

Miscellanea : Action comparée des alcaloïdes du quinquina, des remèdes synthétiques modernes et de quelques dérivés minéraux ou organiques simples sur Plasmodium gallinaceum

Autor(en): **Baranger, P. / Filer, M.K.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Acta Tropica**

Band (Jahr): **11 (1954)**

Heft 2

PDF erstellt am: **12.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-310482>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Action comparée des alcaloïdes du quinquina, des remèdes synthétiques modernes et de quelques dérivés minéraux ou organiques simples sur *Plasmodium gallinaceum*.

Par P. BARANGER & M. K. FILER.

Finedon Hall Laboratories. Northants, Angleterre.

(Reçu le 9 septembre 1953.)

Dans un précédent mémoire, *P. Baranger & M. K. Filer* (1) rapportent les premiers résultats obtenus dans la recherche de dérivés minéraux ou organiques simples et actifs sur *P. gallinaceum*.

Cette recherche a été poursuivie. Parmi les nouvelles substances expérimentées, nous désirons rapporter les résultats obtenus avec les composés suivants :

Triuret : $\text{NH}_2\text{CONHCONHCONH}_2$.

Urotropine (Hexaméthylène tétramine) : $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$.

Nitrate de potassium : KNO_3 .

Argent métallique.

L'activité thérapeutique des différentes substances simples, retenues à ce jour, a été comparée à celle des alcaloïdes totaux du quinquina et à celle des principaux remèdes synthétiques modernes : Atébrine (Mépacrine), Chloroquine (Nivaquine), Paludrine, Camoquine, Daraprim (Malocide) ¹.

Nous rappelons que ces derniers produits ont d'abord été sélectionnés entre beaucoup d'autres par les tests de laboratoire classiques et plus spécialement les tests utilisant la malaria aviaire.

La littérature rapporte les résultats des comparaisons faites entre l'activité de ces « synthétiques » et celle de la quinine dans la malaria humaine, mais à notre connaissance la comparaison avec les alcaloïdes du quinquina n'a jamais été publiée, bien que de nombreux savants aient montré que ces mélanges alcaloïdiques possèdent une action égale ou supérieure à celle de la quinine dans la malaria humaine.

Les tests comparatifs, relatés ici, utilisent les alcaloïdes totaux purs, préparés à froid par extraction acide (3). Ces mélanges diffèrent sensiblement des mélanges dénommés « totaquinas », utilisés par les auteurs sus-mentionnés (2). Les totaquinas sont, en effet, des mélanges impurs qui contiennent le plus souvent des résidus de fabrication de quinine et ont subi dans divers traitements à chaud des transpositions ou altérations diverses.

Baranger & Filer (4, 5) ont déjà montré que les mélanges alcaloïdiques, extraits du quinquina, possèdent dans la malaria aviaire une activité égale ou

¹ Paludrine et Atébrine (Mépacrine) de l'Imperial Chemical Industries. Chloroquine (Nivaquine) ou (diéthylamino-4'-méthyl-1')-butylamino-4-chloro-7-quinoléine de Specia.

Camoquine (CAM - AQI) ou 4-(3'-diéthylaminoéthyl-4'-hydroxyaniline)-7-chloroquinoléine (bihydrate de bichlorhydrate) de Parke, Davis & Co.

Malocide (ou Daraprim) ou diamino-2-4-(chloro-4'-phényl)-5-éthyl-6-pyrimidine de Specia.

supérieure à celle de la quinine, tant sur les formes exo-érythrocytiques que sur les formes sanguines.

Il nous a paru intéressant de rassembler les résultats comparatifs de tests effectués avec la même technique sur les alcaloïdes du quinquina, sur les remèdes synthétiques modernes et sur les substances simples, choisies pour leurs propriétés antipaludiques.

Nous croyons nécessaire d'attirer l'attention du lecteur sur l'importance qui semblerait attachée à effectuer les tests de « screening » avec des doses voisines de ce que *Curd, Davey et Rose* (6) appellent la dose « which accomplishes practically everything the drug is capable of ». L'expérience montre, en effet, souvent que la comparaison des doses actives liminaires, fréquemment choisies pour déterminer l'« équivalent de quinine », ne donne qu'une idée incomplète des possibilités d'une drogue. C'est ainsi que nombre de remèdes représentés dans la littérature comme 10 fois et même 100 fois plus actifs que la quinine, voient cette énorme supériorité s'évanouir lorsqu'on se place dans la région des doses thérapeutiques raisonnables. Les résultats rassemblés dans ce mémoire semblent confirmer ce point de vue.

