

Le 29 novembre 1932.

SOCIÉTÉ DES NATIONS.

ORGANISATION D'HYGIÈNE .

Commission du Paludisme.

Le Directeur Médical a l'honneur de communiquer ci-après un rapport du Professeur MUHLENS, de l'Institut des maladies tropicales, HAMBOURG, sur

LE TRAITEMENT DU PALUDISME PAR LE QUINIOSTOVARSOLO.

Suivant le désir exprimé par la Commission du paludisme de la Section d'Hygiène de la Société des Nations, un certain nombre de paludéens ont été traités dans la clinique de l'Institut des maladies tropicales de Hambourg, à la fin de 1930 et au début de 1931, par le quiniostovarsol, un composé de quinine et de stovarsol (à peu près en proportions égales). Chaque comprimé pesait 0,25 gr

Les règles de traitement de la Société Parisienne d'expansion chimique prescrivaient pour les adultes : 1 gramme par jour pendant 10 jours, puis de nouveau pendant 10 jours après un intervalle d'une semaine et ainsi de suite. Durée de la cure totale : deux mois.

Nous avons eu l'occasion de comparer les résultats de ce traitement à ceux du traitement par la quinoplasmine et l'atébrine ou par la combinaison atébrine + plasmoquine.

Tous les résultats de traitement ont été contrôlés presque chaque jour au moyen de l'examen minutieux de préparations de gouttes épaisses.

Voici d'abord quelques brèves indications extraites de l'histoire clinique des 14 malades traités par le quiniostovarsol.

1) N^o 717/1930, entré le 11.XI.1930; atteint de tierce bénigne

(2^{ème} rechute) contractée au Mexique. Premier accès mi-octobre; première rechute, début de novembre. Traitement à la

quinine (1 gramme par jour) pendant les jours de fièvre; aucun traitement ultérieur.

Examen : Le 11.XI et le 13.XI, accès typique de fièvre tierce (jusqu'à 40° 6 C.) Hémogl. 70 %. Nombreux schizontes, rares gamètes. Rate $\frac{1}{2}$.

Traitement : A partir du 13.XI., chaque jour 3 x 1 comprimé de quiniostovarsol pendant 10 jours, puis tous les deux jours jusqu'au 29.XI; au total, 39 comprimés de quiniostovarsol.

Résultats : Aucun accès depuis le début du traitement. Aucun parasite depuis le 16.XI. Augmentation de poids de 2,3 kilogs. On n'a eu connaissance d'aucune récurrence.

2) N° 740/1930, entré le 20.XI.1930, atteint de tierce maligne.

(rechute récente) contractée en Afrique occidentale. Traité antérieurement à la quinine; non traité pendant la présente rechute.

Examen : Température moyenne (jusqu'à 39°, les 20 et 21.XI.). Hgl. 71 %. Rate non palpable. Anneaux $\frac{1}{1}$.

Traitement : Le 20.XI, quinine-Uréthane, 0,5 g. par voie intramusculaire; en outre, 2 x 1 comprimé; les 7 jours suivants, jusqu'au 27.XI inclus, 3 x 1 comprimé de quiniostovarsol par jour, puis tous les deux jours jusqu'au 9.XII inclus. Au total 41 comprimés. Pas de plasméquine.

Résultats : A partir du 22.XI, plus de fièvre; mais de rares anneaux; à partir du 23.XI, plus de parasites. Jamais constaté la présence de croissants. Augmentation de poids de 0,7 kgs. On n'a eu connaissance d'aucune récurrence.

3) N° 742/1930, entré le 20.XI.1930; infection récente primaire de tierce maligne contractée en Afrique occidentale. Pas encore traitée.

Examen : Température élevée (jusqu'à 40°) HgI. 76 %;

pas de splénomégalie appréciable. Anneaux +++ .

Traitement : Le 20.XI, 2 x 1 comprimé, et, du 21 au 27.

