

457

## De la Fièvre hémoglobinurique en Palestine.

HILLEL YOFE

Il existe à peine une maladie au monde qui ait tant tourmenté le praticien simple et même le savant comme ce syndrome que j'appellerais volontiers accès hémoglobinurique dans le cours du paludisme. Après 70 ans d'observations, de généralisation, d'expériences sur l'étiologie, sur la pathogénie et surtout sur le traitement de cette terrible complication nous pouvons presque répéter les mots de Socrate : "Maintenant nous savons déjà que nous ne savons rien."

Depuis Verretters qui en 1858 parla de "hématurie" post-quinique, Berenger Ferran Tomoselli, Crudell, Koch, les deux Plehn, Ziemann, Muhlens, Gouzien et tant d'autres, sont unanimes à admettre qu'une prise *inopportune* de quinine, par un paludéen mal traité, peut déclencher une hémoclasie une hémolyse avec symptômes rappelant l'anaphylaxie avec laquelle cependant je me garderais bien de les confondre. J'ai le triste avantage de posséder un respectable dossier sur la question pendant les 37 années de travail en Palestine, avec près de 260 cas personnels, et je prends la liberté d'apporter dans cette savante assemblée comme ma modeste contribution, quelques chiffres, quelques impressions, mon désir de provoquer un échange d'idées et surtout de proposer pour l'avenir un programme, un plan d'investigation plus au moins uniforme, afin de se rapprocher de la résolution de ce problème angoissant et troublant qui est le traitement de la fièvre hémoglobinurique. J'insiste sur le mot "impressions". Les statistiques en effet, tout en étant nécessaires, ne doivent pas nous suffire tant qu'elles ne sont pas faites uniformément et d'une façon qui permette d'éviter tout doute sur leur ensemble. Chez un médecin rompu aux généralisations, ne courant pas à la découverte sensationnelle, ayant en vue la recherche seule de la vérité, l'impression (après une longue série de faits, après un temps très prolongé d'observations bien entendu) est de la plus haute importance. Il faut absolument tenir compte d'elle pour vérifier, pour contrôler les déductions des chiffres réunis. Il est évident qu'il ne faut pas baser les conclusions sur les impressions seules, il faut seulement en tenir compte. Je n'ai pas encore le loisir de mettre en ordre toutes les notes éparpillées, toutes les observations dans divers hôpitaux et divers centres paludéens où j'ai travaillé. Mais le nombre des cas dûment enregistrés est assez grand pour me donner le droit de vous entretenir.

*Quinine*—Or donc en ce qui concerne le rôle de la quinine dans l'éclosion de la maladie, je dois ici déclarer que sur 146 cas où la quinine a été prise en considération, il y a eu 3 cas où nous pouvons être sûr que ce médicament n'a pas été pris avant l'éclosion de l'accès hémoglobinurique ; et sur les 3 cas il y en a un qui a trait à un indigène qui a été apporté in extremis, coma, anurie presque complète depuis 12 heures, urine (quelques grammes retirés par cathéter) rouge noir, mort dans deux heures. Sur les deux autres un accès pourrait être attribué à la prise de bleu de méthyle (l'individu avait déjà eu un accès de j. hémoglobine 15 jours avant, après une prise de quinine. Il y a eu encore 4 cas où le malade assurait de n'avoir pas pris la quinine, avant l'accès, mais dans un cas l'accès est survenu quelques heures après la prise de pilules de fer et arsenic enrobées dans de la poudre de quinquina, un cas après un vin de quinquina ; les deux autres cas sont douteux parce que le malade a pu prendre de la quinine 2 ou 3 jours avant l'accès.

Nos observations ne font que confirmer les idées admises généralement, savoir que l'accès hémoglobinurique est à de rares exceptions près, provoqué toujours par la prise inopportune de quinine.

B.—*Proportion des indigènes.*—Pour moi il n'y a pas de doute. Les indigènes sont tout à fait exceptionnellement attaqués par la maladie qui nous intéresse. Sur près de 260 cas de fièvre hémoglobinurique qui me sont personnels et à peu près autant qui me sont connus par nos confrères, j'ai rencontré 4 chez les indigènes. En dehors du cas susmentionné de garçon mulâtre, il s'agit de deux cas avec anamnèse révélant accès de malaria et prise fréquente irrégulière de quinine et un cas où les renseignements manquent. Il est bien entendu qu'il faut être prudent dans les affirmations et ne pas immédiatement conclure à l'immunité passive héréditaire. Nous savons en effet que le paludisme ne confère guère l'immunité générale et encore moins absolue. Nous avons personnellement eu des milliers, des dizaines de milliers de cas de paludisme chez les arabes ; avec d'énormes rates avec parasites dans le sang etc. Et pourquoi, dans ces mêmes centres ne rencontrons nous pas de cas de fièvres hémoglobinuriques. Pourquoi les indigènes interrogés ignorent-ils l'existence de cette maladie. La quinine prise irrégulièrement, à doses insuffisantes pour la guérison du paludisme, n'augmente-t-elle pas la prédisposition au choc hémoclastique - Je conviens que la race y joue aussi un certain rôle, mais pas le rôle principal. Soit dit en passant je suis très étonné des affirmations de Popow et Zeiss voir que les indigènes seraient aussi bien prédisposés aux fièvres hémoglobinuriques que les nouveaux-arrivants. Maintenant il y a un autre moment à considérer ; la fièvre hémoglobinurique

