

WORLD HEALTH
ORGANIZATIONORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ

WHO/Mal/88

20 mai 1953

ORIGINAL : FRANCAIS

Le Secrétaire du Comité d'Experts du Paludisme
a l'honneur de communiquer ci-après
la note suivante :

ROLE ET INTERET DES
NOUVEAUX MEDICAMENTS SYNTHETIQUES ANTIPALUDIQUES
DANS LA PROPHYLAXIE DU PALUDISME

par le

Docteur M.A. VAUCEL
Inspecteur général des Instituts Pasteur d'Outremer

L'histoire encore récente des médicaments antipaludiques de synthèse peut déjà être divisée en deux périodes.

I. 1926-1942, c'est-à-dire la période qui s'est écoulée entre le moment de la découverte du premier synthétique et celui de l'essor donné à la recherche de nouveaux composés, recherche aiguillonnée par la nécessité de remplacer la quinine.

II. La période actuelle qui a débuté en 1943 par l'étude approfondie des synthétiques existants (favorisée par la présence en zone endémique d'effectifs militaires non immuns) et s'est poursuivie à la fin de la guerre et après celle-ci avec l'apparition successive des différents composés.

* *
*

déjà prouvé) la nécessité d'une prophylaxie clinique pour le maintien des effectifs. Mais la quinine était considérée déjà par les auteurs anglais comme peu efficace et la quinacrine faisait défaut.

En 1942, quand les forces anglo-américaines débarquèrent en Afrique du Nord, l'Indonésie était au pouvoir de l'ennemi. Les autorités sanitaires n'avaient plus le choix du médicament et c'est la quinacrine qui fut prescrite pour essayer de prévenir le paludisme du printemps 1943. (Toutefois, le 30 mai 1940, l'Etat-major allié fut informé, par les médecins français, de l'intérêt thérapeutique et prophylactique d'une ⁴-amino-quinoleine synthétisée en Allemagne : la sontochin étudiée en Tunisie depuis 1941).

L'on peut dire que "l'ère des synthétiques" débute à cette date : Il y a des centaines de milliers d'individus non immuns à protéger et à soigner; l'on craint de manquer de quinine ou encore on la sous-estime; la nécessité s'impose de mieux étudier les synthétiques existants et d'en rechercher d'autres.

Les débuts de la chimioprophylaxie par la quinacrine furent d'ailleurs difficiles et peu convaincants : posologie indécise, troubles digestifs, défaut d'intérêt du commandement, manque de discipline, caractérisent à cet égard les campagnes nord-africaine et sicilienne au cours desquelles l'on doit faire appel à nouveau à la quinine.

Ce n'est guère qu'en 1945, et en Italie continentale, qu'avec la discipline imposée, des résultats satisfaisants furent enregistrés. Et c'est à la même époque que Hamilton Fairley, à Cairns, étudia scientifiquement l'action de la quinacrine, puis de la paludrine.

Parmi les autres composés synthétiques expérimentés, des ⁴-amino-quinoleines, de nouveaux ⁸-amino-quinoleines, une diaminopyrimidine apparurent successivement et sont maintenant retenus pour la prophylaxie et le traitement du paludisme humain.

C'est le résultat de travaux considérables qui ont porté sur des dizaines de milliers de préparations et le but a été atteint : l'on peut d'ores et déjà se passer de quinine et dans à peu près toutes les circonstances (la quinacrine intra-musculaire suppléant la quinine en cas d'urgence).

La recherche des antipaludiques de synthèses n'aurait-elle amené que ce résultat que l'on pourrait dire qu'elle fut couronnée de succès.

Ces médicaments peuvent-ils jouer un autre rôle ? Représentent-ils une acquisition nouvelle par rapport à la quinine ? Oui, en principe. Mais les conditions d'application restent telles que les bénéficiaires des nouvelles indications ne représentent qu'une infime minorité des individus exposés au paludisme ou en souffrant.

* *
*

1. Propriétés reconnues aux synthétiques dans la prophylaxie

a) Aucun antipaludique de synthèse ne réalise la prophylaxie causale de P. vivax.

En ce qui concerne P. falciparum, cette prophylaxie causale a été obtenue par H. Fairley (1946) avec la paludrine, et pour des souches de Nouvelle-Guinée.

Mais la connaissance ultérieure, en plusieurs points géographiques distincts, de l'existence de souches de P. falciparum, résistantes d'emblée, ou pouvant acquérir la résistance à la paludrine, a largement diminué l'intérêt pratique de cette propriété trop limitée.

Aucune des autres drogues utilisées ne réalise la prophylaxie causale de P. falciparum.

b) Par contre, le bénéfice apporté par les synthétiques est plus généralement reconnu en matière de prophylaxie clinique (suppressives).

A moins de prescrire des doses quotidiennes non inférieures à gr.0,40, la quinine administrée à titre préventif n'empêche pas toujours la parasitémie.

Seul le fait que celle-ci demeure au-dessous du seuil pyrogénétique prévient les accès aigus. Ceux-ci toutefois ne sont pas toujours évités, mais ils sont alors minimisés.

Fairley a prouvé en 1945 la valeur de la prophylaxie suppressive réalisée par la quinacrine. Le produit est déjà cependant pratiquement abandonné. L'on a peut-être exagéré les inconvénients d'ordre digestif et ceux de la coloration jaunâtre des téguments, et certainement exagéré l'importance et la fréquence des accidents cutanés et psychiques entraînés par l'administration continue de la quinacrine.