XI, inclus, 3 x 1 comprimé de quiniostovarsol par jour;

ensuite, même dose tous les deux jours, jus-

qu'au 2.XII. inclus; au total, 32 comprimés de

quiniostovarsol. - Puis; du 16 au 20.XII, 3 x 0,02

gr. de plasmoquine par jour.

Résultats : 22.XI, température ne dépassant pas 37°5, puis

la fièvre cesse. A partir du 23.XI, disparition

des schizontes, mais présence de quelques gamé-

toocytes. Après le début du traitement par la

plasmoquine, (16.XII), on n'a plus trouvé (le

17.XII seulement) que quelques croissants qui,

ensuite, ont disparu du sang périphérique.

Accroissement de poids : 2,1 kgs.

On n'a eu connaissance d'aucune récurrence.

4) N°770/1930, entré le 29.XI.1930; atteint de tierce maligne (récidive) contractée en Afrique occidentale. Tombé malade en août 1930. Traité à la quinine. Le malade aurait eu, depuis cette époque, dix récurrences. Il prenait chaque semaine 1 x 5 comprimés de quinine à 0,2 gr.

Examen: Lors de l'admission, le 29.XI.1930, et le lendemain, température allant jusqu'à 39°6; anneaux \pm 56% d'hémoglobine. Pas de splénomégalie évidente.

Traitement: le 29.XI., 0,5 gr. de quinine-uréthane par voie intramusculaire et 1 comprimé d'atébriane. Du 30.XI au 7.XII inclus, 3 x 1 comprimé de quiniostovarsol par jour; ensuite, même dose tous les deux jours jusqu'au 19.XII.30 inclus.

Au total, 42 comprimés de quiniostovarsol.

En outre, à partir du 11.XII, 3 x 0,02 gr. de plasmoquine tous les deux jours jusqu'à la sortie, le 20.XII.30.

Résultats: A partir du 1.XII, plus de fièvre. A partir du 2.XII, plus d'anneaux mais apparition de croissants qui ont été constatés chaque jour, quoiqu'en nombre très réduit jusqu'au 11.XII, c'est-à-dire jusqu'au 1er soir du jour où la plasmoquine a été administrée pour la première fois; le 12.XII, pas de croissants - Accroissement de poids: 4 kgs. 74, d'hémoglobine lors de la sortie du malade. On n'a eu connaissance d'aucune récurrence.

5) N°745/1930, entré le 20.XI.30; atteint de tierce maligne chronique contractée en Afrique occidentale. Premier accès récent pendant le voyage de retour. Le malade a déjà pris de la quinine.

Examen: Température subfébrile. Hémoglobine 70%. Rate ↑, anneaux ↑↑.

Traitement: Le 20.XI, deux fois et les jours suivants jusqu'au 27.XI inclus, trois fois un comprimé de quiniostovarsol. Ensuite, même dose tous les deux jours jusqu'au 7.XII inclus. Au total 33 comprimés de quiniostovarsol.

Résultats: A partir du 23.XI, plus d'anneaux. Aucun parasite jusqu'au 8.XII, date à laquelle pour la première fois, l'on a constaté la présence de gamétocytes. Traitement ultérieur par la plasmoquine, recommandé lors de la sortie. Accroissement de poids 2 kgs.

On n'a eu connaissance d'aucune récurrence.

6) N°747/1950, entré le 21.XI.30; atteint de tierce maligne (récurrence récente), contractée en Afrique occidentale. Premier accès au début de novembre, pendant le voyage de retour.

Examen: les 21 et 22.XI, accès de gravité moyenne avec des températures atteignant 39°3. Hémoglobine 78%. Pas de splénomégalie ou hépatomégalie appréciable. Nombreux anneaux ↑↑↑.

Traitement: le 21.XI, 0,5 gramme de quinine uréthane par voie intramusculaire, et deux comprimés de quiniostovarsol. A partir du 22.XI, 4 comprimés de quiniostovarsol par jour, jusqu'au 28.XI inclus; ensuite, même dose tous les deux jours jusqu'au 8.XII. (Sortie)
Au total 50 comprimés de quiniostovarsol.

