

a 62179



WHO/Mal/327
4 janvier 1962

ORIGINAL : ANGLAIS

EFFICACITE THERAPEUTIQUE DE LA PRIMAQUINE ET DU QUINOCIDE
CONTRE LE PALUDISME A VIVAX DE LA SOUCHE CHESSON
PROVOQUE PAR INOCULATION DE SPOROZOITES

par

G. Robert Coatney et Morton E. Getz¹
National Institutes of Health, National Institute of Allergy and
Infectious Diseases, Laboratory of Parasite Chemotherapy
Bethesda, Maryland

INTRODUCTION

La primaquine, méthoxy-6 (amino-4 méthyl-1-butylamino)-8 quinoléine, a été synthétisée par Elderfield (1946) et sa remarquable efficacité thérapeutique contre le paludisme dû à la souche Chesson de P. vivax a été mise en évidence par Edgcomb et al. en 1950. Dans des dispensaires militaires des Etats-Unis, ce médicament a permis d'obtenir la guérison radicale dans de nombreux cas de paludisme à vivax contractés en Corée (Garrison et al., 1952, Alving et al., 1953, Coatney, et al., 1953). Il a été pour la première fois utilisé en grand lorsque les troupes américaines stationnées en Corée ont regagné leurs foyers par voie de mer. Plus de 330 000 hommes ont reçu chacun quotidiennement une dose unique de 15 mg (base) pendant les 14 jours de la traversée du Pacifique. Ce traitement a été très efficace en ce sens qu'il a empêché l'introduction du paludisme aux Etats-Unis (Archambeault 1954). Dans l'ensemble, l'expérience acquise aux Etats-Unis a abouti à un schéma de traitement qui a été adopté à peu près universellement pour la guérison radicale du paludisme à vivax; il consiste à administrer tout d'abord une dose unique de 600 mg (base) de

¹ Adresse actuelle : Ecole de Médecine de l'Université de Miami, Jackson Memorial Hospital, Miami, Floride, Etats-Unis d'Amérique.

chloroquine ou une posologie type de 1500 mg (base) répartie sur trois jours qui a pour but d'éliminer de la circulation les parasites asexués responsables de la maladie, après quoi le malade reçoit chaque jour une dose unique de 15 mg (base) de primaquine pendant 14 jours. Ce traitement de 14 jours a donné un taux de rechutes inférieur à 1 % chez les sujets atteints d'infection à vivax d'origine coréenne (Alving et al., loc. cit.). Toutefois, on ne possède guère de données de ce genre concernant l'efficacité vis-à-vis de la souche Chesson. L'un des co-auteurs du présent exposé a commencé la première partie de cette étude en 1956 sur 24 volontaires de race blanche qui ont été exposés aux piqûres de 10 moustiques fortement infectés. Lorsque l'infection est devenue manifeste, les sujets ont reçu une dose unique de 600 mg (base) de chloroquine, puis le traitement standard de 14 jours par la primaquine. Sur les 24 sujets, neuf (36 %) ont présenté une rechute initiale, trois (12,5 %) un second accès et un (4 %) un troisième accès au cours d'une période d'observation de plus de deux ans.

En 1949, Elderfield (1955) a synthétisé une autre amino-8 quinoléine avec le groupe méthyle en position 4 sur la chaîne latérale aliphatique, ce qui la différencie de la primaquine où le groupe méthyle est en position 1; il a dénommé ce produit CN-1115. On s'est abstenu de l'essayer précocement sur l'homme, les tests pratiqués sur les singes rhésus ayant montré que sa toxicité était à peu près égale à celle de la pamaquine.

Les chimistes russes Braude et Stavrovskaya (1956) ont synthétisé le même composé en 1952 et l'ont baptisé quinocide. En 1955, des chercheurs soviétiques ont commencé la publication d'une série d'études sur les propriétés pharmacologiques et sur l'utilité générale du quinocide en tant que médicament antipaludique. Lysenko (1960) a présenté un résumé intéressant de tous les résultats obtenus en Union Soviétique avec ce composé; il a souligné les propriétés curatives du quinocide contre le paludisme à vivax et son absence de toxicité chez les adultes à la posologie recommandée, soit 15 mg (base) par jour pendant 14 jours ou 23 mg (base) par jour pendant 10 jours.

Comme les essais soviétiques n'ont porté ni sur la primaquine ni sur d'autres amino-8 quinoléines témoins, nous avons jugé opportun d'essayer parallèlement la primaquine et le quinocide contre la souche Chesson de P. vivax. Il est rendu compte ci-après des résultats de cette étude.