Les échecs de la paludrine dus à la résistance de P. vivax et P. falciparum auraient peut-être fait reconsidérer l'intérêt de la quinacrine. Mais la nivaquine n'en a pas les inconvénients et les résultats qu'elle procure sont comparables sinon meilleurs.

Enfin, les chances de guérison de P. falciparum et le retard dans la révélation de P. vivax sont plus grandes après la prise préventive de quinacrine et de nivaquine qu'après celle de quinine.

En prophylaxie collective et dans les populations partiellement immunes, l'administration de doses bi-hebdomadaires, hebdomadaires (quinacrine, nivaquine, camoquine) ou plus espacées (prémaline, prémaline N) rend de signalés services.

Quant à la pyriméthamine, celle-ci n'a pas encore fait ses preuves à titre préventif.

2. Intérêt pratique des synthétiques

a) Il est possible que la paludrine puisse assurer la prophylaxie causale pour certaines souches de P. falciparum.

Toutefois les échecs sont si fréquents que l'on renonce pratiquement à rechercher même la prophylaxie suppressive par la paludrine dans beaucoup de territoires.

Enfin, la poursuite de la prophylaxie causale ne peut intéresser que les individus non immuns faisant un séjour limité en zone endémique. Le succès procure au bénéficiaire la cessation de la prise préventive dès le retour en zone salubre. Mais l'échec est sans grande importance car les accès de révélation clinique sont facilement curables. La prolongation suffisante des doses préventives

d'un prophylactique clinique prévient d'ailleurs le plus souvent l'apparition du paludisme et assure le même avantage que la prophylaxie causale.

b) La prophylaxie clinique procurée par les synthétiques permet la pénétration, le séjour, le travail, dans les régions endémiques avec des résultats égaux ou même supérieurs à ceux conférés par la quinine. Il faut y ajouter aussi peut-être une diminution d'incidence de la fièvre bilieuse hémoglobinurique quoique la prévention de celle-ci apparaisse plutôt comme le bénéfice d'une prophylaxie régulière que comme le résultat d'une médication spéciale.

Mais au temps de la quinine aussi, l'on a vécu et travaillé en zone impaludée. La protection meilleure assurée par les synthétiques n'est qu'une question de degré. Ce qui importe surtout, c'est d'étendre cette protection, de ne pas la limiter aux non immuns non autochtones ou à ceux qui travaillent pour eux.

Dans la population autochtone, le non immun c'est l'enfant. Il est certain que jusqu'à présent, peu d'enfants ont bénéficié de la médication préventive. La question reste discutée de savoir le prix que paie la communauté de ce défaut de chimioprophylaxie chez l'enfant en bas âge. Mais l'on regrette qu'elle ne puisse être administrée à l'exception de quelques régions limitées et le plus souvent de paludisme saisonnier.

Maintenant d'ailleurs qu'est venu le temps des synthétiques, la situation sociale n'est pas tellement modifiée. Certes l'intérêt pour le paludisme est allé grandissant et un plus grand nombre d'enfants des écoles est soumis à la prophylaxie clinique. Mais la masse des enfants n'ayant pas atteint l'âge scolaire, c'est-à-dire les plus vulnérables et les victimes spécialement désignées, n'est pratiquement pas encore protégée et surtout dans les zones d'holo et d'hyperendémie.

Il n'est pas certain que l'apparition des synthétiques prescrits à doses espacées (prémaline, nivaquine, camoquine) ait facilité la solution du problème de distribution. Les questions d'organisation, de personnel (et de crédits) résolues, il n'est pas plus difficile de distribuer un comprimé par jour

et alors peut-être faudrait-il réfléchir avant d'abandonner la quinine qui, au prix de quelques accès bénins éventuels, permet au mieux l'instauration de la prémunition souhaitable pour cette population infantile et dans ces territoires.

Par contre, pour les enfants plus grands, d'âge scolaire, pour les adultes semi-immuns, pour tous ceux sur lesquels s'exerce un contrôle ou qui sont déjà "évolués", les nouveaux synthétiques réalisent un net progrès. A doses faibles et espacées, ils s'opposent avec succès aux éventuelles défaillances de la prémunition ou aux atteintes des réinfections hétérologues.

CONCLUSIONS

La réalisation des produits antipaludiques de synthèse est le fruit d'un travail brillant. Activé il y a 10 ans par la nécessité résultant de la pénurie de quinine, il a atteint largement son premier but : permettre de vivre et travailler en zone endémique (prophylaxie), traiter avec succès les accès de paludisme (thérapeutique) sans quinine.

Le médicament idéal doté des propriétés que la quinine ne possède pas (obtention de la prophylaxie causale et de la cure radicale pour les 3 espèces d'hématozoaires) n'est pas encore trouvé malgré les progrès réalisés dans ce sens.

Il est possible qu'il le soit.

Même alors, si les conditions actuelles d'anophélisme et de réservoir de virus ne sont pas profondément modifiées et si l'évolution économique n'est pas accélérée, le progrès réalisé ne profitera largement qu'aux résidents temporaires non autochtones.

Une solution chimiothérapique valable au problème du paludisme n'est concevable qu'avec la préparation d'un produit susceptible de rompre le cycle homme-anophèle, par la disparition prolongée des gamétocytes, consécutive à une prise médicamenteuse unique.