

WORLD HEALTH
ORGANIZATIONCONFERENCE SUR LE PALUDISME
EN AFRIQUELagos, Nigeria28 novembre - 6 décembre 1955Point 4.3 de l'ordre
du jour provisoireORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉWHO/Mal/137
Lagos Conf./11
20 septembre 1955

ORIGINAL : ANGLAIS

Le Chef de la Section du Paludisme
a l'honneur de communiquer la note suivante :

LA CHIMIOThERAPIE DANS LA LUTTE CONTRE LE PALUDISME

par le

Dr Max J. Miller
Director, The Liberian Institute of the American Foundation
for Tropical Medicine

Depuis dix-huit mois, nous poursuivons, à notre Institut, des études sur les effets des doses suppressives de médicaments antipaludiques administrés à un mois d'intervalle. Les enquêtes sont effectuées dans la région côtière de la province centrale du Libéria où le paludisme est hyperendémique et où la population autochtone accuse une résistance plus ou moins grande à l'égard de l'infection. La transmission a lieu pendant toute l'année mais elle est généralement plus intense pendant la saison des pluies. Plasmodium falciparum est prédominant, P. malariae se rencontre également fréquemment, mais P. vivax est rare.

On trouvera ci-dessous un résumé des différentes enquêtes, achevées ou en cours, ainsi que l'exposé des résultats obtenus.

ENQUETE A

L'étude a porté sur 184 écoliers, âgés de 5 à 14 ans. Ils ont reçu de la pyriméthamine ou de la chloroquine ou ces deux médicaments associés, à des intervalles d'un mois. On a déterminé mensuellement les indices parasitaires chez les

groupes traités ainsi que chez des groupes-témoins non traités, convenablement choisis. Les doses administrées à un mois d'intervalle étaient les suivantes : pyriméthamine : un comprimé (25 mg), chloroquine : un comprimé (150 mg) et un comprimé de chacun de ces médicaments lorsqu'ils étaient associés. Les enfants qui ont reçu les deux médicaments ensemble, ainsi que les témoins correspondants, appartenaient à un secteur où l'on n'avait jamais effectué de pulvérisations d'insecticides à action rémanente et étaient probablement exposés aux risques maximums d'infection. L'étude a duré six mois. Les enfants qui recevaient de la chloroquine et les témoins correspondants appartenaient à un secteur où les maisons avaient été traitées par pulvérisations de DDT à action rémanente, tous les quatre mois, au cours d'une période commençant huit mois avant l'expérience et se prolongeant pendant toute sa durée; ces enfants couraient sans doute les risques minimums d'infection. L'étude s'est prolongée pendant huit mois. Les enfants auxquels a été administrée de la pyriméthamine et les témoins correspondants résidaient dans une zone où les habitations avaient été traitées par le DDT à action rémanente pour la première fois au début de l'expérience, et où les pulvérisations avaient été renouvelées quatre mois plus tard. Ces enfants couraient des risques d'infection intermédiaires entre ceux des deux groupes ci-dessus. Ils ont été observés pendant huit mois.

Les résultats ont montré que la pyriméthamine et la chloroquine associées exerçaient un effet marqué sur l'indice parasitaire des enfants traités et, deux semaines après une première administration des médicaments, l'indice des parasites asexués était tombé de 69 % (avant le traitement) à zéro. Il est resté négatif lors de tous les examens de sang ultérieurs, pratiqués chaque mois, à l'exception du dernier prélèvement qui a permis de dépister un enfant présentant une parasitémie de faible densité qui a cédé rapidement à l'administration de la dose habituelle du traitement suppressif. En même temps, les enfants du groupe-témoin présentaient des indices parasitaires oscillant entre 50 % et 100 %.

La pyriméthamine seule s'est aussi révélée très efficace et, au deuxième mois de la thérapeutique suppressive, l'indice parasitaire, initialement de 68 %, était tombé à zéro. Cet indice est resté négatif lors de tous les examens de

sang ultérieurs, pratiqués mensuellement pendant toute la période d'administration des médicaments. Dans le groupe-témoin, les indices parasitaires allaient de 19 % à 73 %.