MATERIEL ET METHODES

Tous les sujets compris dans la présente étude étaient de jeunes volontaires de race blanche en séjour au pénitencier d'Atlanta, Géorgie; aucun d'eux ne présentait d'antécédents paludiques. Avant d'être admis à participer à l'essai, les volontaires ont dû se soumettre aux examens suivants : anamnèse et examen physique complets, radiographie du thorax, électrocardiogramme, numération globulaire complète y compris celle des plaquettes et analyse des urines.

Chaque volontaire a été infecté par la souche Chesson de Plasmodium vivax transmise par piqûre de 10 moustiques Anopheles quadrimaculatus fortement infectés. La technique utilisée pour les piqûres, à base de repas de sang espacés, a été celle décrite par Coatney et al. (1947). L'infection des moustiques a été constatée par dissection des glandes salivaires après les repas de sang. Dans le décompte des temps, le jour de l'événement est le jour zéro, le lendemain, le jour un, le surlendemain, le jour deux et ainsi de suite.

Chaque fois que l'on a trouvé des parasites dans un frottis de sang périphérique coloré au Giemsa, le volontaire a aussitôt été rangé, par tirage au sort, dans le groupe A ou dans le groupe B. Le traitement a commencé le troisième jour après la manifestation de la parasitémie, à condition que le sujet présentât une température buccale de 101⁰F ou plus. Sinon, le traitement a été renvoyé au jour quatre. Chaque volontaire du groupe A a reçu par voie buccale une dose unique de chloroquine (600 mg, base). Le lendemain on lui a administré, par voie buccale également, une dose unique de primaquine (15 mg, base) et cette dose a été répétée quotidiennement jusqu'à un total de 14 doses. Chaque volontaire du groupe B a reçu la même dose de chloroquine que ci-dessus et, le lendemain, une dose unique de quinocide¹ par voie buccale (15 mg, base) qui a été répétée quotidiennement pendant 14 jours au total.

¹ Ne disposant pas pour nos essais d'une quantité suffisante du composé initialement synthétisé par Elderfield (CN-1115), nous avons demandé au Dr C. M. Suter, Directeur du Sterling-Winthrop Research Institute, Rensselaer, New York, de synthétiser ce produit à notre intention. Peu avant que le médicament ait été mis à notre disposition, nous avons reçu un lot de comprimés de quinocide dosés à 7,22 mg de base, ainsi qu'un échantillon de poudre du dichlorhydrate grâce à l'obligeance du Dr P. Sergiev, Directeur de l'Institut de parasitologie médicale et des maladies tropicales, Moscou, URSS. En procédant à des comparaisons, nous avons constaté que le nouveau composé synthétisé concordait à tous égards avec les échantillons reçus d'URSS. Nos essais ont eu lieu avec le composé Sterling-Winthrop (Win 10,448 ou Chinocide). Nous exprimons ici nos remerciements au Dr Suter.

Des frottis de sang périphérique ont été prélevés chaque jour au cours du traitement, puis chaque semaine par la suite pendant une période d'au moins 90 jours. Plus tard, des frottis ont été pris chaque fois que nous avons constaté des manifestations cliniques attribuables au paludisme. Lorsque l'examen de deux frottis non consécutifs a révélé l'existence d'une rechute, on a repris le traitement initial et prélevé chaque jour des frottis jusqu'à ce que les parasites aient disparu du sang.

En raison de la tendance à provoquer des réactions hémolytiques qui est propre à toutes les amino-8 quinoléines, on a effectué quotidiennement au cours du traitement les déterminations suivantes : teneur en hémoglobine, numération des hématocrites, temps de saignement et de coagulation, et comparé les résultats avec ceux qui avaient été obtenus avant le début de la médication.

RESULTATS

Groupe traité à la primaquine : Sur les cinq sujets qui ont présenté une atteinte précoce, de première invasion, l'un a fait une rechute après 48 jours (voir tableau 1). Sur cinq autres chez qui l'atteinte de première invasion a été tardive, une rechute initiale s'est produite après 35 jours et une autre après 504 jours; la première de ces rechutes initiales a été suivie d'un second accès après 250 jours. La durée des observations s'est étendue sur 580 à 892 jours pour les sujets des deux catégories.

Au cours de la thérapeutique, deux volontaires sur dix se sont plaints de troubles bénins de nature gastro-intestinale, de météorisme, et d'une légère nervosité. Mais en aucun cas les malaises n'ont été suffisants pour justifier l'interruption du traitement. Nous n'avons observé aucune autre manifestation toxique.

