

a 61926



WHO/Ma1/286  
11 février 1961

ORIGINAL : ANGLAIS

EFFET D'UNE DOSE UNIQUE D'UN MELANGE  
PYRIMETHAMINE-PRIMAQUINE SUR LES GAMETOCYTES  
ET LA SPOROGENIE DE LAVERANIA FALCIPARA  
(= PLASMODIUM FALCIPARUM) AU LIBERIA<sup>1</sup>

par

A. E. Gunders<sup>2</sup>

The Liberian Institute of the American Foundation  
for Tropical Medicine, Inc., Harbel, Libéria

---

<sup>1</sup> Bien que le terme de Plasmodium falciparum soit couramment utilisé, on peut choisir entre les noms génériques "Plasmodium" et "Laverania" (Commission internationale de Nomenclature zoologique, Opinion 283). L'auteur préfère adapter le nom spécifique du parasite au nom générique féminin Laverania.

<sup>2</sup> Travail subventionné par le Burroughs & Wellcome Research Fund.

## Introduction

L'arrêt de la sporogonie de L. falcipara après administration de pyriméthamine a été signalé pour la première fois par Foy & Kondi (1952). Shute & Maryon (1954) ont montré qu'après une dose unique de 25 mg de pyriméthamine, 74 % des moustiques s'infectaient encore mais qu'ils présentaient moins d'ocystes que les moustiques témoins et qu'aucun oocyste ne parvenait à maturité. Jeffery et al. (1956) ont trouvé que la pyriméthamine ne provoquait pas la disparition des gamétocytes mais rendait ces derniers non infectants pour les moustiques, aussi rapidement que le faisait la primaquine. Burgess & Young (1959) ont montré que l'administration à un sujet d'une dose unique de pyriméthamine était efficace en moins de quatre heures et que les moustiques nourris sur ce sujet jusqu'au quatrième jour après l'absorption du médicament, ne présentaient que des oocystes dégénérés. Bray et al. (1959) ont observé au Libéria qu'une seule dose de pyriméthamine (25 ou 50 mg) empêchait le développement de la sporogonie de L. falcipara chez A. gambiae à la suite de repas pris jusqu'au vingt-huitième jour après l'administration du médicament. Des oocystes retardés non parvenus à maturité sont apparus chez les moustiques nourris, jusqu'au quatorzième jour après l'administration du médicament. En même temps, Bray et al. ont souligné que la formation de tels oocystes avec la souche libérienne de L. falcipara chez A. gambiae était l'exception plutôt que la règle, comme le signalaient les études précédentes mentionnées.

La non-infectiosité et la disparition des gamétocytes chez L. falcipara après l'absorption d'une dose unique de pamaquine a été signalée par Whitmore et al. (1930), Jerace & Giovannola (1933) et Mackerras & Ercole (1949). Plus récemment, Jeffery et al. (1956) ont montré que la primaquine agissait de la même façon. Burgess & Bray (étude à paraître) ont étudié l'effet d'une dose unique de primaquine au Libéria. Avec trois de leurs huit sujets, la sporogonie a abouti à la formation de sporozoïtes chez des moustiques nourris un jour après la prise du médicament, et certains des moustiques nourris deux à cinq jours plus tard ont présenté des oocystes dégénérés, mais pas de sporozoïtes. Les gamétocytes avaient disparu en quatre à huit jours, la moyenne étant de 5,4 jours chez une série de onze sujets.

Le but du travail dont voici le compte rendu était d'étudier l'effet d'une association pyriméthamine-primaquine, administrée en une seule dose, sur les gamétocytes et la sporogonie de L. falcipara.

### Matériel et méthodes de travail

Tous les sujets sur lesquels ont porté nos recherches étaient des Libériens, venus consulter au dispensaire de notre Institut; tous avaient été naturellement infectés. Leur âge variait de un an à l'âge adulte.