Résultats: A partir du 23.XI, disparition des anneaux; mais présence de croissants, persistant encore le 8/XII, jour de sortie.

On a donc prescrit au malade la plasmoquine pour le traitement ambulatoire ultérieur. Accroissement de poids: 2,5 kgs.

On n'a eu connaissance d'aucune récurrence.

7) N°737/1350, entré le 18.XI.30; tierce maligne (récurrence récente) contractée en Afrique occidentale.

Examen: Accès fébriles persistants du 18 au 20.XI.30 (jusqu'à 39°2). Hémoglobine, 80%. Anneaux +++; aucune splénomégalie.

Traitement: Le 18/XI, 1 comprimé; les 3 jours suivants 3 x 1 comprimé chaque jour; puis, à 4 reprises, tous les deux jours, 3 x 1 comprimé de quiniostovarsol; au total 37 comprimés de quiniostovarsol. Du 5 au 12/XII/30, 3 x 2 comprimés de plasmoquine composée.

Résultats: Le 22/XI, plus de fièvre, ni de parasites. A partir du 26.XI, présence des croissants qui ne disparaissent qu'après 4 jours de traitement par la plasmoquine composée. Accroissement de poids: 4,7 kgs. Sorti le 15.XII. Revenu le 3.1.31 avec une récurrence de tierce maligne (anneaux et croissants + température 39°2). Guérison rapide par l'atébrine associée à la plasmoquine, au total 16 comprimés en 6 jours.

Depuis lors, on n'a eu connaissance d'aucune récurrence.

...

8) N° 756/1930, entre le 25/XI/1930, tierce maligne (récidive) contractée en Afrique occidentale.- Premier accès mi-septembre; traitement quininique, 5 x 0,2 gr. par jour. Récidive, deux semaines avant l'admission traitée pendant 5 jours avec 4 x 0,2 gr. de quinine. Actuellement nouvelle récidive.

Examen: Température, le 25/XI, jusqu'à 39°3; Hémoglobine 60 %.

Rate et foie † Anneaux † ; croissants † (rares).

Traitement: à partir du 26/XI; pendant 14 jours, 3 x 1 comprimé de quiniostovarsol par jour; puis, pendant 3 jours, 3 x 0,02 gr. de plasmogaine. Au total 42 comprimés de quiniostovarsol.

Résultats: Le 26 et le 27/XI, températures subfébriles, puis plus de fièvre. A partir du 28/XI, disparition des anneaux, mais présence quotidienne de croissants qui disparaissent le 3ème jour du traitement par la plasmogaine.- Accroissement de poids: 3,1 kgs. On n'a eu connaissance d'aucune récidive.

9) N° 763/1930, entrée le 28/XI/1930; tierce maligne (infection chronique) contractée en Afrique occidentale. Premier accès fin septembre 1930. Traitement quininique. 8 jours avant l'admission récursive traitée, jusqu'au 26/XI, par 3-4 comprimés de quinine par jour;

Examen: Lors de l'admission le 28/XI/30, et les jours suivants, aucune fièvre. Teint pâle; Hémoglobine, 63 %. Rares anneaux et quelques croissants. La rate n'a pas sensiblement augmenté, foie †. ^{de volume}

Traitement: du 29/XI jusqu'au 9/XII inclus, 3 x 1 comprimé de quiniostovarsol, puis même dose les 14, 16 et 18/XII. Au total, 42 comprimés de quiniostovarsol.

Résultats: Jusqu'au 3/XII, inclus, présence quotidienne d'anneaux et de croissants, et à partir du 4/XII, seulement des croissants dont le nombre ne diminue pas. Ce n'est qu'après le début du traitement par la plasmogaine, le 10/XII (3 x 0,02 gramme par jour) que les croissants ont diminué le 11 et le 12/XII; le 14/XII, ils avaient complètement disparu.- Accroissement de poids, 3,2 kgs.

