

WHO/Mal/237
27 juillet 1959

ORIGINAL : ANGLAIS

ESSAIS SUR LE TERRAIN DE QUELQUES NOUVEAUX
COMPOSES ANTIPALUDIQUES

par

H. M. Archibald, principal Paludologue

et

A. M. Robertson, Médecin de la santé publique
Ministère de la Santé
Région septentrionale, Nigeria

Introduction

Le Service antipaludique fédéral de la Nigeria a procédé pendant un certain nombre d'années à une série d'essais de médicaments antipaludiques qui ont permis de déterminer, suivant une méthode mise au point par Bruce-Chwatt en 1951, les avantages respectifs du proguanil, de la mépacrine et de la chloroquine (Bruce-Chwatt, 1951), de la pyriméthamine (Archibald, 1951), de l'"azacrine" et de la "camoquine", ainsi que de l'amodiaquine (Bruce-Chwatt et Archibald, 1953; Charles, 1958). Cette méthode a été également appliquée pour prouver la valeur d'un hydroxynaphtalène (Bruce-Chwatt et Charles, 1957a), montrer que le naphtoate de chloroquine présente peu d'intérêt (Bruce-Chwatt et Charles, 1957b; Clyde et Shute, 1958) et déterminer l'efficacité relative des différentes voies d'administration (Bruce-Chwatt et Gibson, 1959). Au cours de l'enquête relatée ci-après on s'est servi de cette méthode pour déterminer la valeur d'un traitement par dose unique a) de "lapudrine" (chlorhydrate de dichloro-3,4 phényl-isopropyl-diguanide), médicament dont les propriétés sont très semblables à celles du proguanil mais dont l'effet est plus durable et plus puissant à faible dose (Robertson, 1957); b) d'un nouveau composé - le tannate de chloroquine - et c) de pilules de biphosphate de chloroquine enrobées. Les deux préparations de chloroquine représentaient un essai de mise au point d'un médicament qui n'ait pas de goût et dont l'administration ne soulève pas les difficultés rencontrées avec les comprimés de chloroquine, au goût amer, que l'on trouve actuellement sur le marché.

Méthode d'enquête

Une enquête préliminaire a été faite parmi les écoliers et les enfants des régions rurales à Mungadi et Suru dans le Sokoto occidental (Nigeria septentrionale) pour déterminer les cas de splénomégalie et de parasitémie. Cent quarante trois enfants âgés de 5 à 11 ans, dont le sang contenait des trophozoïtes de P. falciparum, ont été choisis spécialement et répartis en six groupes comparables par l'âge des sujets et la densité parasitaire et raisonnablement comparables du point de vue de l'indice splénique. Les densités parasitaires ont été établies sur la base du rapport parasite-leucocyte observé dans des gouttes épaisses colorées au "Giemsa", et réparties entre dix catégories à progression géométrique (Bruce-Chwatt, 1958); les indices spléniques ont été classés par la méthode de Hackett. Le tableau 1 indique la composition des groupes.

Tableau 1. Composition des groupes d'enfants choisis aux fins de l'enquête

| Groupe | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------------------------------|------|------|------|------|------|------|
| Nombre d'enfants par groupe | 23 | 25 | 22 | 26 | 26 | 21 |
| Age moyen | 7,4 | 7,6 | 7,8 | 7,6 | 7,3 | 7,6 |
| Ecart-type | ±1,8 | ±1,5 | ±1,4 | ±1,2 | ±1,5 | ±1,7 |
| Indice splénique | 59,1 | 66,7 | 66,7 | 46,1 | 58,3 | 60,0 |
| Rate hypertrophiée moyenne | 1,8 | 1,7 | 1,8 | 1,8 | 1,7 | 1,9 |
| Indice de densité parasitaire | 2,91 | 3,30 | 2,78 | 3,15 | 2,89 | 2,71 |

La "lapudrine" utilisée au cours de l'enquête se présentait sous forme de comprimés blancs de 20 mg chacun, d'un goût assez amer, mais suffisamment petits pour être avalés facilement. L'effet de la dose de 20 mg a été comparé avec celui du comprimé courant de 25 mg de "Daraprim" (pyriméthamine).

Les pilules de biphosphate de chloroquine enrobées contenaient chacune 37,5 mg de base (chloroquine). Un peu plus petites que les comprimés de "Daraprim", elles étaient par conséquent encore plus faciles à avaler. Ces pilules, d'un blanc brillant, n'ont absolument aucun goût, sauf si le patient les croque, auquel cas l'amertume du phosphate de chloroquine apparaît.