Chez les enfants qui n'ont reçu que de la chloroquine, le résultat n'a pas été aussi satisfaisant et l'indice parasitaire initial (44 %) se situait encore à 26 % à la fin du premier mois et à 3 % à la fin du second mois. La présence de parasites n'a pas été constatée au cours des troisième et quatrième mois, mais il y eut une poussée unique de paludisme clinique au cours du cinquième mois. Pendant les trois derniers mois de l'expérience, les enfants étaient exempts de parasites. Les indices parasitaires des témoins, qui étaient compris entre 11 % et 39 % pendant toute la durée de l'étude, montraient que le risque d'infection était faible.

La chimiothérapie suppressive, telle qu'elle a été appliquée au cours de cette étude, semblait inhiber la production de gamétocytes. Ce phénomène est apparu clairement chez les groupes qui recevaient de la pyriméthamine seule ou associée avec de la chloroquine : après le deuxième mois de traitement, on n'a trouvé de gamétocytes dans le sang d'aucun enfant traité.

Les indices spléniques et les mesures de la rate hypertrophiée moyenne ne semblaient pas affectés par l'administration des médicaments suivant le schéma de la présente étude, et sont restés relativement constants pendant toute l'expérience.

Rien n'a indiqué que des souches résistantes à la pyriméthamine se soient développées pendant l'enquête.

ENQUETE B

Dans ce cas, on a observé des adultes et des enfants vivant dans une région de plantations. On a procédé à deux expériences distinctes. Dans l'expérience 1, on a étudié, chez une population contrôlée de femmes adultes et d'enfants, les effets, sur les indices parasitaires, de l'administration mensuelle de doses de pyriméthamine associée à de la chloroquine ainsi que ceux de doses de

pyriméthamine seule. Dans l'expérience 2, on a comparé, chez des groupes partiellement contrôlés de travailleurs masculins des plantations, l'effet sur les indices parasitaires de l'administration mensuelle de pyriméthamine, d'une part, et de pulvérisations de DDT à action rémanente, d'autre part.

Expérience 1. Les sujets appartenaient à deux groupes de femmes adultes et d'enfants. Initialement, le groupe A comptait 175 personnes qui ont reçu de la pyriméthamine tous les mois alors que le groupe B comprenait, à l'origine, 196 personnes, dont chacune a reçu de la pyriméthamine associée à de la chloroquine, une fois par mois. Dans les deux groupes, les enfants âgés de moins de dix ans constituaient à peu près 40 % du total. Tous les sujets âgés de 3 ans ou davantage recevaient des doses mensuelles de 25 mg de pyriméthamine seule ou associée avec 150 mg de chloroquine, suivant le groupe; les enfants âgés de moins de 3 ans recevaient des demi-doses. Toutes les personnes avaient été identifiées, et l'historique du traitement a été noté. Les sujets qui n'avaient pas été traités étaient inscrits avec les nouveaux arrivants, chaque mois, afin de servir de groupes-témoins pour chaque groupe de traitement. Les indices parasitaires étaient déterminés pour tous les groupes au moyen de prises de sang effectuées à un mois d'intervalle. L'étude se poursuit déjà depuis un an.

Les résultats de l'expérience 1 indiquent que la pyriméthamine est parvenue seule, avec autant d'efficacité que si elle est associée à la chloroquine, à réduire les indices parasitaires dans les groupes étudiés. Dans le groupe A, qui n'a reçu que de la pyriméthamine, l'indice parasitaire brut (tous les groupes d'âges ensemble) était tombé de 47 % à zéro à la fin du deuxième mois de traitement et a oscillé entre 2,2 % et zéro pendant le reste de la période de douze mois. Le groupe-témoin présentait des indices parasitaires bruts compris entre 13 % et 53 %. Dans le groupe B, auquel on a administré les deux médicaments, l'indice parasitaire brut, initialement de 46 %, est tombé à 1 % à la fin du premier mois et les indices mensuels, pendant le reste de l'année, se sont situés entre zéro et 1,4 %. Le groupe-témoin présentait, dans le cas considéré, des indices parasitaires bruts variant entre 9 % et 53 %.