Les observations n'ont porté que sur des cas d'infection à L. falcipara chez lesquels des gamétocytes étaient découverts dans le sang périphérique; aucun parasite asexué n'a été observé et aucune autre espèce de parasites du paludisme n'a été découverte chez aucun de ces malades. Le mélange pyriméthamine-primaquine était administré en comprimés contenant chacun soit 25 et 20 mg, soit 12,5 et 10 mg (base) de pyriméthamine et de primaquine (base), respectivement. La dose administrée était adaptée au poids du malade, conformément au schéma suivant :

9	-	22,5 kg	12,5 mg de pyriméthamine + 10 mg de primaquine base
22,5	-	45 kg	25 mg de pyriméthamine + 20 mg de primaquine base
45	-	kg	50 mg de pyriméthamine + 40 mg de primaquine base

La numération des gamétocytes était effectuée avant l'administration du médicament et ensuite répétée chaque jour. Dans plusieurs cas, la numération a été effectuée à des intervalles plus rapprochés pendant les premières 48 heures. La disparition des gamétocytes était vérifiée par deux examens effectués à un jour d'intervalle. Dans tous les cas un minimum de 5000 leucocytes étaient comptés avant que l'étalement soit considéré comme négatif. Dans plusieurs cas, de nouvelles vérifications ont été effectuées périodiquement pendant le mois suivant pour s'assurer que les gamétocytes n'avaient pas réapparu.

La morphologie des gamétocytes a été étudiée avant et après l'administration du médicament, sur des étalements épais et minces, prélevés dans une pièce climatisée et colorés au Giemsa.

Tous les moustiques utilisés pour ces études étaient des Anopheles gambiae provenant d'une colonie de laboratoire entretenue dans notre Institut avec une solution de sucre, à la température et à l'humidité de la pièce (22-29°C; 70-100 %). Des repas témoins étaient donnés avant l'administration du médicament; les moustiques étaient ensuite nourris une fois par jour pendant trois jours, puis disséqués entre le septième et le dixième jour pour étude de la sporogonie et entre le onzième et le quatorzième jour pour recherche des sporozoïtes.

## Résultats

Les résultats obtenus chez 22 sujets traités par le mélange pyriméthamine-primaquine sont indiqués dans le tableau I. Sur 22 cas, 19 enfants (moyenne d'âge 3,5 ans et poids moyen 12,5 kg) ont reçu la dose minimum, c'est-à-dire 12,5 mg de pyriméthamine et 10 mg de primaquine (base). Un seul sujet a reçu la dose moyenne (25 mg et 20 mg) et deux adultes ont reçu la dose la plus forte, 50 mg de pyriméthamine et 40 mg de primaquine (base).

Les gamétocytemies initiales ont varié considérablement, la plus élevée étant presque 1000 fois supérieure à la plus faible. La gamétocytemie initiale moyenne pour tous les cas (tableau II) était de 483. Cependant, ce tableau ne montre pas les gamétocytemies maximales enregistrées au jour 0; chez six des sept cas examinés, et parfois dans les 24 heures qui suivaient l'administration du médicament, la gamétocytemie était supérieure à sa valeur initiale. Si l'on tenait compte de ces valeurs supérieures, la gamétocytemie moyenne initiale au jour 0 atteindrait 514.

La disparition des gamétocytes est indiquée dans le tableau II. "Le temps de disparition" représente le nombre de jours écoulés entre la prise du médicament et le premier examen de recherche des gamétocytes restés négatifs. Le temps de disparition moyen pour le groupe de malades était de 5,0 jours, le nombre de jours variant de 3 à 11; les étalements étaient effectués toutes les 24 heures. Des contrôles ont montré que les gamétocytes une fois disparus ne réapparaissaient pas dans le sang.

La sporogonie a été étudiée chez des moustiques nourris sur dix porteurs de gamétocytes pendant les trois jours suivant la prise du médicament. Les résultats sont résumés dans le tableau I. En tout, 252 moustiques nourris sur des sujets après prise du médicament, ont été disséqués; la dissection de 200 d'entre eux (nourris sur huit sujets), a porté sur les intestins; la dissection des autres a porté sur les glandes salivaires pour rechercher les sporozoïtes.

Les dissections (tableau I) ont montré que l'association médicamenteuse empêchait la sporogonie. Une seule fois, nous avons découvert un petit oocyste retardé.

Les études morphologiques effectuées sur des étalements minces ont montré qu'après administration médicamenteuse, la morphologie des gamétocytes ne subissait pas de changement apparent. La microgamétogonie s'effectuait normalement le jour suivant.

L'association pyriméthamine-primaquine en un seul comprimé a été bien tolérée par tous les malades et aucun effet clinique secondaire n'a été noté ni signalé. Des études hématologiques ont été pratiquées dans un cas (morphologie, volume corpusculaire moyen, concentration moyenne en hémoglobine, teneur moyenne des érythrocytes en hémoglobine, fragilité, indice ictérique et Van den Bergh); tous les résultats ont été normaux.

### Discussion

L'association de pyriméthamine et de primaquine prescrite aux doses indiquées a complètement empêché la sporogonie et, de ce fait, la transmission chez les moustiques nourris un, deux et trois jours après le traitement du porteur de gamétocytes. A ces dates, on trouve encore des gamétocytes dans le sang.

Le temps moyen de disparition des gamétocytes pour la série des sujets observés a été de cinq jours, les étalements de sang étant effectués toutes les 24 heures. Des 22 sujets examinés, 21 avaient une gamétocytemie initiale inférieure à 1000 par  $\text{mm}^3$  (voir tableau I). Chez 18 de ces 21 malades, le temps de disparition a été de trois à six jours, la moyenne étant de 4,1 jours.

Les quatre sujets ayant un temps de disparition gamétocytaire supérieur à six jours méritent d'être étudiés séparément. Dans un cas (SM), la gamétocytemie initiale était de 3895 par  $\text{mm}^3$  et le temps de disparition prolongé (dix jours) est probablement dû à cette quantité importante de gamétocytes; les autres ont tous présenté des infections intercurrentes. Ainsi, il semble que J.S. (gamétocytes disparus au huitième jour) ait été atteint d'une encéphalomyélite bénigne, accident post-vaccinal possible ou conséquence éventuelle d'une sévère attaque de fièvre tierce maligne deux jours avant la prise de pyriméthamine et de primaquine. M.B. était en traitement pour une tuberculose pulmonaire évolutive; ce malade n'avait plus de gamétocytes dans le sang à partir du onzième jour après la prise des médicaments. Enfin, W.O. (temps de disparition de sept jours) présentait une leucocytose persistante (26 000 au début, puis 14 500) avec éosinophilie proportionnelle - pour laquelle aucun diagnostic n'a été posé; ce sujet n'avait plus de gamétocytes au bout de sept jours.

Il semble que les gamétocytemies très élevées soient plus longues à disparaître. Il semble également que la rapidité de la disparition gamétocytaire soit influencée

par une infection intercurrente de l'hôte. Ainsi, cette vitesse de disparition gamétocytaire, à condition que les doses soient suffisantes, dépend en partie de la gamétocytemie initiale et de certains processus propres à l'hôte; on peut penser que chez les trois sujets cités en dernier, ces processus étaient modifiés.

Bray et al. (1959) ont noté qu'avec une dose unique de pyriméthamine seule, la sporogonie était stoppée dès le premier jour suivant la prise du médicament, sans que les gamétocytes disparaissent. Au contraire, avec la primaquine seule, Burgess & Bray ont observé que dans certains cas la sporogonie s'effectuait normalement chez des moustiques nourris un jour après l'administration du médicament. Avec la primaquine, cependant, les gamétocytes disparaissaient en moyenne en 5,4 jours (11 sujets). L'association de pyriméthamine et de primaquine s'est montrée extrêmement efficace : les gamétocytes disparaissaient invariablement et aucune infection n'apparaissait chez les moustiques nourris le jour suivant le traitement. Dans cette association, les deux composants gardent leurs propriétés propres et l'on peut admettre qu'ils ont même des effets synergiques.

