

a 62420

31 JAN. 1963

WHO/Ma.1/352
31 juillet 1962

ORIGINAL : ANGLAIS

TRAITEMENT DU PALUDISME PAR DE PETITES DOSES
D'HYDROXYNAPHTOATE DE CHLOROQUINE OU
DE TANNATE DE CHLOROQUINE

par

D. F. Clyde, F. M. Mzoo et S. Mluba
Malaria Service, Ministry of Health and Labour, Tanganyika

Dans les programmes de traitement par le sel médicamenteux, l'utilisation de diphosphate ou de tannate de chloroquine n'a pas donné entière satisfaction pour deux raisons : ces composés solubles tendent à lessiver le mélange lorsque celui-ci est conservé à l'humidité; leur amertume devient désagréable lorsque leur concentration dépasse 0,4 % du produit base.

Or le méthylène-bis-6-hydroxynaphtoate de chloroquine n'a pas tendance à produire un effet de lessivage et il est sans saveur, de même que le tannate de chloroquine. Si ces deux médicaments se révélaient efficaces contre la parasitémie paludéenne, comme le sont le diphosphate et le sulfate, ils seraient avantageusement utilisables dans le sel médicamenteux.

Malheureusement, l'hydroxynaphtoate de chloroquine a une activité antipaludéenne capricieuse. Bruce-Chwatt & Charles (1957) ont signalé, du Nigéria, que ce composé ne présente que le quart ou le cinquième de l'activité du sulfate de chloroquine, évaluée en poids de base; Clyde & Shute (1958), au cours du traitement,

par une dose unique, de porteurs asymptomatiques de trophozoïtes (écoliers africains semi-immuns traités l'année précédente au Tanganyika), ont trouvé que si une dose de 75 mg de base du diphosphate élimine invariablement les trophozoïtes de toutes les espèces, une dose d'hydroxynaphtoate allant jusqu'à 450 mg de base ne réussit pas toujours à les supprimer tous; aucun échec d'absorption n'a été observé dans les essais initiaux effectués par Fuhrmann & Koenig (1955). L'échec du produit parmi les Africains semble attribuable à une mauvaise absorption en rapport avec l'hypochlorhydrie. Cette question a été de nouveau examinée par Clyde (1960) qui, ayant constaté une diminution de l'excrétion urinaire de chloroquine après neutralisation de l'acidité gastrique, a conclu que l'absorption de l'hydroxynaphtoate de chloroquine était proportionnelle à la sécrétion d'acide chlorhydrique.

Le tannate de chloroquine, à peu près insipide et, par conséquent, éventuellement utilisable en mélange avec le sel de cuisine, a été essayé parmi des porteurs de trophozoïtes semi-immuns au Tanganyika (Clyde, 1960). Les résultats obtenus avec ce produit ont été plus encourageants que ceux de l'emploi d'hydroxynaphtoate : des doses uniques de 75 mg de base n'ont pas toujours réussi à éliminer la parasitémie des formes asexuées (contrairement au diphosphate) mais une dose de 150 mg a suffi dans tous les cas (83) sauf un. Il est apparu que l'absorption du tannate de chloroquine ne dépendait pas beaucoup de l'acidité gastrique. Paulini & Pereira (1961) ont trouvé que lorsqu'on administrait à des enfants pendant 21 jours consécutifs des doses quotidiennes de naphtoate équivalentes à 20 mg de chloroquine base, les quantités moyennes de chloroquine quotidiennement excrétées dans l'urine n'étaient que légèrement inférieures à celles que l'on observait après l'administration d'une dose équivalente de diphosphate.

Compte tenu de ces observations, on a pensé que les personnes dont l'acidité gastrique est faible, qui sont incapables d'absorber de fortes doses uniques d'hydroxynaphtoate de chloroquine, pourraient néanmoins absorber des petites quantités du composé chaque jour et qu'elles accumuleraient, en plusieurs jours, une quantité

suffisante du médicament pour que celui-ci exerce un effet antipaludique. Bien que ce schéma de traitement n'ait évidemment pas sa place dans le traitement direct, courant du paludisme, il pourrait servir utilement s'il était appliqué au moyen de sel médicamenteux, consommé en petites quantités chaque jour.

Cette hypothèse a été éprouvée chez des enfants semi-immuns âgés de 6-12 ans, porteurs asymptomatiques de parasites du paludisme, écoliers d'un district d'holoendémicité paludéenne situé près de Morogoro, au Tanganyika. Le tannate de chloroquine a été essayé de la même façon.

Hydroxynaphtoate de chloroquine

L'hydroxynaphtoate de chloroquine a été administré, sous contrôle direct, en comprimés à la dose quotidienne de 19 ou de 38 mg de base. L'une des séries d'essais a été poursuivie cinq jours de suite et une autre pendant sept jours (six jours de suite, un dimanche sans traitement, puis une dose finale). Aucun autre traitement n'a été donné et ni le régime alimentaire, ni les habitudes des enfants n'ont été modifiés. Les résultats, rassemblés dans le tableau suivant, ont été obtenus par l'examen minutieux d'étalements sanguins épais prélevés sept jours après l'administration de la dernière dose de chloroquine, cette période ayant paru optimale au cours de nombreux essais du médicament préalablement effectués au Tanganyika.