Le tannate de chloroquine a été distribué en comprimés à 75 mg de base (chloroquine). Il s'agissait de comprimés blanchâtres contenant deux fois moins de base que les comprimés commerciaux de chloroquine mais néanmoins plus gros. Beaucoup moins amers que le phosphate de chloroquine, ils avaient cependant un goût.

Ces deux préparations expérimentales de chloroquine ont été comparées aux comprimés ordinaires de biphosphate de chloroquine, les trois préparations étant administrées en doses de 300 mg de base.

Le matin du jour J, on en a donné aux enfants de cinq des groupes constitués, le sixième groupe servant de témoin, en s'assurant que chaque enfant avalait effectivement sa dose. Les enfants du groupe 1 ont reçu 25 mg de pyriméthamine; ceux du groupe 2, 20 mg de "lapudrine"; ceux des groupes 3, 4 et 5 300 mg de base (chloroquine), le groupe 3 sous forme de biphosphate, le groupe 4 sous forme de tannate et le groupe 5 sous forme de pilules de biphosphate enrobées. Le groupe 6 n'a pas été traité. La parasitémie a été déterminée à intervalles de 24 heures pendant cinq jours; aucune goutte épaisse n'a été déclarée négative avant qu'au moins 100 champs microscopiques aient été examinés. Les résultats sont consignés dans le tableau 2.

Tableau 2. Effet des divers médicaments administrés en doses uniques sur la parasitémie due aux trophozoïtes de P. falciparum

| | 1 Pyrimé- thamine (Dara- prim) 25 mg | 2 Lapu- drine 20 mg | 3 Biphos- phate de chloro- quine, 300 mg de base | 4 Tannate de chlo- roquine, 300 mg de base | 5 Pilules de biphos- phate de chloro- quine en- robées, 300 mg de base | 6 Non traités |
|---|---|------------------------------|--|---|--|---------------------|
| Nombre d'enfants dans le groupe | 23 | 25 | 22 | 26 | 26 | 21 |
| Nombre d'enfants chez qui on a constaté l'absence de parasites au bout de 24 heures | 4 | 2 | 9 | 2 | 2 | néant |
| " 48 " | 17 | 20 | 9 | 14 | 17 | 1 |
| " 96 " | 2 | 2 | 4 | 9 | 5 | néant |
| " 120 " | - | - | - | - | - | néant |
| " 144 " | - | - | - | - | - | néant |
| Temps moyen au bout duquel on a constaté l'absence de parasites | 33,91 h. ±12 h. | 36,0 h. ±10 h. | 30,5 h. ±17,5 h. | 42,72 h. ±13 h. | 39,0 h. ±12,5 h. | - - |
| Nombre d'enfants atteints de parasitémie persistante | néant | 1 | néant | 1 | 2 | 20 |
| Indice de densité parasitaire du groupe avant le traitement | 2,91 | 3,30 | 2,78 | 3,15 | 2,89 | 2,71 |
| Au bout de 24 heures | 1,39 | 2,52 | 0,91 | 1,19 | 1,65 | 2,34 |
| " 48 " | 0,09 | 0,16 | 0,18 | 0,46 | 0,35 | 2,43 |
| " 96 " | 0,00 | 0,16 | 0,00 | 0,15 | 0,15 | 2,57 |
| " 120 " | 0,00 | 0,16 | 0,00 | 0,15 | 0,19 | 2,48 |
| " 144 " | 0,00 | 0,24 | 0,00 | 0,15 | 0,23 | 2,48 |

Avantages et inconvénients des préparations utilisées au cours de l'enquête

Tous les sujets n'avaient pas aussi facilement les pilules; il semble que les objections soient motivées par le volume de la pilule, son goût ou le nombre de pilules qu'il faut avaler. Ce sont les petits comprimés sans goût dont l'administration soulève le moins de difficulté. Le "Daraprim" et la "lapudrine" appartiennent à cette catégorie, car on n'a eu aucun mal à les administrer à des enfants de 5 à 11 ans.

Les pilules de chloroquine enrobées étaient aussi petites que ces comprimés et, comme eux, n'avaient aucun goût, sauf si le patient les croquait; toutefois, comme elles ne contenaient qu'une petite quantité (37,5 mg) de base (chloroquine), il fallait en administrer huit pour obtenir une dose de 300 mg. Cela crée un problème pour les sujets qui éprouvent de la difficulté à avaler, se mettent à croquer les pilules qu'on leur fait prendre et perdent ainsi l'avantage d'un médicament n'ayant aucun goût.