Il semble donc que l'association pyriméthamine-primaquine devrait se montrer très utile dans les administrations médicamenteuses de masse en Afrique tropicale où l'on cherche à stériliser les gamétocytes et à empêcher l'infection des moustiques. Cette association médicamenteuse n'est à conseiller que dans les régions où aucune résistance à la pyriméthamine n'a été constatée.

#### Résumé

Au Libéria, un mélange de pyriméthamine et de primaquine a été administré en doses unique à des porteurs de gamétocytes de Laverania falcipara. Les doses prescrites, proportionnelles au poids du sujet, variaient entre 12,5 et 50 mg pour la pyriméthamine et entre 10 et 40 mg pour la primaquine (base). Le temps de disparition gamétocytaire dans le sang a été étudié chez 22 sujets et la sporogonie chez 10 d'entre eux.

La sporogonie a été stoppée, chez tous les moustiques nourris, de un à trois jours après l'administration du médicament et une seule fois un oocyste retardé a été découvert. Les gamétocytes ont disparu en 3 à 11 jours, la moyenne étant de 5,0 jours.

Les résultats obtenus montrent que dans cette association les médicaments, loin de se contrarier, ont probablement une action synergique.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Bray, R. S., Burgess, R. W., Fox, R. M. & Miller, M. J. (1959) Bull. Org. mond. Santé, 21, 233
- Burgess, R. W. & Bray, R. S. (sous presse) Bull. Org. mond. Santé
- Burgess, R. W. & Young, M. D. (1959) Bull. Org. mond. Santé, 20, 37
- Foy, H. & Kondi, A. (1952) Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 46, 370
- Jeffery, G. M., Young, M. D. & Eyles, D. E. (1956) Amer. J. Hyg., 64, 1
- Jerace, F. & Giovannola, A. (1933) Riv. Malar., 12, 457
- Mackerras, M. J. & Ercole, Q. N. (1949) Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 42, 455
- Shute, P. G. & Maryon, M. (1954) Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 48, 50
- Whitmore, E., Roberts, C. M. & Jantzen, W. (1930) 18th Ann. Rep. United Fruit Co. Med. Dept, 1929, p. 37

TABLEAU I. EFFET DE L'ASSOCIATION PYRIMETHAMINE-PRIMAQUINE SUR LES GAMETOCYTES ET LA SPOROGONIE DE *L. FALCIPARA*

Sujet	Age (en années) Sexe	Poids en kg	Quantités de pyriméthamine et de primaquine (base) en mg	Nombre de gamétocytes par mm <sup>3</sup> (avant administration d'un médicament)	Premier jour sans gamétocytes à l'examen	Etude de la sporogonie						
						Jour des repas	Nombre de gamétocytes par mm <sup>3</sup>	Nombre de moustiques disséqués	Nombre de moustiques positifs	Proportion de moustiques positifs (%)	Nombre moyen d'oocystes et intervalle de variation	
1.Mw.	7 F	18,1	12,5 : 10	4 <sup>b</sup>	4 <sup>c</sup>							
2.M.J.	5 F	13,5	12,5 : 10	23	3							
3.S.D.	2 1/2 F	11,8	12,5 : 10	79	3							
4.H.Th.	2 1/2 F	13,5	12,5 : 10	149 <sup>d</sup>	4							
5.F.G.	Ad. M	56,7	50 : 40	32	3							
6.C.D.	9 F	22,5	25 : 20	360 <sup>e</sup>	3							
7.J.S.	3 1/2 M	11,3	12,5 : 10	689	8							
8.M.D.	3 1/2 F	12,2	12,5 : 10	82	4							
9.B.G.	2 M	11,3	12,5 : 10	64	3							
10.H.T.	4 F	13,6	12,5 : 10	31	5							
11.N.J.	1 1/2 M	11,3	12,5 : 10	903	5							
12.I.C.	4 M	12,2	12,5 : 10	256	5							
13.S.B.	2 1/2 F	11,3	12,5 : 10	700	5	0	700	22	17	77	29 (14-54)	
						1	525	10	0	0		
						2	126	10	0	0		
						0	193	10	8	80		
						1	228	5	0	0		
14.M.G.	Ad. F	45,3	50 : 40	193 <sup>f</sup>	4	0	162	40	36	90	26 (18-44)	
						1	81	25	0	0		
						2	18	22	0	0		
						3	18	5	0	0		
15.M.M.	9 F	18,1	12,5 : 10	162	5							

