

500

REVUE

DE

MÉDECINE ET D'HYGIÈNE  
TROPICALES

TOME VINGT-SIXIÈME

Yefe H.

v. 26

pp. 225-231



132,248

132,248

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS  
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1934

# COMMUNICATIONS

---

## CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT MODERNE DU PALUDISME

PAR LE

**D<sup>r</sup> HILLEL YOFÉ** (Caïffa, Palestine)

---



Malgré l'avalanche de nouveaux médicaments antipaludéens dont nous allons relever seulement les plus importants, le plus expérimenté, la quinine, n'est pas encore détrôné. Il y a plus : la forme primitive du quinquina, la décoction ou la macération, qui à un certain moment est tombée en désuétude, reprend ses droits ces derniers quinze ans, grâce surtout aux Anglais, dont Acton, ce savant infatigable qui a institué une série d'expériences sur les malades de fièvre tierce (benign tertian malaria), à Dagsha, sur les côtes de l'Himalaya, à 2.000 mètres au-dessus du niveau de la mer (1), qui préconise le « cinchona fébrifuge » (à base de quinquina), ainsi que la quinidine dans la fièvre tierce. Pendant que nous y sommes, je rappellerai que le même savant, dans la même série systématique d'expérimentations a prouvé que la fièvre tierce, si d'une part elle se manifestait moins souvent par des accès très graves ou pernicioeux, que la fièvre estivo-automnale ou tropicale (malign subtertian malaria) était d'autre part beaucoup plus résistante au traitement ordinaire par la quinine.

I. *Quinine*. — Nous savons actuellement que la quinine agit surtout sur les formes végétatives asexuées des plasmodies. La grande majorité des auteurs nient son action sur les « gamètes ». Ces quarante-trois ans de travail en Palestine, dont une vingtaine dans les points éminemment paludéens, *me permettent de réduire cette négation*. En dehors de très nombreux cas de guérison complète de fièvres, même de très mauvaise allure, et ceci par un traite-

(1) Treatment of benign tertian fever, Lancet 1910, T. T., p. 1257.

ment énergique systématique et prolongé, j'ai à l'actif de la quinine un certain nombre de faits où après deux ou trois injections intramusculaires de fortes doses de quinine le malade était débarrassé de sa fièvre mauvaise, épuisante, prolongée et irrégulière et en même temps débarrassé de ses nombreuses plasmodies de fièvre tropicale (schizontes et gamètes) et ceci pour toujours ou au moins pour des mois entiers. Je n'oublierai jamais le cas du D<sup>r</sup> S... qui pendant plus de six mois avait souffert de paludisme chronique, fièvres persistantes irrégulières, amaigrissement, hypertrophie de la rate, vomissements après ingestion de la quinine, qui présentait des croissants dans son sang et qui a été transformé du jour au lendemain à la suite d'un lavement de 3 gr. de bisulfate de quinine, lavement gardé pendant plus de vingt-quatre heures et répété deux fois.

Maintenant il y a sûrement à prendre en considération l'action indirecte de la même drogue sur les formes sexuées du paludisme. Ces formes s'épuisent et *peuvent* disparaître à la longue par le fait de ne pas se renouveler par la métamorphose ordinaire (oocystes sporozoïdes dans le corps d'anophèles, mérozoïdes et schizontes dans le sang de l'homme) qui est empêchée par le traitement quinique. Je dis, *peuvent*, parce que nous connaissons un certain nombre de cas où le paludisme revient subitement et longtemps après que l'individu s'est cru complètement guéri et longtemps après avoir quitté le climat paludéen. Seulement ces cas là sont pour ainsi dire exceptionnels.

Ce qui est beaucoup plus fréquent c'est l'insuccès du traitement quinique soit par la *résistance particulière de la maladie* à la quinine (et nous n'allons pas ici nous égarer dans les détails de l'hypothèse des parasites quiniorésistants), soit par le danger de la quinine, dans certains cas. Pour ce qui concerne le premier groupe de ces cas, *l'arsenic*, comme adjuvant a été très souvent employé avec un certain succès. Ici les préparations modernes auxquelles nous reviendrons encore, rendent d'inappréciables services, soit seules, soit en combinaison avec la quinine. Dans la seconde catégorie, comme par exemple dans certaines maladies du cœur, dans les cas d'intolérance individuelle d'idiosyncrasie et surtout dans les cas d'imminence du syndrome hémoglobinurique, j'ai recours quand la chose peut se faire aux injections intraveineuses de quinine colloïdale (*colloïdase de quinine*) (2). Et en ce qui concerne l'imminence de ce qu'on appelle en France la *fièvre*

(2) D<sup>r</sup> H. YOFÉ. — Dans la *Revue de Méd. et d'Hyg. Trop.*, 1900, n<sup>o</sup> 4.

