

470

**Contribution à la Pathogénie et à la Thérapeutique  
des Fièvres Hémoglobinuriques.**

By  
Dr. HILLEL JOFE

Il s'agit certainement d'une hémoglobinémie dans tous les cas de fièvre hémoglobinurique. Je ne m'arrête pas à quelques observations de spiroctètes dans le sang ou plus souvent dans les mat. fécales des hémoglobinuriques. Ces observations d'ailleurs contredites ne nous disent rien.\* Cette hémoglobine est en petite partie excrétée avec les urines, comme le montrent les expériences de Keith Faillay\*\*, le reste se transformerait en bilirubine. L'auteur pense même que cette bilirubine est quelquefois le point de départ de calculs biliaires, ceci d'ailleurs n'est pas très important pour notre sujet.

Ce qui est très important c'est que la question d'hémolyse dans la maladie qui nous préoccupe est excessivement compliquée.

Avant tout je dois remarquer que dans ma très riche collection des cas de f. hémoglobinurique pendant plus de 40 ans de travail en Palestine j'ai enregistré 3 cas de f. hémoglobinurique où l'absorption de quinine avant l'accès pouvait niée absolument. Un de ces cas a trait à un garçon arabe amené dans un état comateux avec une très haute température, ictère prononcé. L'urine prise par cathéter était rouge — Malaga. Il est mort bientôt après. Deux autres cas d'accès hémoglobinurique sont survenu chez des paludéens invétérés après absorption de bleu de Méthylène. Plusieurs cas ont été observés après une prise de pillules de fer et d'arsenic enrobées dans de la poudre de quinquine ou après ingestion de Vin de Quinquina. Et presque dans tous les cas où l'absorption de la quinine a été enregistrée l'accès survenait près de 5 heures après l'ingestion ou injection de la drogue. Nous savons que déjà après 25-30 minutes on commence à retrouver la quinine dans les urines. Il faut donc un certain temps afin que le syndrome de la fièvre hémoglobinuriques se déclanche: frissons, vomissements, urine rouge ou noire. Ce fait a été observé d'ailleurs par beaucoup d'auteurs.

\* Lancet, 8. XI. 1930, Soromenho.  
\*\* Lancet, 28. VI. 1930.



Autre fait intéressant: La maladie qui nous préoccupe sévit bien entendu dans les endroits éminemment paludéens *en général*, mais pas absolument. Ainsi elle est exceptionnelle dans la Campagne Romaine\*, dans certaines régions de la Grèce notamment malariennes, au Maroc, en Algérie, en Tunisie, en Egypte, en Asie Mineure, en Assam, en Annam, dans le Delta du Tonkin\*\*, aux Nouvelles-Hébrides (archipel infesté de Paludisme\*\*\*). Il y a donc en dehors du paludisme et de la quinine encore un facteur ou nombreux facteurs inconnus:—

Il y a plus: J'ai des faits, j'ai de nombreuses observations personnelles; ou la guérison de la fièvre hémoglobinurique a suivi de près une infection intramusculaire ou intraveineuse de quinine à haute dose. J'ai reproduit dans ma communications au Congrès du Caire (Décembre 1928) quelques exemples\*\*\*\*. Ce n'est pas la place ni le temps de faire la bibliographie de cette question trop riche et contradictoire. Disons seulement que la quinine est condamnée par plusieurs des autorités et recommandée *avec prudence* par d'autres. Tanon et ses collaborateurs ont fait une enquête sur le traitement du paludisme. En ce qui concerne l'emploi de la quinine dans la fièvre hémoglobinurique, 13 de leurs correspondants s'opposent formellement à son emploi, tandis que 27 déclarent l'accepter sous surveillance attentive. L'action du froid sur l'écloison de l'accès hémoglobinurique paludéen admise par la majorité des auteurs ne me paraît pas confirmée dans ma pratique. Sur 202 cas enregistrés par moi nous avons les chiffres suivants allant du mois de Janvier au mois de Décembre:—

I—7; II—12; III—11; IV—9; V—2; VI—2; VII—8; VIII—14; IX—46; X—43; XI—29; XII—19.

Remarquons que les mois de Septembre et d'Octobre ne sont pas de tout froids en Palestine. Au contraire, il y a généralement beaucoup de jours de chaleur excessive avec sirocco en Octobre.

J'ai aussi constaté une grande différence dans l'intensité et dans la mortalité suivant les épidémies, car la maladie arrive

\* P. Manson, Tropical Diseases, 1908.

\*\* Gouzien dans le traité de Pathol. exotique, 1911.11. p. 3.

\*\*\* Revue de Méd. et d'Hyg. Trop. 1929. No. 4. p. 105.

\*\*\*\* Revue de Méd. et d'Hyg. Trop. 1931. No. 2. p. 65.



souvent sous forme d'épidémies. Ainsi en 1894/5 j'ai eu le triste avantage d'assister à une véritable épidémie à «Hédérah» (petite colonie d'israélites provenant de Russie arrivés 2 ou 3 ans avant. Endroit situé entre quatre marais pestilentieux) où sur 24 cas de f. hémoglobinurique il y a une seul cas de mort. En 1899-1900 j'ai habité la même colonie entre Septembre et Mars. Pendant ce temps il y a eu 16 cas de f. hémoglobinurique avec 6 cas de mort. NB. Les injections de quinine «larga manu» ont été pratiquées surtout lors de la première épidémie et beaucoup moins lors de la deuxième. Faut-il expliquer cette différence par le fait que la première épidémie a eu à faire avec des habitants restés moins longtemps sous l'influence de la malaria.

Il nous faut maintenant venir à la question de l'hémolyse en général et celle de la fièvre hémoglobinurique en particulier. Nous savons que le sérum humain est hémolytique pour les hématies de beaucoup d'espèces étrangères, il s'agit des hétérolysines (amboceptors de différentes natures et compléments ou alexines). Le chauffage en enlevant le complément rend le sérum inactif comme hémolyse. On peut le réactiver en ajoutant un complément spécifique (antilapin, antimonton, anti-cobape). L'index hémolytique est élevé dans plusieurs maladies. En dehors d'hétérolysine, le sérum humain contient des isolysines et, ce qui nous importe ici, des Autolysines. Cette Autolysine normalement fixée et inactive peut être libérée par exemple par le froid et provoquer l'hémolyse, l'hémoglobinémie et l'hémoglobinurie. Il faut d'après les expériences de Widal, Abrami et Brissaud, admettre l'existence dans le sérum hémoglobinurique de trois substances: complément, sensilitrice et antihémolysine, cette dernière étant un anti-complément. En plaçant à la glacière des globines rouges en contact avec le sérum hémoglobinurique chauffé (débarrassé du complément) et du complément de Cobay et si on les lave ensuite en centrifugant dans la solution physiologique, pour les débarrasser de toute trace de sérum, on constate l'hémolyse à l'étuve de 37° après avoir additionné ces hématies de solution physiologique. Si on prolongue l'action du froid, l'antihémolysine se fie également sur les hématies et l'hémolysine

---

\* Weinberg Jonesco dans traité du sang de Gilbert Weinberg, 1921, T. II, p. 275.



n'a pas lieu, dans les conditions ci-dessus; les différents éléments adhèrent inégalement aux hématries, de là résultats différents.

Ces expériences ont été confirmées par Kumagai-Inoue cités par Walter Kikuth.\*

Nous ne pouvons pas ici, entrer dans les détails de toutes les expériences et les vues de nombreux savants au sujet de l'hémolyse en général et ses rapports d'un côté avec la fièvre hémoglobinique et de l'autre avec l'action de la quinine.

Mais je dois mentionner ici les conclusions des expériences très intéressantes faites par Nocht et Kessler\*\*. Ces expériences ont été faites avec différents organes d'un sujet mort de fièvre hémoglobinique avec et sans quinine, avec et sans acide carbonique. Les organes pris 6 heures après la mort, conservés à la glacière avec quelques gouttes de chloroforme. La quinine était employée sous forme de sel chlorhydrique, 2 gr.50 sur 300 gr. de solution physiologique. Les extraits aqueux des organes d'un hémoglobin, concurent avec la quinine commencent à produire l'hémolyse (*et surtout l'extrait de rate*) bien avant qu'avec extrait splénique d'un homme sain. Mais en augmentant progressivement la dose de la quinine, on arrive d'une façon bien inattendue à la diminution du degré d'hémolyse et ceci est confirmé par des séries d'expériences. Mentionnons ici les nombreuses expériences sur le rôle des lécithines dans l'hémolyse en activant l'action de la quinine et enfin celles de Kliegler\*\*\* sur la combinaison des actions de la quinine et de la bile de boeuf. Il croit, par l'analogie à l'existence d'un corps spécifique qui se libère pendant de fréquentes attaques de paludisme avec destruction des corpuscules rouges et qui augmente comme la bile l'action hémolytique de la quinine.