On n'a eu connaissance d'aucune récidive.

10) N° 792/1932, entrée le 16.XII.30; atteint de tierce maligne (ré-
cidive) contractée en Afrique occidentale.- Dernier accès le 1.X.1930.
Traitement quininique. Actuellement deuxième récidive.

Examen: le 11.XII. Accès (jusqu'à 39° 8 C).- Hémoglobine 65%.

Pas de splénomégalie appréciable. Anneaux + + croissants + .

Traitement: Le 10.XII, un comprimé, et les six jours suivants 3 x 1
comprimé de quiniostovarsol; ensuite (à partir du 16.XII) quinio-
stovarsol tous les deux jours. Au total 28 comprimés de quiniosto-
varsol.

En outre, à partir du 17.XII., 3 x 0,02 gr. de plasmoquine tous les
deux jours.

Résultats: A partir du 13.XII; plus de fièvre à partir du 14.XII,
absence d'anneaux; présence quotidienne de quelques rares croissants
qui ont complètement disparu le 21.XII, après administration des
deux premières doses de plasmoquine.- Accroissement de poids 3,2 kgs.

Le 24.I.1931 récidive; avec anneaux de tierce maligne. Traitement par
l'atébrine.

11) N° 793/1930, entré le 13.XI.1930, atteint de tierce maligne aiguë,
contractée en Afrique occidentale. Dernière absorption de quinine
6 jours avant l'admission.

Examen: Température allant jusqu'à 39,7°. Hémoglobine 80 %. Rate
et foie à peine palpables. Anneaux + + + rares croissants + .

Traitement: le 13.XI, 2 x 1 comprimé et les 13 jours suivants
x 1 comprimé de quiniostovarsol chaque jour. Au total 41 comprimés
de quiniostovarsol.

Résultats: Le 15 et le 17.XI. présence de croissants et de quelques
anneaux.- Les 18, 20, 21 et 22.XI, croissants absents mais, à partir

du 24.XI, présents de nouveau quotidiennement jusqu'au jour où le malade, sur sa demande, a quitté la clinique, le 26.XI. Aucun accroissement de poids.

On n'a eu connaissance d'aucune récurrence.

N° 727/1930, entrée le 14.XI.1930; atteint de tierce maligne chronique contractée en Afrique occidentale.

Examen: Température allant jusqu'à 39 degrés, les 14 et 15.XI.

Hémoglobine 92 %. Rate à peine palpable. Anneaux ÷ ÷ Croissants ÷ .

Traitement: Le 14.XI, 2 x 1 comprimé et les 11 jours suivants 4 x 1 comprimé de quiniostovarsol chaque jour; ensuite même dose tous les deux jours jusqu'au 3.XII.1930 inclus. Au total 62 comprimés de quiniostovarsol.

Résultats. A partir du 15. XI, disparition des anneaux, mais par contre augmentation des croissants qui diminuent à partir du 26.XI, mais persistent en nombre très réduit jusqu'au 2.XII inclus. Le 4.XII, le malade désirant quitter la clinique, on lui remet de la plasmoquine pour le traitement ambulatoire.

Accroissement de poids 3 kg. On n'a eu connaissance d'aucune récurrence.

13) N° 705/1930, entrée le 6.XI.1930; atteint de tierce maligne chronique contractée en Afrique occidentale. La maladie s'est déclarée à bord, il y a 14 jours. Depuis cette époque le malade a été traité à la quinine.- Avant de tomber malade, traitement prophylactique, à la dose de 2 comprimés de quinine par jour.

Examen: Température atteignant 37,5° le premier jour; hémoglobine 78 %.

Pas de spléno- et hépatomégalie.

Croissants ÷ ÷ pas d'anneaux.

Traitement: Le 6.XI, 2 x 1 comprimé, et les 13 jours suivants 3 x 1 comprimé de quiniostovarsol par jour. Au total 41 comprimés. - Etant donné que les croissants, tout en se raréfiant, ne disparaissent pas entièrement, on administre, à partir du 20.XI, de la quino-plasmine (3 x 1 comprimé par jour).