*biliaire hémoglobinurique* (black-water fever, schwartzwasser fieber), je crois que le plus souvent un médecin expérimenté peut pressentir, déceler, flairer cette imminence où la quinine (3) est proscrite par presque tous les auteurs. Comme *doses* je me range complètement à l'avis de la majorité des auteurs, 1,50 pour les adultes, 0,50 à 0,75 pour les enfants par jour. Je préconise, en outre, de la façon la plus énergique l'emploi de la vieille décoction ou macération d'écorce de quinquina, en même temps ; j'y ajoute de l'arsenic (cacodylate de soude ou arrhéнал) et, pour en masquer un peu le goût de la cannelle et du sirop. Le traitement intensif doit se faire pendant une huitaine de jours, soit aux doses égales, soit à doses décroissantes (P<sup>r</sup> Tanon). En absence de tous signes on peut interrompre le traitement pour six ou huit jours (pour pouvoir examiner le sang) et le recommencer à petites doses en ajoutant l'arsenic, le fer, la strychnine s'il le faut. Si l'examen du sang a donné des résultats négatifs l'administration de la quinine à petites doses peut être limitée à une quinzaine, mais s'il s'agit de fièvre tierce il est prudent de continuer le traitement pendant trois mois (avec intervalles) même si l'on ne trouve pas de parasites dans le sang. Si au contraire on trouve, après que l'administration de la quinine a été arrêtée pendant six ou huit jours, encore des parasites dans le sang, il faut revenir au traitement intensif, de préférence aux injections intramusculaires.

Le Prof. Tanon, en collaboration avec Cambessédès et Decourt, a organisé une enquête sur le traitement du paludisme et je renvoie le lecteur à la communication de ces auteurs à Société de Méd. et d'Hyg. Trop. publiée dans la Revue de la Société (4) pour les détails très intéressants ainsi qu'à la réponse originale (je n'ose pas dire téméraire) du docteur Frank Clair au questionnaire (5).

II. *Teinture d'iode*. — L'iode en général et la teinture d'iode en particulier ont été préconisés dans les fièvres paludéennes mais sans résultats nettement positifs. Je mentionne ici ce médicament parce qu'il paraît qu'il est actuellement communément employé comme adjuvant de la quinine en Russie. D'après Nivadovsky, le traitement se fait généralement de la façon suivante : on administre 1 gr. 50 de quinine par jour en cinq doses pendant un mois. En même temps on fait journellement une injection de 4 à 8 milligrammes d'arséniate de soude. Après quoi teinture d'iode, dix à

(3) Dans ses formes habituellement ordonnées.

(4) *Revue de Méd. et d'Hyg. Trop.*, 1931, n<sup>o</sup> 2.

(5) *Revue Russe de Méd. Trop.*, 1927, n<sup>o</sup> 35 (en russe).

trente gouttes par jour, pendant un autre mois (6), on recommence au besoin.

III. *Plasmoquine*. — C'est un dérivé de quinoléine lancé par le Prof. P. Mühlens, qui a fait d'abord des expériences sur les paralytiques généraux traités pour le paludisme et plus tard sur les individus souffrant de paludisme naturel. Il existe une littérature excessivement riche sur cette préparation, littérature en grande partie inspirée par la maison Bayer et C<sup>ie</sup>, qui fabrique ce produit et qui a eu l'ingénieuse idée de s'abstenir de toute vente de la drogue tout en la mettant largement à la disposition des hôpitaux et des médecins spécialistes pendant une année, ce qui a inspiré une très grande confiance dans l'importance de ce nouveau médicament. L'intérêt principal de la plasmoquine consiste dans son action sur les *gamètes* aussi bien de la fièvre tierce que de la fièvre tropicale ou estivo-automnale (7), comme l'ont prouvé Mühlens et Fischer. Mühlens procédait au début avec des doses assez fortes 0,05-0,15 par jour. Mais, devant certaines manifestations désagréables, comme la cyanose analogue à celle produite par l'oxyde de carbone (méthémoglobinémie), douleurs abdominales, palpitations (8), lui-même et surtout Sioli se sont contentés de 0,02 de plasmoquine répétés trois ou quatre fois par jour. D'ailleurs ces auteurs ainsi que Weiss et Fischer (9) considèrent ces manifestations comme passagères et pas dangereuses du tout. En Palestine on a aussi expérimenté ce médicament avec des résultats favorables (10) à l'hôpital de Couffa (100 cas). Moi-même j'ai eu aussi des résultats très favorables en employant conjointement la plasmoquine avec la quinine. Mais je dois remarquer qu'à part des cas assez nombreux de douleurs abdominales, de cyanose passagère, j'ai eu un cas plus grave chez une fillette de Hederah, âgée de 12 ans, F. S., qui après quelques jours de traitement par la plasmoquine a eu de véritables défaillances de cœur, arytmie, vertiges, léger œdème des pieds et qui ont duré longtemps après la cessation de la drogue. Je renvoie pour plus de détails le lecteur au travail compilatif très consciencieux de Morizon (11). Ajoutons que d'après les indications de Mühlens la Maison Bayer a lancé le produit Plasmoquine Composée où la quinine entre en combinaison