Groupe traité au quinocide : Parmi les quatre malades qui ont présenté une atteinte précoce de première invasion, on a observé deux rechutes initiales 7 et 36 jours après le traitement;¹ deux secondes rechutes sont survenues 21 et 218 jours

¹ /En raison du bref intervalle qui s'est écoulé entre l'administration de la chloroquine et la rechute survenue après 7 jours, on pourrait assimiler cette dernière à une recrudescence - Note du rédacteur./

plus tard et deux troisièmes rechutes 46 et 68 jours plus tard. Parmi les quatre sujets qui ont présenté une atteinte tardive de première invasion, on a enregistré deux rechutes initiales 32 et 140 jours après le traitement et une seule deuxième rechute survenue 161 jours plus tard. La période totale d'observation des sujets de ce groupe s'est étendue sur 705 à 745 jours (voir tableau 1).

Cinq des huit volontaires qui ont reçu du quinocide ont éprouvé quelques malaises dans la région abdominale, avec crampes et une certaine nervosité, mais rien de suffisamment sérieux pour justifier l'interruption du traitement. Aucune autre manifestation toxique n'a été constatée.

DISCUSSION

Lorsque nous avons entrepris des essais pour évaluer l'efficacité globale d'un composé déterminé, nous avons toujours cherché à opposer le médicament à une impaludation massive, convaincus que seuls les résultats d'une épreuve sévère permettent de déterminer la valeur réelle d'un médicament. En d'autres termes, si un médicament permet d'obtenir la guérison radicale d'une forte proportion d'infections dues à la souche Chesson de P. vivax, qui constituent probablement les cas d'impaludation les plus sévères justiciables d'une cure radicale par une amino-8 quinoléine, ce même médicament assurera la guérison lorsqu'on l'emploiera contre une infection à vivax provenant de n'importe quelle partie du monde. Il ne s'ensuit nullement qu'un médicament moins actif ne puisse guérir certains types de paludisme, mais lorsqu'on veut obtenir une guérison véritable, il nous semble préférable d'utiliser un médicament qui s'est révélé extrêmement efficace contre un parasite difficile à tuer, à condition évidemment que sa toxicité et d'autres facteurs soient égaux d'ailleurs.

Les données obtenues montrent que la primaquine est un agent curatif efficace contre la souche Chesson de Plasmodium vivax extrêmement réfractaire à la thérapeutique. Dans l'essai considéré, nous avons enregistré trois échecs sur dix, lors du traitement initial; les trois sujets ont été traités à nouveau et un seul a présenté une atteinte ultérieure, laquelle a été également traitée. Dans l'étude de

Coatney à laquelle nous avons fait allusion plus haut, neuf échecs sur vingt-quatre ont été enregistrés à la suite du traitement initial. Les neuf sujets en question ont reçu de nouvelles doses de primaquine, sur quoi trois d'entre eux ont rechuté; ces rechutes ont été traitées et un malade a présenté une atteinte ultérieure laquelle a derechef été traitée. Si l'on considère les deux séries simultanément, la proportion des échecs par rapport au nombre de traitements appliqués a été de $11/34$, $4/11$, $1/4$, $0/1$, soit dans l'ensemble une proportion de $16/50$ (32 %).

Si l'on examine de la même manière les résultats de l'administration du quinocide, on constate qu'initialement il y a eu quatre échecs pour huit traitements. Ces quatre sujets ont été traités à nouveau et trois d'entre eux ont rechuté; ceux-ci ont été traités derechef et deux ont présenté de nouvelles atteintes qui ont été également traitées. La proportion des échecs par rapport au nombre de traitements appliqués a été, pour toutes les atteintes, de $4/8$, $3/4$, $2/3$ et $0/2$, soit une proportion globale d'échecs de $9/17$ (53 %).

Bien qu'il n'y ait pas eu d'écart considérable entre les valeurs du rapport traitement/guérison pour les deux médicaments au cours de ces essais limités, le nombre des rechutes consécutives à la thérapeutique par le quinocide a été proportionnellement plus élevé qu'avec le traitement par la primaquine.

Nous n'avons pas constaté de toxicité appréciable avec l'un ou l'autre de ces médicaments, ce qui concorde avec les résultats des travaux de Lysenko (1960) sur le quinocide.

Il semble que, sauf circonstances exceptionnelles, la grande expérience acquise depuis 1950 avec la primaquine en fasse le médicament de choix lorsqu'on se propose d'obtenir une guérison radicale avec une faible toxicité.