Dans le groupe qui n'a reçu que de la pyriméthamine, on a constaté la présence de parasites asexués (P. falciparum) chez une fillette de trois ans, avant et après le quatrième mois d'administration du médicament. Le cinquième mois, le sujet a reçu le double de la dose normale, soit 50 mg, et cinq jours plus tard, un prélèvement de sang a permis de constater l'absence de parasites. C'est là le seul cas de résistance du parasite à la pyriméthamine que l'on ait constaté pendant toute la durée de l'étude.

Expérience 2. L'enquête portait sur trois groupes (A, B, C) d'hommes adultes. Ces hommes vivaient dans des camps de travail qui avaient été traités par des pulvérisations de DDT à action rémanente, tous les quatre mois, pendant un an, avant le début de l'expérience; mais, en ce qui concerne les groupes A et B, les pulvérisations avaient été interrompues quatre mois avant que l'expérience ne fût mise en train. Dans le camp hébergeant le groupe C, les pulvérisations ont continué pendant toute la durée de l'étude. Tous les sujets du groupe A ont reçu 25 mg de pyriméthamine, une fois par mois, et ont constitué le groupe traité. Le groupe C a été protégé par des pulvérisations de DDT à action rémanente et le groupe B a servi de groupe-témoin. Tous les mois, on a prélevé sur 100 sujets pris au hasard dans chaque groupe des échantillons de sang pour préparer des frottis et l'on a déterminé les indices parasitaires, ainsi que les indices gamétiques. On ne pouvait exercer sur les sujets de ce groupe qu'une surveillance partielle et l'on ne s'est pas efforcé d'identifier les individus dont un pourcentage variable et assez considérable se déplace à l'intérieur du secteur des plantations, y pénètre ou en sort. La population de chaque groupe comprenait, suivant les saisons, de 300 à 425 personnes environ.

La présente étude se poursuit maintenant depuis onze mois. Pendant cette période, les indices parasitaires du groupe A, dont les membres ont reçu des doses mensuelles de pyriméthamine, se sont maintenus entre 1 % et 14 %, l'indice mensuel moyen étant 5,4 % et l'indice gamétique moyen s'établissant à 0,5 %. Une analyse plus poussée a montré que les indices parasitaires moyens pour les cinq premiers mois, d'une part, et pour les six derniers mois de l'expérience, d'autre part, étaient de 6 % et de 5 % respectivement. Pour le groupe C, dont les membres vivaient dans un

secteur protégé par des pulvérisations de DDT à action rémanente, les indices parasitaires, au cours des onze mois, se sont situés entre 13 % et 37 %, l'indice mensuel moyen étant de 24,5 % et l'indice gamétique moyen de 1,1 %. Les indices parasitaires moyens pour les cinq premiers mois et pour les six derniers mois étaient de 30 % et de 18 % respectivement. Chez les membres du groupe-témoin (groupe B), l'indice parasitaire fluctuait entre 12 % et 34 %, l'indice mensuel moyen s'établissant à 25,4 % et l'indice gamétique moyen à 2,0 %. Dans ce cas, les indices parasitaires moyens, pour les cinq premiers mois, d'une part, et pour les six derniers mois, d'autre part, étaient de 23 % et de 26 % respectivement.

Les résultats de cette expérience indiquent que la chimiothérapie a réduit les indices parasitaires avec plus d'efficacité que les pulvérisations de DDT à action rémanente. La baisse de l'indice parasitaire moyen constatée au cours de la deuxième partie de l'expérience dans le groupe protégé par des pulvérisations d'insecticides et, d'autre part, le maintien du niveau dans le groupe-témoin, inclinent à faire croire que les pulvérisations de DDT à action rémanente contribueraient dans une certaine mesure à faire régresser le paludisme.

L'impossibilité de lutter plus efficacement contre le paludisme, dans ces groupes, peut sans doute s'expliquer surtout par les habitudes migratrices des sujets qui composaient chaque groupe. Il est intéressant néanmoins de constater combien la lutte chimiothérapique a été plus efficace que les pulvérisations d'insecticide à action rémanente et, d'autre part, que même dans une population imparfaitement contrôlée on a obtenu des succès importants en administrant des doses mensuelles de pyriméthamine.