(6) NWARDOWSKY. — Dans le *Journal Russe de Méd. Trop.*, 1927, n<sup>o</sup> 6.

(7) *Deutsche Dedit. Wochenschr.*, 1926, n<sup>o</sup> 35.

(8) *Ibid.*, 1926, n<sup>o</sup> 45, p. 1927.

(9) *Deutsche Med. Wochenschr.*, 1927, n<sup>o</sup> 33.

+ (10) NYZENBAUM. — *Wiener Klin. Wochenschr.*, 1929, n<sup>o</sup> 10.

(11) *Presse Médicale*, 1927, n<sup>o</sup> 86.

avec la plasmokino. Pour ma part je n'emploie presque jamais la plasmokino simple, mais presque toujours la « plasmokino composée », à laquelle d'ailleurs j'ajoute la quinine. Nous y reviendrons encore.

.IV. *Atébrine*. — D'après Schulemann (12), c'est un dérivé de méthylène, un peu proche de la plasmokino (*l'atébrine a une parenté avec l'acridine, ce qui explique la coloration jaune des téguments dans beaucoup de cas sans qu'il y ait rétention de la bile*). Green (13) appliqua le traitement par l'atébrine dans cinquante cas de malaria, dont seize cas de fièvre tierce, vingt-quatre de fièvre tropicale et dix de fièvre quarte ; quarante-six autres impaludés avec formes approximativement analogues aux premières ont reçu journellement 1 c. 50 de quinine comme contrôle. En 7 jours de traitement par l'atébrine sous tous les cas il a constaté la disparition des parasites asexués du sang des patients, mais comme avec la quinine pas d'action sur les gamètes. Cependant par un traitement prolongé on arrive à débarrasser le malade des gamètes du *plasm. vivax* (f. tierce). Comme inconvénients l'auteur cite des maux de tête et des douleurs abdominales passagères. Dans 7 cas il a constaté la coloration jaune des téguments sans aucune gravité. Chute de la température déjà après quelques jours et pas un seul cas de récurrence ! Chopra (14) est arrivé à peu près aux mêmes conclusions, mais pour lui la disparition des gamètes, même après traitement prolongé est douteuse.

Doses employées : 3 fois par jour 0,1. Pour injections intraveineuses 0,1.

L'auteur conseille de faire les injections intraveineuses de ce même médicament dans les cas où l'on trouve dans le sang un très grand nombre de parasites. Il n'hésite pas de donner l'atébrine dans les cas de fièvre hémoglobinurique.

Mühlens (15) a trouvé l'atébrine dans 122 cas de malaria naturelle dont 85 de fièvre tropicale, 27 fièvre tierce et 8 fièvre quarte. Il a trouvé l'action sur les schizonte plus énergique que celle de la quinine ou de la plasmokino. Il conseille énergiquement de traiter les paludéens par l'atébrine combinée à la plasmokino. Dr David, de Palestine (16) a fait une communication au congrès

(12) *British Medical Journal*, 1928, jan., p. 100.

(13) *Lancet*, 16 avril 1932.

(14) *Lancet*, 1933, 21 sept., p. 929.

(15) *Munchener Mediz. Wochenschr.*, 1931, I., p. 537.

(16) Traitement de la malaria par l'atébrine. *Harefouah*, 1933, fasc. 2 (en hébreu).

de médecins égyptiens à Jérusalem. Il cite les résultats de ses observations sur 52 cas de paludisme à Tibériade (Galilée) dont 35 de fièvre tropicale, 3 tierce, 4 quarte et 10 de malaria clinique (c'est-à-dire des cas de paludisme avéré, mais où les parasites pour une cause ou une autre n'ont pas été décélés). Sur les 52 cas susmentionnés 5 ont reçu conjointement l'atébrine avec la plasmoquine. Dans tous les cas la température s'est abaissée du premier au troisième jour du traitement. La coloration jaunâtre des téguments observée dans quelques cas a, sauf dans un cas, vite disparu. En En tout 2 cas de récédive.