TABLEAU I. EFFET DE L'ASSOCIATION PYRIMETHAMINE-PRIMAQUINE  
SUR LES GAMÉTOCYTES ET LA SPOROGONIE DE L. FAICIPARA (suite)

Sujet	Age (en années) Sexe	Poids en kg	Quantités de pyrimé- thamine et de prima- quine (base) en mg	Nombre de gamétocytes par mm <sup>3</sup> Jour 0 <sup>a</sup> (avant ad- ministration du médicament)	Premier jour sans gaméto- cytes à l'exa- men	Etude de la sporogonie					
						Jour des repas <sup>g</sup>	Nombre de gamé- toocytes par mm <sup>3</sup>	Nombre de mous- tiques disséqués	Nombre de mous- tiques positifs	Proportion de mousti- ques po- sitifs (%)	Nombre moyen d'ocystes et intervalle de variation
16.H.Y.	2 1/4 M	12,2	12,5 : 10	631	5	0	631	4	4 <sup>g</sup>	100	63 (16-146) * 1 <sup>g</sup> +ve.
17.P.L.	1 1/2 M	10,0	12,5 : 10	763	4	0	763	14	10	71	88 (32-170)
18.S.M.	6 F	19,1	12,5 : 10	3895	10	0	3895	22	2	9	10 (8-12)
19.M.B.	2 1/2 F	11,3	12,5 : 10	772	11	0	772	13	13	100	85 (24-180)
20.W.O.	1 M	9,5	12,5 : 10	364	7	0	364	13	12	92	31 (7-87)
21.B.J.	1 1/2 F	9,1	12,5 : 10	295	6	0	295	8	6	75	3 (1-7)
22.T.P.	4 1/2 F	14,5	12,5 : 10	185	3	0	185	25	24	96	32 (1-103)
Moyenne				483	5,0			68	0	0	

<sup>a</sup> Médicament administré le jour 0

<sup>b</sup> 30 gamétocytes, 6 heures après administration du médicament

<sup>c</sup> Moins d'un gamétocyte pour 4000 leucocytes, le troisième

<sup>d</sup> 417 gamétocytes, 6 heures après administration du médicament \*  
jour

Occystes retardés

<sup>e</sup> 707 gamétocytes, 6 heures après administration  
du médicament

<sup>f</sup> 246 gamétocytes, " " "

<sup>g</sup> Moustiques nourris avant l'administration du  
médicament, le jour 0

Occystes retardés

TABLEAU II. DISPARITION DES GAMÉTOCYTES DANS LE SANG APRES ADMINISTRATION  
D'UNE DOSE UNIQUE DU MELANGE PYRIMETHAMINE-PRIMAQUINE

Jour	Nombre de sujets	Nombre de gamétocytes par mm <sup>3</sup>		
		Moyenne	Maximum	Minimum
0	22	483*	3895	4
1	22	326	2720	13
2	22	145	1470	4
3	16	53	375	3
4	10**	43	260	1
5	5	52	150	7
6	4	43	115	3
7	3	14	18	10
8	2	10	10	9
9	2	10	11	9
10	1	6	6	6

\* Compte tenu de la gamétocytemie maximum enregistrée, la moyenne pour le jour 0 serait de 514.

\*\* 11 sujets étaient positifs, 10 seulement ont été examinés.

#### REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier ici le Dr R. W. Burgess qui m'a procuré les spécimens de A. gambiae et qui m'a aidé à effectuer les dissections, le Dr R. S. Bray qui m'a donné des conseils et m'a prêté assistance, ainsi que MM. P. A. S. Doe-Williams, J. Boife Freeman et N. G. N. Williams qui m'ont apporté leur aide technique.