La chloroquine ordinaire du commerce présente un très gros inconvénient : son amertume. Les comprimés contiennent une bonne dose de chloroquine (150 mg) mais sont trop gros pour être avalés facilement. Avec le tannate, l'avantage d'un goût moins prononcé ne suffit pas à compenser l'inconvénient du plus gros volume des comprimés, ni celui d'avoir à faire avaler deux comprimés au lieu d'un seul pour administrer une dose équivalente, la teneur en chloroquine étant deux fois plus basse que dans les comprimés du commerce au biphosphate ou au sulfate de chloroquine.

Discussion

Sur les 143 sujets examinés, 41 (28,8 %) étaient atteints d'infections mixtes à P. falciparum et P. malariae et l'on a constaté la présence de P. ovale chez cinq d'entre eux (3,5 %) au moins une fois au cours de la série d'examens effectués. Ces deux dernières infections étaient de faible densité, même au début de l'enquête et, à l'exception de deux sujets qui sont restés porteurs de gamétocytes de P. malariae, elles ont disparu dans les 144 heures qui ont suivi le traitement.

Au cours de l'enquête on a trouvé des croissants de P. falciparum chez 92 (64,3 %) des 143 sujets. L'indice gamétique moyen à chacun des examens effectués s'est établi à 24,1 %. Bien que les porteurs de croissants aient changé d'un jour à l'autre - il n'y a eu que quatre enfants chez qui on ait trouvé des croissants à chaque examen - les indices de densité gamétique des groupes ont peu varié d'un jour à l'autre, la moyenne étant de $0,32 \pm 0,05$. (Ce qui correspond à une densité inférieure à 100 par mm^3 .)

La valeur de l'enquête réside dans l'examen des modifications de l'indice parasitaire et de la densité des trophozoïtes de P. falciparum à la suite du traitement par dose unique. Le biphosphate de chloroquine,¹ qui a agi au bout de 30,5 heures et qui a fait disparaître les parasites dans 100 % des cas, a une efficacité remarquablement supérieure à celle de l'une ou l'autre des deux autres préparations de chloroquine; en effet, celles-ci n'ont agi qu'au bout de 42,7 heures et 39,0 heures respectivement, et n'ont pas eu un effet radical dans 100 % des cas. Le "Daraprim" et la "lapudrine" ont agi au bout de 33,9 et 36,0 heures respectivement - soit à peu près dans le même temps - mais ce dernier médicament n'a pas réussi dans tous les cas à faire disparaître les parasites.

Les quatre cas de parasitémie persistante présentent un grand intérêt car ils donnent d'utiles indications sur les circonstances où il arrive que le traitement ne réussisse pas et sur les insuffisances possibles des programmes de chimiothérapie de masse. Le tableau 3 indique les densités parasitaires observées jour par jour chez les sujets en question. Il semble que ces cas soient dus à la non-absorption du médicament car chez le sujet traité à la "lapudrine" (No 179) on a constaté l'absence de parasites 48 heures après l'administration d'une seconde dose de ce médicament, et l'un des sujets qui avait reçu des pilules de chloroquine enrobées (No 161) a réagi de la même manière lorsqu'une seconde dose lui a été administrée. Les deux autres sujets (Nos 130 et 131) étaient des soeurs. Elles n'ont pas été observées après le second traitement et il est donc impossible de rendre compte de leur réaction. Toutefois, nous avons remarqué en d'autres occasions une persistance similaire de la parasitémie après administration de sulfate ou de phosphate de chloroquine et il a fallu parfois administrer des doses répétées pour éliminer la

¹ Note de l'Editeur : C'est dans le groupe traité par ce médicament que l'indice de densité parasitaire initiale était le plus bas.

parasitémie, bien qu'il fût prouvé que le médicament avait bien été avalé. Dans aucun des cas décrits ci-dessus, les sujets ne se sont plaints de vomissements ou de diarrhées qui auraient pu entraîner la non absorption du médicament. Il n'a pas été fait d'analyse d'excreta.