Nous pensons que les grandes différences, observées entre les « équivalents de quinine » selon qu'ils sont déterminés dans la région des doses liminaires ou dans celle des doses d'activité maximum, peuvent provenir de ce que les remèdes antipaludiques peuvent agir par des mécanismes divers et encore mal connus². C'est ainsi, par exemple, que *Baranger & Filer* ont montré (1, 5) que certains antipaludiques très actifs chez le poulet, tels que la quinine, l'urée, l'acide cyanurique, $MnCl_2$, etc..., sont incapables d'inhiber la formation d'ocystes chez *Aedes aegypti*, tandis que des « synthétiques », tels que la paludrine, l'atébrine, etc..., sont extrêmement actifs sur *P. gallinaceum* dans le moustique (*Geigy & Rahm*, 7).

En tout état de cause, lorsqu'on compare deux grandeurs variables et représentables par une courbe $y = f(x)$, il est souhaitable de comparer les valeurs de y pour des points singuliers de la courbe et si possible dans la région d'un maximum ou d'un minimum.

Les résultats expérimentaux, rapportés ici, ont été obtenus par les méthodes classiques. On utilise des poulets mâles de 6 jours, croisement de black Leghorn et Rhode Island. L'infection standard des animaux s'obtient par injection intraveineuse de 40 millions de parasites dans l'expérience sur les formes sanguines (E) ou par injection intraveineuse d'une suspension de *Aedes aegypti*, infectés et broyés dans du sang citraté à raison d'un demi-moustique par poulet, dans les expériences sur les formes exo-érythrocytiques (EE).

Dans le premier cas (E), les témoins présentent le 5^e jour après l'infection une parasitémie³ maximum : $P(\text{témoins})$ ou P_t comprise entre 75 et 80 %. Les animaux, ayant reçu un remède, présentent une parasitémie : $P(\text{remède})$ ou P_r . Le rapport $100 P_r/P_t$ est pris comme index de l'activité antipaludique sur les formes E de *P. gallinaceum*.

Dans le 2^e cas (EE), les témoins meurent tous entre le 10^e et le 13^e jour et les parasites sanguins apparaissent entre le 4^e et le 5^e jour. A la mort on constate que les capillaires du cerveau sont chargés de formes EE.

Les oiseaux, ayant reçu un remède actif contre les formes EE, ne meurent pas le 12^e jour. Les parasites sanguins apparaissent plus tard ou n'apparaissent pas.

² *Baranger & Filer* ont montré (8) que de simples colliers métalliques, même recouverts de caoutchouc, protègent efficacement les poulets contre *P. gallinaceum*. Le mécanisme de cette action est mystérieux.

³ Parasitémie = pourcentage d'hématies parasitées.

On détermine les pourcentages a, b, c⁴ des animaux sans parasites sanguins les 16^e, 23^e et 30^e jour, ainsi que la présence des parasites EE dans les capillaires du cerveau le jour de la mort⁵. Ces pourcentages, ainsi que le pourcentage d des animaux vivant le 30^e jour, sont choisis comme index de l'activité antipaludique sur les formes EE.

Nous proposons de rassembler ces différents index en un seul $N = a + 2b + 4c + d$, qui permet un classement approximatif des produits expérimentés.

Dans l'expérience sur les formes E, les remèdes sont administrés 7 fois, la première dose 4 heures après l'infection, ensuite 2 fois par jour. Dans l'expérience sur les formes EE, les remèdes sont administrés en 12 fois, 2 fois par jour et la première dose avant l'infection.

Dans les résultats rapportés ici, nous avons employé des doses voisines de celle possédant une activité maximum. Pour les alcaloïdes du quinquina, la dose unitaire est de 1 mgr. par poulet de 6 jours, pesant environ 50 gr. Les doses unitaires des autres produits sont de 0,5 mgr., 1 mgr. ou 2 mgr.

Le nitrate de potassium, mentionné dans ce rapport et qui s'est révélé très actif sur les formes EE, a déjà été employé avec succès dans la malaria humaine par *Piscaglia* (9) dans une préparation, appelée R.A.R. Les autres produits : triuret, urotropine, argent métallique, ne semblent pas avoir été utilisés.