---

(1) Abhandl ner Hamburger Universitat 1927, p. 438.

n'est pas une maladie d'acclimatement. D'après nos observations (confirmées par celles de mes confrères du pays), il est exceptionnel d'observer un accès hémoglobinurique chez un individu fraîchement arrivé et surtout n'ayant pas eu plusieurs attaques de paludisme n'ayant pris de la quinine avant. Sur les 83 cas recueillis à la même colonie, un seul se rapporte à un individu ayant fait un séjour au-dessous d'une années. (1) J'ai plus tard rencontré de très rares cas d'accès hémoglobinurique chez des personnes récemment arrivées, mais il y avait en général probabilité de paludisme ailleurs et traitement quinique quelquefois constaté. Deux cas en tout me sont connus où ces probabilités pourraient être éliminées. Les intéressants travaux de Nocht, Kessler, Kikuth (2) sur la pathogénie de la maladie qui nous occupe, peuvent expliquer ces généralisations par la production progressive des autohémolysines (ambozeptor) dans les organes d'un paludéen sous l'influence déclanchement des doses insuffisantes de quinine, et le débauchement de la crise hémoclastique sous l'influence d'un médicament pris à la dose ou au moment inopportun.

*Saisons.* Sur les 202 enregistrés par mois (date d'éclosion), nous avons de janvier au décembre.

7, 12, 11, 2, 2, 8, 14, 46, 43, 29, 19—(3)

*Sexe :* A peine avons nous une prédominance du sexe masculin 95 de sexe masculin, 77 du sexe féminin.

*Age.* Aucun cas au-dessous de deux ans. Un seul cas de cet âge (guéri).

Aucun autre au-dessous de 5 ans. Sur 172 accès chez 136 individus il y a eu d'après l'âge :

	0-10 ans	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70
Individus ... ..	14	36	47	15	13	9	2
Cas ... ..	20	44	54	22	17	11	4

*Mortalité.*—Excessivement variable suivant les années, suivant les conditions générales, suivant la saison suivant le traitement. Nous y reviendrons à propos de ce dernier.

(1) XIIIe Congrès Intern. de Méd. Paris 1900. Section de méd. Colon. Yofé.

(2) Intern. Malaria Congress. Rome 1926. Arch. f. Schiffs-u. Tr. Hyg. 1926, p. 43.

(3) Les mois de Septembre et Octobre ne sont pas du tout froids en Palestine. Les pluies commencent en général à mi-Novembre et on compte des journées très chaudes en Octobre.

Sur les 83 cas de Hédérah avant 1900, il y a eu 20 avec issue fatale. Sur 87 cas enregistrés dans l'hôpital de Zicron entre 1901 et 1917 il y a eu 22 avec issue fatale. D'autres cas très nombreux n'ont pas pu encore être dûment classés, mais la mortalité y est sûrement beaucoup inférieure, car les cas graves ont été généralement dirigés sur l'hôpital. Cela fait donc à peu près 25 pour cent. J'espère bientôt pouvoir mettre en ordre diverses notes et observations éparpillées et je suis sûr que j'aurai obtenu alors des statistiques de mortalité moyenne beaucoup plus favorables.

*Traitement.*— C'est le chapitre le plus important en même temps que le plus troublant et angoissant. En ce qui nous concerne, jusqu'au Congrès de Paris 1900 et les travaux de Koch Plehn etc., nous avons (ainsi que la plupart des collègues de la Palestine) toujours suivi la méthode de F. Roux, injections intramusculaires de quinine à doses énormes de 3 à 5 grammes répétées quelquefois plusieurs fois par jour. (1) Sous la pression morale des "autorités" presque unanimes à proscrire ce traitement, nous l'avons aussi délaissé tout en gardant au fond de nous-mêmes cette impression que la première voie ne devait pas être purement et simplement rejetée. Et profitant de cette solennelle occasion d'être en présence de nombreux maîtres en matière, je crois de mon devoir d'exposer certains faits, d'émettre certains avis. J'ai en effet déterré pour cette occasion de mes vieilles archives des observations dont j'apporte ici des échantillons où ce que les souris m'en ont laissé.