Tableau 3. Cas réfractaires non débarrassés des parasites 144 heures après l'administration d'une dose unique de médicament antipaludique

| Cas | Médicament administré | Indice de densité parasitaire | | | | Trophozoïtes de <u>P. falciparum</u> seulement | |
|-----|---|--------------------------------------|-------------|-------------|-------------|--|--------------|
| | | Avant l'administration du médicament | 24 h. après | 48 h. après | 96 h. après | 120 h. après | 144 h. après |
| 179 | "lapudrine" 20 mg | 1 | 3 | 2 | 4 | 4 | 6 |
| 130 | Tannate de chloroquine, 300 mg de base | 3 | nég. | 3 | 4 | 4 | 4 |
| 131 | Pilules de biphosphate de chloroquine enrobées, 300 mg de base | 3 | 2 | 1 | 4 | 4 | 6 |
| 161 | Pilules de biphosphate de chloroquine enrobées, 300 mg de base | 5 | 5 | 3 | nég. | 2 | 2 |

Conclusion

Il ressort de l'enquête que la "lapudrine" semble être un médicament capable de remplacer utilement le "Daraprim" dans le traitement des cas à P. falciparum en période érythrocytaire. Cette observation n'a évidemment qu'une importance limitée, ces deux médicaments étant utilisés surtout à des fins de prophylaxie causale.

Pour le traitement par dose unique, le tannate de chloroquine n'est certainement pas un aussi bon antipaludique que le biphosphate de chloroquine. L'enquête a permis d'établir que deux inconvénients réduisaient pratiquement à néant le faible avantage que représente le goût moins prononcé du produit; en effet, il a été nécessaire d'administrer le double de comprimés de tannate pour une dose de base équivalente et, même dans ces conditions, le médicament n'a agi qu'au bout d'un temps sensiblement plus long. Nous ne voyons aucune raison de compliquer encore la pharmacopée antipaludique en y introduisant ce composé.

Les mêmes objections valent en partie pour les petites pilules enrobées. Toutefois, comme elles sont destinées spécialement aux très jeunes enfants, elles ont peut-être leur place dans le traitement de cette catégorie de malades. Toutes les personnes qui peuvent avaler une pilule les avalent sans aucune difficulté. Le prix auquel elles se vendent pourrait bien être le facteur déterminant de l'usage qui en sera fait.¹

Résumé

Nous avons essayé, par comparaison à la pyriméthamine ("Daraprim") et au biphosphate de chloroquine du commerce, une nouvelle préparation antipaludique, la "lapudrine", et deux préparations expérimentales, le tannate de chloroquine et le biphosphate de chloroquine enrobé, en étudiant leurs effets respectifs sur la parasitémie à trophozoïtes dans des groupes d'écoliers africains asymptomatiques.

Nous avons constaté que des doses uniques de "lapudrine" ont à peu près le même effet que le "Daraprim", mais que ni l'une ni l'autre des deux préparations expérimentales de chloroquine n'élimine les trophozoïtes de P. falciparum aussi rapidement que les comprimés de biphosphate de chloroquine.

Quatre cas de parasitémie persistante ont été discutés. L'enquête a permis de conclure que la "lapudrine" pourrait remplacer utilement le "Daraprim", qu'il n'y aurait aucun avantage à introduire le tannate de chloroquine sur le marché et que les pilules de biphosphate de chloroquine enrobées pourraient trouver d'utiles applications dans le traitement des jeunes enfants et peut-être aussi de certains adultes.

¹ Note de l'Editeur : Il devrait être possible de doubler la quantité de chloroquine contenue dans ces pilules (c'est-à-dire de la porter à 75 mg au lieu de 37,5 mg). En même temps, il faudrait réduire l'épaisseur de la couche de produit enrobant afin d'assurer une désintégration plus rapide.

BIBLIOGRAPHIE

- Archibald, H. M. (1951) Brit. Med. J., 2, 821
- Bruce-Chwatt, L. J. (1951) Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 44, 563
- Bruce-Chwatt, L. J. & Archibald, H. M. (1953) Brit. Med. J., 2, 23
- Bruce-Chwatt, L. J. & Charles, L. J. (1957) Brit. Med. J., 2, 522
- Bruce-Chwatt, L. J. (1958) Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 52, 389
- Bruce-Chwatt, L. J. & Gibson, F. D. (1959) Brit. Med. J., 1, 894
- Charles, L. J. (1958) Ann. Trop. Med. Paras., 52, 55
- Clyde, D. F. & Shute, G. T. (1958) Ann. Trop. Med. Paras., 52, 51
- Robertson, G. I. (1957) Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 51, 457