Les tableaux I et II rassemblent les résultats comparatifs obtenus sur E et EE avec les alcaloïdes du quinquina, les remèdes synthétiques et les principales substances simples que nous avons trouvé posséder une activité antipaludique notable. Les produits sont rangés par ordre d'activité décroissante. Ceux marqués d'une croix ont déjà été mentionnés dans des publications antérieures.

L'examen de ces tableaux suggère les réflexions suivantes :

Lorsqu'on opère la comparaison des différents antipaludiques sur *P. gallinaceum*, en se plaçant dans la région des doses d'activité thérapeutique maxima, on obtient un classement sensiblement différent de celui obtenu avec des doses liminaires. C'est ainsi que des produits simples, tels que FeSO_4 , l'urée, ou des produits traditionnels, tels que les alcaloïdes du quinquina, se font remarquer et se comparent favorablement avec les remèdes synthétiques modernes.

Action sur les formes EE. Le tableau I montre que la paludrine, employée à dose élevée, est le plus actif des produits énumérés. Des produits minéraux courants, tels que FeSO_4 , Aq., KNO_3 , Cu, $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, Ag, MnCl_2 , $\text{MnO}_2 + \text{Fe}$, I+IK, sont plus actifs que la plupart des « synthétiques » connus. L'urée, l'acide cyanurique, l'allantoïne et le triuret figurent également parmi les produits organiques simples plus actifs que la plupart des « synthétiques » contre les formes EE. C'est également le cas des alcaloïdes totaux du quinquina.

Action sur les formes E. Le tableau II montre que les alcaloïdes du quinquina, *Cinchona succirubra* ou *ledgeriana* à la dose de 1 mgr. et l'Atébrine à la dose de 2 mgr., se rangent parmi les remèdes les plus actifs contre les formes

⁴ Les pourcentages sont calculés par rapport aux animaux mis en expérience. Dans les précédents mémoires, ces pourcentages étaient calculés par rapport aux animaux vivants le jour de l'examen.

⁵ Les animaux vivant le 30^e jour sont sacrifiés. Sinon ils développent une malaria chronique et survivent généralement.

En général, lorsque les parasites apparaissent dans le sang, il en est de même dans les capillaires et vice versa. Lorsque l'examen du sang et des capillaires est négatif le 30^e jour, on procède à une subinoculation. Dans tous les cas observés, ces subinoculations ont donné une infection positive.

TABLEAU I.
Action sur les formes exo-érythrocytiques.
 $N = a + 2b + 4c + d$.

Nombre oiseaux	Remèdes	Dose en mgr.	% sans parasites E les			% vivants le 30 ^e j. d	Index total N	
			16 ^e j.	23 ^e j.	30 ^e j.			
			a	b	c			
8	Paludrine	2	100	75	50	75	525	
7	FeSO ₄ Aq.	+	2	85	43	43	72	415
27	C. ledgeriana	+	1	72	48	33	95	395
15	KNO ₃	2	87	53	13	87	322	
14	Urée	+	3	86	50	7	90	306
13	Cuivre	+	2	100	54	0	77	285
27	C. succirubra	+	1	60	37	18	74	280
13	Ac. cyanurique	+	2	85	54	0	85	278
4	Fe(SO ₄) ₃	+	2	50	25	25	25	275
7	Atébrine	2	100	43	0	86	272	
18	Paludrine	1	100	39	0	75	253	
13	Urotropine	2	69	46	0	69	230	
15	Triuret	2	80	40	0	73	233	
11	MnO ₂ + Fe	+	2	45	36	0	55	214
14	Argent	2	71	43	0	57	214	
7	Allantoïne	+	1	43	29	15	43	204
16	IK + I	+	2	50	25	0	50	150
12	MnCl ₂	+	1	50	25	0	58	158
12	Atébrine	1	67	17	0	50	151	
5	Camoquine	2	80	0	0	60	140	
8	Nivaquine	2	50	25	0	37	137	
6	Malocide	1	50	0	0	67	117	
5	Camoquine	0,5	40	0	0	50	90	
14	Nivaquine	1	43	0	0	29	72	
3	Malocide	0,5	0	0	0	67	67	
9	Camoquine	1	33	0	0	22	55	

TABLEAU II.