J'ai voulu dans cette exposition trop longue peut-être, mettre en relief toutes les difficultés et les complications de la question de la pathogénie de la maladie qui nous occupe. Ceci ne doit pas nous désespérer, au contraire, si la question n'est pas résolue nous nous approchons tout de même de cette solution, et de là dépend aussi la prophylaxie et le traitement de la maladie.

\* Archiv. F. Schiffs — U. Tropenhygiene, 1925, p. 61.

\*\* Arch. F. Schiffs & Tropenhyg. 1924. p. 443.

\*\*\* J. Kliegler, American.



Ce qu'il faut cest de continuer les recherches systématiques sur les propriétés du sérum et des organes des hémoglobinuriques d'un côté et les divers traitements avec ou sans quinine, de l'autre mais toujours dans le même sens ayant en vue de diminuer le nombre des équations en éliminant toujours un certain nombre d'inconnus. Et maintenant pour ce qui concerne l'emploi de la quinine dans la fièvre hémoglobinurique, je suis absolument d'avis de reprendre cette drogue du moins dans tous les cas où le microscope décèle la présence des parasites dans le sang. Nous avons plus haut rappelé les résultats des recherches de Widal, Brissaud, Abrami d'une part, confirmés par Koumagai Inoue, et ceux de Nocht-Kessler. La même cause (froid du quinine) par son action peu prolongée augmente l'hémolyse et par action plus prolongée ou à dose progressive diminue ou arrête cette même hémolyse. Ceci expliquerait pourquoi dans beaucoup d'observations (j'en ai eu pour ma part un nombre respectable d'indiscutables) la quinine qui a produit l'accès hémoglobinurique peut guérir le malade. Il ne faut seulement pas le tuer avant la guérison.

Il y a 13 ans j'ai conseillé déjà l'emploi de la quinine colloïdale (Collobiase de quinine Dausse) et j'insiste sur l'utilité de cette préparation dans la fièvre hémoglobinurique. Chaque ampoule contient en tout et pour tout 0,0025 de quinine. En injectant chaque deux heures trois à quatre ampoules *dans les veines* on obtiendrait les résultats voulus sans nuire\*. J'ai expérimenté beaucoup de fois cette préparation chez les impaludés en imminence d'accès hémoglobinurique avec un succès remarquable. Mais j'avoue que j'ai en tout employé deux fois dans les cas de fièvre hémoglobinurique faute de malades ayant changé de résidence.

Il faut aussi penser à la plasmouquine recommandée surtout par P. Muehlens. Quoique dans ces cas il soit d'avis de ne pas donner la plasmouquine composée (c.à.d. combinée avec la quinine moi je suis d'avis qu'il y a lieu d'administrer cette dernière préparation mais bien entendu seulement sous forme d'injection intramusculaire.

Je ne fais que rappeler l'importance d'injections de solution physiologique répétées, des lavements de lait etc. J'ajoute à cette liste l'ac. phosphorique qui m'a donné des résultats très favorables.



evidence is produced that the patients did exhibit methaemoglobin to the exclusion of oxyhaemoglobin; and the third point does not seem to be very weighty. It is, of course, possible that plasmoquine was the factor which precipitated an attack of blackwater fever in these cases, but even this is doubtful because six of them had quinine as well as plasmoquine, three of them had atebtrin, and one both quinine and atebtrin].

W. Y.

HASSELMANN (C. M.). **Blackwater Fever in the Philippine Islands.**—*Jl. Philippine Islands Med. Assoc.* 1934. Jan. Vol. 14. No. 1. pp. 18–24. [12 refs.]

After drawing attention to the fact that the prevalence of blackwater fever is most unequal in different malarious countries, the author states that in the Philippine Archipelago and in most other parts of Malaysia the disease is rare and of a relatively mild nature.

He reports in detail a case of blackwater in a Japanese who resided for about 10 years in the Philippines and had never previously been sick.

The following summary is given.—

" 1. Blackwater fever as a sequel to malaria is rare in the Philippine Islands.