Résultats: Encore quelques croissants les 21 et 23.XI seulement, puis les parasites ont rapidement disparu. Sorti le 1.XII. Accroissement de poids 3,7 kgs. On n'a eu connaissance d'aucune récurrence.

41) N° 726/1930, entré le 13.XI.1930; atteint de tierce maligne chronique, contractée en Afrique occidentale. La maladie s'est déclarée il y a 14 jours et, depuis cette époque, le malade a pris chaque jour 3 comprimés de quinine.

Examen: Aucune température. Hémoglobine 83 %. Rate non palpable.

Croissants ÷

Traitement: Le 13.XI., 2 x 1 comprimés, puis pendant 13 jours consécutifs 3 x 1 comprimé de quiniostovarsol par jour. Pas de plasmoquine.

Au total 41 comprimés de quiniostovarsol.

Résultats: Tout d'abord, le nombre des croissants a augmenté, puis il a diminué, à partir du 17.XI. Les 24 et 25.XI, on n'a pu en découvrir aucun. Le malade a quitté la clinique sur sa demande. Accroissement de poids, 2 Kg.

On n'a eu connaissance d'aucune récurrence.

Récapitulation des résultats du traitement par le quiniostovarsol.

Au total 13 cas de tierce maligne (2 infections primaires, 11 cas de récurrences ou d'infections chroniques) et un cas de récurrence de tierce bénigne ont été traités par le quiniostovarsol.

La dose quotidienne a été 3x1 comprimé (de 0,25 gr.) dans 11 cas de tierce maligne et le seul cas de tierce bénigne et de 4x1 comprimé dans 2 cas de tierce maligne. Ainsi que le montre l'histoire clinique des malades, nous avons administré ces doses pendant 7 à 14 jours consécutifs, puis tous les deux jours. Le plus long traitement au quiniostovarsol a été d'une durée de 16 jours. Il s'agissait du malade (N° 727) qui ayant reçu chaque jour 4 comprimés, a pris au total 62 comprimés, soit 15,5 gr. de quiniostovarsol.

Dans aucun cas on n'a constaté de troubles causés par le médicament. Presque tous les malades se rétablirent dans des conditions satisfaisantes. Mais il faut considérer qu'en plus du quiniostovarsol, on leur a administré des toniques tels que le fer Elarson, l'Optarson, le Ferronovine, le Promonta, etc..

Dans le cas de fièvre tierce, les parasites ont disparu après trois jours de traitement au quiniostovarsol à la dose de 0,75 grammes par jour.

De même, dans les cas de tierce maligne, les schizontes avaient toujours disparu du sang périphérique de trois à six jours après le début du traitement.

Six malades atteints de tierce maligne ne présentaient, lors de leur entrée, que des anneaux (schizontes) dans le sang périphérique. Un seul d'entre eux (N° 740, récurrence récente avec anneaux ~~+++~~) n'a présenté aucun croissant pendant les 19 jours d'hospitalisation (au total 41 comprimés de quiniostovarsol).

Dans les 5 autres cas, avec anneaux, des croissants ont apparu dans le sang périphérique, dans un délai de 3 à 13 jours après le début du traitement qui n'ont pas disparu au cours du traitement au quiniostovarsol poursuivi pendant une durée de 10 à 14 jours. Par contre, dans deux des cas, ils ont disparu deux ou trois jours après le début du traitement par la plasmoquine, et dans un autre cas, après trois jours de traitement par la plasmoquine composée; dans les deux derniers cas, on n'a prescrit le traitement par la plasmoquine qu'à partir de la sortie.

Cinq cas de tierce maligne présentaient, dès le début, des anneaux et des croissants. Dans aucun de ces cas les croissants n'ont disparu à la suite du seul traitement par le quiniostovarsol; par contre, dans trois cas, ils ont disparu peu après le début du traitement par la plasmoquine. Dans les deux autres cas, les malades insistant pour quitter l'établissement, on leur a prescrit la plasmoquine pour le traitement ambulatoire ultérieur.