Action sur les formes sanguines.

$$100 \frac{P_r}{P_t} = 100 \text{ fois } \frac{\text{Parasitémie remède}}{\text{Parasitémie témoins}}$$

Nombre oiseaux	Remèdes	Dose en mgr.	$100 \frac{P_r}{P_t}$
10	C. succirubra +	1	6
5	Atébrine	2	8
9	C. ledgeriana	1	15
4	Malocide	0,5	21
26	FeSO ₄ Aq. + Fe ₂ (SO ₄) ₃ +	2	25
8	MnO ₂ + Fe +	2	25
8	Ac. cyanurique +	2	25
5	MnCl ₂ +	2	27
4	Camoquine	0,5	28
4	Camoquine	1	32
8	Malocide	1	33
8	I + IK +	2	34
8	Atébrine	1	35
6	Paludrine	1	44
4	Nivaquine	2	44
8	Argent	2	45
10	Nivaquine	1	50
6	Urotropine	2	51
8	Urée	3	57
7	Cuivre +	2	60
5	KNO ₃	2	60
6	Paludrine	0,5	63
6	Triuret	2	64

sanguines avec des indices P_r/P_t de 6/100, 8/100 et 15/100. On observe ensuite que des produits simples, tels que le mélange équimoléculaire $FeSO_4.Aq. + Fe_2(SO_4)_3$ ou $MnO_2 + Fe$ ou $(CNOH)_3$ ou $MnCl_2$, sont plus actifs que la plupart des synthétiques, mais ne peuvent toutefois pas abaisser le rapport P_r/P_t au-dessous de 25/100.

Action simultanée sur E et sur EE. Si l'on compare les tableaux I et II, on observe que seuls les alcaloïdes du quinquina occupent dans les 2 tableaux une place privilégiée et apparaissent comme des remèdes complets. Ensuite vient l'Atébrine à haute dose, puis les produits simples : $FeSO_4.Aq.$, $Fe_2(SO_4)_3$ et l'acide cyanurique $(CNOH)_3$.

Il semble qu'il y aurait intérêt à examiner dans la malaria humaine la valeur des différents produits simples, mentionnés ici, et à la comparer avec celle des produits synthétiques modernes, tant au point de vue curatif qu'au point de vue prophylactique. Cette comparaison semble particulièrement désirable pour les alcaloïdes totaux purs du quinquina et pour les substances simples les plus actives, telles que les sulfates de fer, le nitrate de potassium, l'acide cyanurique et l'urée.

Il convient de ne pas oublier que dans le traitement d'une maladie sociale, atteignant des millions de sujets très pauvres, le bas prix d'un remède doit entrer en ligne de compte.

Conclusion. Dans les conditions expérimentales choisies et dans la zone des doses thérapeutiques à effet maximum, l'activité antipaludique des alcaloïdes totaux purs du quinquina est supérieure à celle des produits synthétiques modernes, aussi bien contre les formes sanguines que contre les formes exo-érythrocytiques de *P. gallinaceum*.

Des remèdes simples, minéraux ou organiques, tels que les sulfates de fer, le nitrate de potassium, le chlorure de manganèse, le cuivre, l'argent métallique, l'urée, l'acide cyanurique, l'urotropine, le triuret, se comparent favorablement avec les remèdes synthétiques surtout dans l'action sur les formes exo-érythrocytiques.

Une comparaison clinique entre ces différents produits semble souhaitable.

Bibliographie.

1. Baranger, P. & Filer, M. K. (1951). Acta Tropica, 8, p. 144.
2. Voir bibliographie sous 5.
3. Baranger, P. & ... Brevet français n° 617 017.
4. Baranger, P. & Filer, M. K. (1948). Ann. Inst. Pasteur, 75, p. 329.
5. Baranger, P. & Filer, M. K. (1951). Acta Tropica, 8, p. 52.
6. Curd, F. H. S., Davey, D. G. & Rose, F. L. (1945). Ann. trop. Med. & Parasitol., 39, p. 139.
7. Geigy, R. & Rahm, U. (1949). Acta Tropica, 6, p. 153.
8. Baranger, P. & Filer, M. K. (1952). Acta Tropica, 10, p. 69.
9. Piscaglia, A. (1950). Acta Med. Ital., 5, p. 11.