" 2. Only a single case, the report on which contains sufficient detailed data to establish the diagnosis beyond any doubt, had been reported previously.

" 3. A second case of subtertian malaria with blackwater fever is presented, and its epidemiology, parasitology, clinical symptomatology, and therapy are briefly discussed.

" 4. Several other cases are reported in the literature in which, however, the given data are not sufficient to establish their authenticity.

" 5. The scanty loimological data on blackwater fever in the Philippines are cited and discussed."

W. Y.

JOFE (Hillel). Contribution à la pathogénie et à la thérapeutique des fièvres hémoglobininuriques. [**Pathogenesis and Therapy of Blackwater Fever.**]—*Jl. Egyptian Med. Assoc.* 1933. Oct. Vol. 16. No. 10. pp. 1022–1026.

This paper consists of a general discussion of the pathogenesis of blackwater fever and contains little that is new.

The author remarks that among the very numerous cases of blackwater fever which he has encountered during almost 40 years of work in Palestine he has met with 3 patients who had not taken quinine before the onset. The first was the case of a boy admitted in a comatose state with a high temperature, with pronounced jaundice, and with haemoglobinuria; he died almost immediately. The other two cases occurred in patients suffering from chronic malaria who had been given methylene blue. It is stated that in almost all the cases in which information was available regarding quinine, the attack of blackwater commenced about 5 hours after the administration of the drug.

The distribution of blackwater corresponds in general with that of pronounced malaria, but it is not always the case; thus, the disease is

of Greece, in Morocco, in Algiers, in Tunis, in Egypt, etc. It follows, therefore, that besides malaria and quinine, other factors play a part.

The author observed numerous cases which recovered after an intramuscular or intravenous injection of a large dose of quinine, and mentions the contradictory statements which the literature contains on this subject. Most authors state that cold is one of the provocative factors in blackwater fever, but the author's observations do not confirm this. He gives the monthly distribution of 202 cases seen by him in Palestine. The greatest number of cases occurred in September and October, which are not cold months. Attention is drawn to the fact that different epidemics may exhibit marked differences in intensity and in mortality. The author then passes into a discussion of the question of haemolysis in general and of that in blackwater fever in particular. He refers particularly to the experiments of WIDAL, ABRAMI, and BRISSAUD on autolysins, and to the work of NOCHT and KESSLER on the haemolytic action of the organs of blackwater patients. As a result of his reflections, the author reaches the conclusion that the same factor (cold or quinine) acting for a little time may increase haemolysis, but if its action is more prolonged or more intense it may diminish or stop haemolysis. For this reason he has for many years commended the use of colloidal quinine (Collobiase de quinine Dausse) in the treatment of blackwater fever. Each ampoule contains 0.0025 gm. of quinine, and the author injects the contents of 3 or 4 ampoules every 2 hours. He claims that his results are excellent.

W. Y.

**WAYL (P.). Observation of Blackwater Fever in Galilee.**—*Folia Medicinæ Internæ Orientalia*. Jerusalem. 1933. May. Vol. 1. No. 2. pp. 195–199.

The author has analysed the histories of 13 cases of blackwater fever in Galilee and has drawn therefrom certain conclusions.

Of the 13 cases 10 came from the Huleh area and 3 from the Jordan valley; 8 of the patients were born in Palestine, 3 immigrated when young, and 2 had been in the country for  $4\frac{1}{2}$  years, when they first developed blackwater.

The author summarizes his conclusions as follows:—

- " 1. Blackwater fever is still a frequent disease in the Huleh area.
- " 2. The morbidity and mortality is larger among Sephardic than among Ashkenazic Jews.
- " 3. The single attack of blackwater brings no immunity—just the reverse was observed.
- " 4. The disease seems to prevail in certain families; be it owing to physiological reasons or to certain habits (indifference towards treatment of malaria).
- " 5. No termal repartition of blackwater fever was observed by us.
- " 6. At certain periods there is an increase of incidence, probably in connection with increase of malaria.
- " 7. In our experience quinine was the factor determining the onset of blackwater fever in the majority of our cases.
- " 8. A gradual administration of quinine to these patients does not prevent the blackwater fever.
- " 9. Quinine treatment is to be advised only in those cases of blackwater fever where malaria parasites are found.
- " 10. Blood transfusion, a new therapeutical procedure, seems to be