Tannate de chloroquine

Le tannate de chloroquine a été administré, sous contrôle direct, en comprimés à la dose quotidienne de 19 ou 38 mg de base, de la même façon que l'hydroxynaphtoate. Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-après :

TABLEAU

RESULTATS DE L'ADMINISTRATION QUOTIDIENNE D'HYDROXYNAPHTOATE DE CHLOROQUINE
OU DE TANNATE DE CHLOROQUINE

Dose quotidienne (mg)	Nombre de jours d'adminis- tration	Nombre des cas traités	Nombre des infections asexuées éliminées	Proportion des cas guéris %
<u>Hydroxynaphtoate</u>				
19	5	25	14	56,0
38	5	30	26	86,7
38	7	27	27	100,0
<u>Tannate</u>				
19	5	14	12	85,7
38	5	15	14	93,3
38	7	32	30	93,7

Tant avec l'hydroxynaphtoate qu'avec le tannate administrés à la dose la plus forte, la densité parasitaire moyenne dans les cas d'infection par des formes asexuées subsistant après le traitement a été moindre qu'avant le traitement. Dans toutes les infections subsistantes, le parasite prédominant était Plasmodium falciparum mais deux des étalements sanguins obtenus après traitement à la plus faible dose d'hydroxynaphtoate contenaient aussi de rares P. vivax. Dans les autres cas d'infection à P. malariae et vivax, les parasites ont été totalement éliminés.

DISCUSSION

Pour obtenir un sel médicamenteux, il est généralement recommandé de réaliser une concentration d'au moins 0,3 % de chloroquine base sous la forme d'un composé de chloroquine assez soluble, comme le diphosphate ou le sulfate. Lorsque l'absorption quotidienne de sel est inférieure à 10 g (contenant 30 mg de chloroquine base, si la préparation a été faite conformément à la recommandation), la proportion de médicament doit être augmentée de manière à assurer une consommation hebdomadaire d'au moins 200 mg de base. Ceci correspond à six fois la dose suppressive donnée à des sujets semi-immuns au Tanganyika (75 mg une fois tous les quinze jours) si bien qu'en Afrique orientale, en tous cas, la dose recommandée semble assurer une ample marge d'efficacité.

L'hydroxynaphtoate, administré au cours de ces essais, approximativement à la dose recommandée de 38 mg de base chaque jour pendant sept jours, a éliminé totalement les formes parasitaires asexuées chez les 26 cas traités. L'efficacité de la dose cumulée de 266 mg (38 mg par jour pendant sept jours), absolue dans tous les cas, contraste d'une manière frappante avec l'échec de doses uniques massives allant jusqu'à 450 mg. Il semble donc que l'hypothèse selon laquelle des petites doses quotidiennes d'hydroxynaphtoate pourraient être efficaces alors que de fortes doses uniques ne le sont pas, soit confirmée par les résultats de ces essais.

En revanche, le tannate de chloroquine a été moins efficace lorsqu'il était administré en petites doses divisées que lorsqu'il était donné en une seule forte dose. Rien entendu, si l'administration des petites doses était poursuivie quotidiennement pendant deux ou même plus de deux semaines (comme elle le serait en cas de réalisation d'un programme de traitement par le sel médicamenteux), il est probable que le médicament s'accumulerait en quantités suffisantes dans l'organisme pour être efficace.

RESUME

1. L'administration de fortes doses uniques d'hydroxynaphtoate de chloroquine, équivalentes à 450 mg de base, n'a pas réussi à supprimer la parasitémie paludéenne asexuée dans des cas où l'administration de 75 mg de chloroquine base, administrée sous la forme de diphosphate ou de sulfate, est généralement efficace. Mais des petites doses quotidiennes d'hydroxynaphtoate, correspondant à 38 mg de base, administrées pendant sept jours (au total 266 mg) ont été efficaces.

2. Des petites doses quotidiennes analogues de tannate de chloroquine ont donné des résultats moins satisfaisants.

3. Cette activité de petites quantités d'hydroxynaphtoate de chloroquine, produit insipide, milite en faveur de son utilisation comme additif dans le sel de cuisine qui est consommé quotidiennement en petites quantités avec les aliments.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bruce-Chwatt, L. J. & Charles, L. J. (1957) Brit. med. J., ii, 522
2. Clyde, D. F. (1960) E. Afr. Med. J., 37, 543
3. Clyde, D. F. & Shute, G. T. (1958) Annals trop. Med. Parasit., 52, 51
4. Fuhrmann, G. & Koenig, K. (1955) Z. Tropenmed. Parasit., 6, 431
5. Paulini, E. & Pereira, J. P. (1961) Etudes sur le sel médicamenteux (WHO/Mal/299)

Le but des documents de la Série WHO/Mal est le suivant :

- a) mettre le personnel de l'OMS, les instituts nationaux, les chercheurs et les travailleurs de la santé publique au courant de l'évolution des recherches sur le paludisme et des progrès de l'éradication du paludisme au moyen d'exposés succincts relatifs à quelques problèmes en cause;
- b) distribuer, aux catégories de lecteurs indiquées ci-dessus, les rapports d'opérations et autres communications qui présentent un intérêt particulier, mais qui ne sont pas normalement imprimés dans les publications de l'OMS;
- c) communiquer aux intéressés différents articles qui sont destinés à la publication mais qui, en raison de leur actualité, méritent d'être rapidement connus.

La parution d'un article dans cette série ne constitue donc pas une publication officielle et un tel article peut donc, avec l'accord de l'auteur et de l'OMS, être publié dans un périodique de l'OMS ou ailleurs.

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs. La mention des manufactures et des produits commerciaux n'implique pas que ces maisons ou leurs produits soient recommandés ou approuvés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres.