprendre les deux membres du sous-Comité actuel.

Le projet du Professeur Pittaluga pourra être repris ultérieurement, mais peut-être est-il trop vaste pour le moment.

Un échange de vues a lieu au sujet des remaniements à

apporter au questionnaire, entre le Professeur MIRCHOUX, le Professeur OTTOLENGHI, le Docteur ANIGSTEIN, Le Colonel JAMES, le Professeur NOCHT et le Professeur PITTALUGA.

Le Professeur NOCHT propose d'adjoindre à la Sous-Commission dont il est question, un clinicien tel que le Professeur Ascoli.

Le Professeur PITTALUGA est d'avis que le formulaire soit adressé aux professionnels chargés des expériences par l'intermédiaire des centres désignés dans chaque pays. Il propose que ce formulaire soit accompagné d'une introduction expliquant que les spécialistes ont toute latitude pour étendre leurs recherches. Il faut, en effet, profiter, au point de vue scientifique, de cette occasion qu'offre une enquête menée sous les auspices d'un organisme international.

Le Docteur RAJCHMAN, Directeur médical, tout en estimant, comme le Professeur PITTALUGA, qu'il serait bon d'instituer, dans chaque pays, un Comité national chargé de diriger les essais, croit qu'il serait peut-être dangereux de confier l'étude du problème à des postes trop nombreux. Il suffirait, pour commencer, d'un seul centre par pays, avec cinq postes d'études, sans quoi, les comparaisons seront difficiles, les correspondances trop longues, etc.. Sur avis du Comité national, d'autres postes pourraient participer aux essais. Il rappelle, à ce sujet, les constatations du Medical Research Council sur les difficultés qui surgissent lorsque les centres sont trop nombreux. En ce qui concerne les points de détail restant à déterminer (choix des centres, désignation des substances à expérimenter, etc), cela pourra être réglé en sous-Commission.

Le PRÉSIDENT constate que la Commission est unanime à approuver l'envoi d'un formulaire rédigé, dans ses grandes lignes, selon le projet dont il a été donné lecture, sous réserve de certaines retouches. La Commission approuve également la nomination d'une Sous-Commission chargée de suivre les travaux entrepris et de présenter un rapport à la Commission. Il propose que cette Sous-Commission soit ainsi composée :

Professeur NOCHT, président; Colonel JAMES, professeur MARCHOUX, Professeur PITTALUGA, professeur OTTOLENGHI.

Cette Sous-Commission, comme l'a proposé le Professeur Nocht, pourra s'adjoindre, s'il en est besoin, un clinicien. Il ne sera pas nécessaire que ses membres se réunissent souvent, leur travail pouvant se faire par correspondance, et il y aura intérêt à ce que les membres de la Sous-Commission et de la Commission communiquent entre eux, non pas directement, mais par l'intermédiaire du Secrétariat.

La proposition du Président est adoptée.

Le Professeur CIUCA déclare qu'il est en mesure de fournir à la Commission des renseignements au sujet des expériences faites dans quatre hôpitaux roumains sur les alcaloïdes totaux.

Le Professeur MARCHOUX se demande si les alcaloïdes proposés par la fabrique de Turin seront très utiles puisqu'ils ne constituent que des résidus. Ce qu'il faut, c'est la totalité des alcaloïdes contenus dans l'écorce et extraits par les procédés fournissant les meilleurs résultats pour le but poursuivi.

Les alcaloïdes offerts par le Professeur Martinotti comprennent beaucoup de cinchonidine, et peu de cinchonine, par

cuite, sans doute, du mode de traitement de l'écorce adopté à Turin. D'ailleurs, ce pourrait être la proportion inverse.

Le jour où les alcaloïdes totaux pourront prendre place en thérapeutique, on sera peut-être mieux à même d'obtenir une baisse des prix. En effet, la difficulté, en ce qui concerne la culture des quinquinas hors de Java, provient de ce qu'ils ont une moindre teneur en quinine, donc une moindre valeur marchande, et que leur exploitation est moins rémunératrice. Si en Birmanie par exemple, - on obtient un quinquina contenant peut-être moins de quinine, mais utilisable pour ses alcaloïdes totaux, le Gouvernement de l'Inde fera sans doute le nécessaire pour protéger cette exploitation contre les alcaloïdes étrangers. De même en Indo-Chine.

Enfin, comme le rappelait le Directeur médical, d'autres produits sont susceptibles de donner des résultats efficaces. Il a personnellement utilisé avec succès un arsénobenzène contre le paludisme congénital, et l'a trouvé également énergique sur le Plasmodium vivax, mais sans action sur le parasite de la quarte et de la tierce bénigne, ce qui confirme certaines observations du Professeur Nocht. Un autre produit, signalé en Suisse, serait également énergique sur la tierce maligne. Un autre encore est fort vanté en Amérique. Voilà donc trois produits de trois séries différentes, susceptibles de se substituer partiellement à la quinine, et les recherches chimiothérapeutiques ne sont encore qu'à leur début.

LE PRÉSIDENT précise que les produits de la fabrique de Turin sont simplement mis à la disposition de la Commission parce qu'ils sont prêts dès maintenant. Les alcaloïdes séparés

pourront être préparés pour juin ou juillet.

En ce qui concerne les autres observations du professeur Marchoux, il est sans doute préférable, dans des recherches qui vont être poursuivies sous les auspices de la Société, d'écartier les produits autres que la quinine et les alcaloïdes secondaires.

Le Professeur CIUCA signale que, dans son hôpital de Jassy, il a, avec le produit dont a parlé le Professeur Marchoux, obtenu des résultats probants dans des cas de tierce, des résultats variables dans des cas de quarte, et nuls dans la Tropicale. Par contre, il a constaté des accidents de néphrite, surtout par la voie buccale. Dans la tierce, les résultats ont été plus accentués que ceux du néosalvarsan.

LE PRESIDENT déclare close la discussion sur les alcaloïdes secondaires et invite les membres de la Sous-Commission à se réunir pour préparer le rapport sur cette question.

La séance est levée à 12 heures.

---