Dans les deux cas de tierce maligne qui ne présentaient que des croissants, le nombre de ceux-ci a diminué dans les 14 jours. (dose, 2 comprimés de quiniostovarsol le 1er jour et 3 comprimés les jours suivants, au total 41 comprimés), mais les gamétocytes n'ont pas disparu entièrement; l'un des malades a quitté l'établissement sur sa demande étant encore porteur de croissants; quant à l'autre, les gamétocytes ont disparu rapidement après le début du traitement par la quinoplasmine.

Sur les 13 cas de tierce maligne traités par le quiniostovarsol, deux malades ayant eu une rechute, sont revenus moins d'un mois plus tard pour se faire traiter à nouveau (voir N° 737 et N° 792).

Quant aux autres cas, on n'a eu connaissance d'aucune récurrence, ce qui ne signifie pas, toutefois, qu'il ne s'en soit pas produit. En effet, ces malades comprenaient quelques étrangers qui, après avoir quitté l'Institut sont rentrés dans leur pays. D'ailleurs, il s'en faut de beaucoup que tous les malades habitant en Allemagne reviennent habituellement à l'Institut pour se faire traiter en cas de récurrence.

Selon notre expérience, les deux cas de récurrence parvenus à notre connaissance, en un mois, sur 13 cas de tierce maligne traités, représentent donc une proportion relativement élevée. Ce n'est qu'à la suite du traitement quininique que nous avons eu, en si peu de temps, une proportion aussi élevée de malades revenant pour des récurrences et devant être hospitalisés. Ceci ne s'est jamais produit à la suite d'un traitement d'une durée de 21 jours à la plasmoquine, ou de 7 à 10 jours à l'atébrine.

Nous avons eu l'occasion de traiter par la quinoplasmine et l'atébrine, en même temps que les malades auxquels on administrait le quiniostovarsol, un certain nombre d'autres cas de paludisme présentant des caractères cliniques et parasitologiques analogues.

Mon collaborateur le Dr. Fischer et moi-même avons rendu compte, par ailleurs, des résultats du traitement par l'atébrine, dans un rapport détaillé.

En résumé, mes impressions peuvent être précisées comme suit. De toutes les méthodes de traitement applicables aux trois formes du paludisme, je considère, d'après l'expérience que nous avons acquise à Hambourg (principalement avec des cas de

récidive), le traitement par l'atébrine (pendant 7 à 10 jours consécutifs, à la dose d'un comprimé après chaque repas), et par la quinoplasmine (pendant 21 jours consécutifs, à la dose de 3x1 comprimé par jour) comme les plus courts et les plus sûrs. Pour les cas de tierce maligne avec croissants, il y a lieu d'associer au traitement par l'atébrine, un traitement de trois jours à la plasmquine à la dose de 3x0,01-0,02 gramme, pour la destruction des gamétocytes.

Il faut admettre que, dans nos essais de traitement par le quiniostovarsol, nous n'avons pas suivi strictement les prescriptions de la fabrique en ce qui concerne les doses. Il nous est impossible, en effet, à cause de la durée de traitement et pour des motifs d'ordre/économique, ainsi qu'en raison du danger d'intoxication éventuelle par le stovarsol, d'appliquer à nos marins et même à d'autres personnes, le long traitement prescrit qui comporte, séparées par des intervalles de sept jours, plusieurs périodes de dix jours pendant lesquelles il faudrait administrer un gramme de quiniostovarsol par jour, le malade recevant ainsi 20 grammes de quinine et 20 grammes de stovarsol.

Nous préférons donc au quiniostovarsol, les traitements de plus courte durée et d'effet plus sûr mentionnés ci-dessus, qui permettent aux malades de retourner à leur travail après deux à trois semaines.

(signé) Dr. M ü h l e n s .