ENQUETE C

2000000000

L'étude porte sur les résultats obtenus par l'administration de doses mensuelles suppressives de pyriméthamine à des enfants et à des adultes vivant dans des villages indigènes d'une zone non traitée par les pulvérisations. On distribue, tous les mois, de la pyriméthamine à 123 adultes et 48 enfants (âgés de moins de 14 ans) appartenant à quatre villages. Les adultes et les enfants âgés de trois ans

ou davantage reçoivent 25 mg par dose, et l'on administre aux enfants de moins de trois ans des demi-doses seulement. Tous les sujets ont été identifiés et l'on note l'historique du traitement. Trois autres villages (59 adultes et 20 enfants) reçoivent des préparations inertes (médicaments factices) et servent de témoins. On procède mensuellement à la recherche des parasites du paludisme dans le sang.

Cette expérience se déroule depuis quatre mois. Les résultats dont on dispose, à l'heure actuelle, montrent que les sujets traités sont bien protégés. Avant le traitement, les indices parasitaires, qui étaient de 46 % et de 26 % respectivement chez les enfants et chez les adultes, ont été de 4 % et 1 %, 0 % et 1 %, 0 % et 0 %, et 0 % et 0 % pour les quatre mois de traitement suppressif. Les indices parasitaires chez les sujets-témoins ont oscillé entre 26 % et 73 % chez les enfants et entre 7 % et 25 % chez les adultes.

ENQUETE D

On a étudié sans interruption, pendant une année, du point de vue clinique et quant à l'infestation par le parasite du paludisme, 20 adultes autochtones de l'Afrique occidentale, qui, pendant cette période, n'ont pas suivi de traitement antipaludique spécifique. Les membres du groupe reçoivent maintenant un comprimé (25 mg) de pyriméthamine par mois et sont soumis à un examen parasitologique hebdomadaire. Cette expérience se poursuivra pendant une année, puis les résultats seront confrontés avec ceux de l'année précédente, pendant laquelle les sujets n'ont pas été traités. La deuxième phase de cette étude se déroule maintenant depuis cinq mois. Pendant cette période, on n'a trouvé de parasites dans le sang d'aucun des sujets, si ce n'est que l'un d'entre eux a présenté une faible parasitémie fugace, sans manifestations cliniques.

CONCLUSIONS

Bien que les résultats des études énumérées ci-dessus soient incomplets, ils indiquent nettement que, dans les conditions de nos expériences, l'administration de doses suppressives de pyriméthamine, seule ou associée à de la chloroquine,

à des intervalles d'un mois, contribue de façon remarquable à réduire les indices des parasites asexués et les indices gamétiques dans la population autochtone, d'une région d'hyperendémicité paludique. L'expérience n'a pas porté sur un grand nombre de sujets. On ne saurait donc se fonder sur ces travaux pour affirmer que des souches de parasites du paludisme résistant à la pyriméthamine ne se développent pas dans notre zone. En revanche, d'après les travaux déjà effectués, il ne semble guère douteux que les souches résistantes soient loin de se développer aussi rapidement dans notre population qu'en Afrique orientale.

Etant donné que les souches résistantes, qui se développent éventuellement dans notre région, sont rares et que, d'autre part, la pyriméthamine peut être associée à la chloroquine pour pallier la persistance de souches résistantes, il semblerait que ces médicaments puissent fort bien être employés pour supprimer le paludisme. D'autre part, les résultats marquants obtenus grâce à des doses mensuelles suppressives dans les cas de parasitémie asexuée ou sexuée indiquent que la lutte chimiothérapique contre le paludisme peut constituer une méthode pratique et efficace dans la population semi-résistante de l'Afrique occidentale. Il est incontestable que dans notre zone l'action de la chimiothérapie est plus rapide que celle des pulvérisations d'insecticides à action rémanente et, si l'on tient compte des résultats signalés par les groupes de lutte antipaludique procédant à des pulvérisations au Libéria, il n'est pas impossible que la chimiothérapie se révèle plus efficace. Tel a certainement été le cas dans l'expérience limitée décrite sous le titre de l'Enquête B.

Avant d'avoir procédé effectivement à des essais sur le terrain, il est impossible de savoir si la lutte chimiothérapique contre le paludisme selon la méthode appliquée dans nos études peut être menée chez des groupes de population importants dispersés dans de vastes régions. D'après l'expérience que nous avons acquise, nous inclinerions à croire que ces essais pourraient donner de bons résultats et qu'ils sont pleinement justifiés.