Comme doses il employait 0.03 répétés 5 fois par jour.

V. *Tébétren*. — Dr Stout (17) a fait une série d'expériences sur ce produit à Zoulouland. D'après lui au point de vue de la composition chimique c'est le : « Methyl-hydrocupréine-methyl-acridine-dihydrocholate ».

L'auteur a fait ses observations sur 100 européens (dont 20 enfants) souffrant de fièvres paludéennes. Il donnait toutes les 4 heures deux pilules de tébétren de 0.15 chaque et ceci pendant 30 heures. Après 30 heures, repos de 3 à 5 jours, puis nouvelle série de 30 heures. Généralement il faisait en tout quatre séries. Quelquefois l'auteur employait le médicament en injections intraglutéales. Ses résultats lui donnèrent satisfaction. Il aurait constaté la disparition des parasites du sang (lesquels ?) plus rapide qu'avec la quinine. Dans les 18 cas qu'il a pu suivre pendant 18 mois il n'a constaté aucune récédive. Je crois avoir le devoir de citer cette expérience surtout parce que le tébétren doit être très apparenté à l'atébrine.

J'ai moi-même employé l'atébrine, mais je dois avouer que le nombre de paludéens à Caïffa est actuellement tellement restreint que je n'ose formuler aucune conclusion. J'ai l'imprssion favorable.

Et maintenant je me permets d'exposer ma manière d'agir envers les cas de fièvres paludéennes.

Dans les cas de fièvres *simples* surtout chez les individus non encore intoxiqués, non épuisés par la malaria je les traite par la *quinine* 1.50 par jour en 3 doses données si possible ou à l'acmé de la fièvre ou au début de la défervescence à intervalle de une à deux heures. Léger *purgatif* s'il y a besoin, régime et ceci pendant 4-5 jours. Après cela 4 jours de 2 doses de 0.5 pendant 3-4 jours ;

(17) Clinic Observation on Malaria-treatment with Tebetren. *Lancet*, 10 nov. 1932.

puis 0,50 par pendant 10-15 jours et décoction de quinquina (généralement avec cacodyl. de soude). Dans la *fièvre tierce* je recommence le traitement 2-3 fois et souvent je donne à la place de la quinine le sulfate de quinidine.

Si le nombre de *parasites* est grand, si le malade souffre déjà un certain temps, je commence par *injection de quinine* 1 gr., plus plasmokino 3 cm<sup>3</sup> à 1 % ensemble en y ajoutant assez d'eau bidistillée, je donne dès le début la décoction de quinquina. Après 3 jours de ce traitement je fais prendre alternativement 4 jours de plasmokino. Composée, 4 tabl. par jour avec 6 jours de quinine, un gramme à 1 gr. 50 par jour. Ceci pendant un mois pour la fièvre tropicale et 2 mois pour la tierce. Dans les cas de danger de la quinine j'emploie les injections de colloïdase de quinine. Je pense qu'on\* pouvait tout aussi bien employer l'atébriane (ou mieux les deux ensemble).

Dans les *cachexies paludéennes* je me suis bien trouvé de la combinaison de la quinine avec arsenic pertrychine et ergotine (en pilules surtout). J'y associe volontiers le bleu de méthylène si l'état des reins le permet.

Dans les *fièvres pernicieuses* j'emploie le chlorhydrate de quinine en injections intraveineuses et en injections intraglut. (seulement en solution très étendue ce qui facilite beaucoup la rapide absorption. Le cas des *fièvres hémoglobinuriques* est beaucoup plus compliqué comme je l'ai exposé surtout en 1929 (18). Si d'un côté la très grande majorité des auteurs citent des statistiques montrant une mortalité beaucoup plus grande dans le cas où la quinine a été appliquée, si moi-même j'ai vu des accès de fièvre hémoglobinurique venir bientôt après l'ingestion ou l'injection de quinine, j'ai d'autre part des observations personnelles où l'on pourrait parler d'une véritable résurrection après une injection de *fortes doses* de quinine et pendant mes 43 ans de travail en Palestine j'ai eu plus de 250 cas de cette terrible maladie. En tous cas l'atébriane (en injection plutôt) et la quinine colloïdale en injections intraveineuses sont à recommander en dehors des injections de sérum actif ordinaire ou glycosé puisque nous sommes obligés de nous soumettre à ce principe de « Primum non nocere ». Cependant, toute cette question de l'hémolyse est à réviser.

(18) La fièvre hémoglobinurique en Palestine, Dr H. YOFFÉ. *Revue de Médecine et d'Hygiène Tropicale*, juillet-août 1929, n° 4, p. 105.