RESUME

La présente étude a été entreprise pour évaluer l'efficacité thérapeutique de la primaquine et du quinocide (CN-1115, Win 10,448) sur la base d'une posologie égale, contre une infection à P. vivax provoquée par inoculation de sporozoïtes de la souche Chesson à des volontaires humains. On n'a pas constaté de supériorité marquée d'un médicament sur l'autre; cependant le nombre des rechutes consécutives à l'administration du quinocide a été proportionnellement plus élevé qu'après traitement par la primaquine. Aucun de ces médicaments n'a provoqué de toxicité appréciable. Compte tenu de la plus grande proportion de rechutes observées avec le quinocide, de la grande expérience acquise depuis 1950 dans la thérapeutique par la primaquine et de l'absence relative de toxicité de ce composé, on peut conclure que la primaquine constitue le médicament de choix lorsqu'on se propose d'obtenir la guérison radicale de l'infection paludéenne.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier tout spécialement M. James V. Bennett, Directeur du Bureau fédéral des prisons, M. David M. Heritage, Directeur du Pénitencier d'Atlanta, Géorgie, le Dr H. M. Janney, Directeur médical du Bureau des prisons et leurs collaborateurs de leur intérêt et de leur coopération qui ont rendu ces études possibles.

Nous remercions aussi très chaleureusement les volontaires qui ont supporté patiemment les inconvénients de l'inoculation, ont ingéré les médicaments conformément aux prescriptions et se sont prêtés aux examens de laboratoire nécessaires.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Alving, A. S., Hankey, D. D., Coatney, G. R., Jones R., Jr., Coker, W. G.,
Garrison, P. L. & Donovan, W. N. (1953) Amer. J. trop. Med. Hyg., 2, 970
- Archambeault, C. P. (1954) J. Amer. med. Ass., 154, 1411
- Braude, M. B. & Stavrovskaya, V. I. (1956) Z. Obshch. Khim., 26, 378
- Coatney, G. R., Cooper, W. C., Young, M. D. & McLendon, S. B. (1947)
Amer. J. Hyg., 46, 84
- Coatney, G. R., Alving, A. S., Jones, R., Jr., Hankey, D. D., Robinson, D. H.,
Garrison, P. L., Coker, W. G., Donovan, W. N., DiLorenzo, A., Marx, R. L. &
Simmons, I. H. (1953) Amer. J. trop. Med. Hyg., 2, 985
- Edgcomb, J. H., Arnold, J., Yount, E. H., Jr., Alving, A. S. & Eichelberger, L. (1950)
J. nat. Malar. Soc., 9, 285
- Elderfield, R. C., Gensler, W. J., Head, J. D., Hageman, H. A., Kremer, C. B.,
Wright, J. B., Holley, A. D., Williamson, B., Galbreath, J., Wiederhold, L.,
Frohardt, R., Kupchan, S. M., Williamson, T. A. & Birstein, O. (1946)
J. Amer. chem. Soc., 68, 1524
- Elderfield, R. C., Mertel, H. E., Mitch, R. T., Wempen, I. M. & Werble, E. (1955)
J. Amer. chem. Soc., 77, 4816
- Garrison, P. L., Hankey, D. D., Coker, W. G., Donovan, W. N., Jastremski, B.,
Coatney, G. R., Alving, A. S. & Jones, R., Jr. (1952) J. Amer. med. Ass., 149, 1562
- Lysenko, A. Y. (1960) Bull. Org. mond. Santé, 22, 641

TABLEAU I

INCIDENCE DES RECHUTES APRES TRAITEMENT DES PREMIERES ATTEINTES,
PRECOCES ET TARDIVES, DE PALUDISME A VIVAX (SOUCHE CHESSON)
PAR LA PRIMAQUINE OU PAR LE QUINOCIDE ADMINISTRES PAR VOIE BUCCALE
EN DOSES UNIQUES (15 mg DE BASE) PENDANT 14 JOURS CONSECUTIFS
APRES INGESTION D'UNE DOSE INITIALE DE CHLOROQUINE (600 mg DE BASE)

Type d'atteinte	1ère rechute (Jours)	2ème rechute (Jours)	3ème rechute (Jours)	Nombre de jours d'observation
P. P. ^a	1/5 (48) ^b	PRIMAQUINE -	-	580-745
P. T. ^c	2/5 (35-504)	1/5 (250)	-	700-892
P. P.	2/4 (7-36)	QUINOCIDE 2/4 (21-218)	2/4 (46-68)	705-745
P. T.	2/4 (32-140)	1/4 (161)	-	742-745

^a P. P. = Primaire précoce, c'est-à-dire parasitémie initiale apparue moins de 20 jours après l'impaludation.

^b () = Nombre de jours écoulés entre l'ingestion de la dernière dose de médicament et la rechute.

^c P. T. = Primaire tardive, c'est-à-dire parasitémie initiale retardée grâce au traitement clinoprophylactique (administration de 300 mg de chloroquine base chaque semaine ou de 25 mg de pyriméthamine chaque semaine).