N. Riv., ouvrier à Tantourah dans une verrerie (village arabe très paludéen). 45 a., entre janvier 1895 l'hôpital. En 1894 trois accès de f. hémogl., tous traités par injections intramusculaires de chlorh. de quin. (2 à 5 grammes par jour) et potion à l'ac. phosphorique de 1 gr. Febricire, prend quinine. le 19 janvier 1892 prend 1.50 de quinine. La nuit frisson, vomissements, forte fièvre, urines noires. A 2 heures de la nuit injection de 3 grammes de quinine. Dans une heure urine meilleure. Le matin 20 janvier nouveau frisson, 40.5, vomissements. Injection 3 grammes quinine. F. toujours 40°, mais urines beaucoup plus claires et très abondantes. Encore injection de 1 gramme quinine avec 0.75 antipyrine et 0.20 caféine. Transpiration abond. Le soir du même jour injection 3 grammes quinine. Ictère intense. Nuit bonne. Le 21 faiblesse, vomissement. Urines moins abondantes mais de bonne couleur. Transporté à l'hôpital. Excessivement faible. Vomit. T°35.5. Retention de l'urine. Par cathétérisme on obtient de l'urine trouble—brun clair—. Le 22 injection de 2 grammes de quinine. Boit beaucoup

---

(1) Nous faisons quelquefois des lavement de quinine qui parfois étaient longtemps gardés et qui alors donnaient des signes d'intoxication quinique (tremblement, surdité et même amblyopie).

d'eau gazeuse. Par cathétérisme 700 grammes urine assez claire. A 3 h. p.m. encore 400 grammes d'urine plus claire. — A 8 h. soir urine spontanément 300 grammes. A 9 h. 30 soir injection de 1.50 quinine. A 11 h. 30 se sent beaucoup mieux. La nuit urine 500 grammes ; le 23 recommence à vomir. T° 35.7 à 38. A 10 h. du soir injection 1.50 de quinine. Le 24 à 1 h. 30 frisosn. A 3 h. matin urine de coloration normale. T. 38.5, puis 37.6. Transpire. 3 lavements successifs de 3 grammes de quinine chaque (les deux premiers peu gardés). Etat somnolent, pouls très faible. Retention urine ; Cathéterisme à 3 h. 30 après midi—on obtient 1200 centimètres cube d'urine claire, mais contenant de l'albumine. Le 25, et 26 même état. Lavements alimentaires. La place de l'une des injections se necrose. T. 40. ; guéri fin février.

*N. Botk* : ., 19 a. Hédérah. Accès après 1.50 quinine en 3 doses par os. injection de 1.50 gramme de quinine urines plus claires. Guéri.

*Z. Haiss* : 20 a. 26 septembre 1894 8 mois avant tout accès de fièvre hémogl.guérie après plusieurs injections de chlorh. de quinine (6.5 en tout). Depuis 8 jours fièvre, accès léger 1 gramme 50 per os. A l'hôpital prend 1 gramme de quinine ; l'hémoglobinurie augmente, couleur Malaga. Lavements répétés de quinine. Idem le 28, 29 guéri le 2 octobre.

*Car* : ouvrier verrier Toulouch 25. Le 13 octobre 1894 légère fièvre 1 gramme 50 quinine, transpire la nuit. Le 14/X encore 1.50 quinine. Le soir frisson. Urines sanguinolentes. Pas de vomissement. Lavement quinine 5 grammes; urines meilleures. Mais le 15 octobre frisson, urines noires. Entre à l'hôpital de Zicron. Lavement de 3 grammes de quinine 5 heures après urines normales, pad de vomissement. Le même jour encore deux lavements de 3 grammes de quinine, (dont un non gardé). Urines rouges, mais abondantes ; le 16 octobre très faible. Urines normales. Vers 5 heures du soir s'aperçoit d'une diminution rapidement progressive de la vision. A 8 heures 30 amaurose complète. Le 17 recommence à voir de ; 3 lavements de quinine ; à 3 grammes chaque non gardés. Le 18 lavement de quinine. Le 19 voit bien. Urine normale. T. normale. Le 21 octobre prend 1 gramme de quinine par la bouche.

Je m'arrête là avec mes observations de malade pour ne pas trop vous fatiguer. Je pourrais citer encore beaucoup de faits où après quelques jours de traitement systématique sans trêve ni merci par injections intramusculaires de quinine (ou lavements) nous avons eu la cassation de la triade de la fièvre hémoglobinurique et ce qui est plus important, la guérison complète. Je connais les objections à ces faits bien avérés. Notre quinine serait restée sur place en produisant une coque de réaction et nécrose autour et ne serait guère absorbée. Celle administrée par lavements a plus

forte raison. Sans vouloir insister sur ce mode de traitement, je tiens seulement à refuter les objections : En dehors des éblouissements, des bourdonnements d'oreilles, de surdité, nous avons eu à enregistrer pendant la période de ce système de traitement six cas avérés d'amblyopie quinine, quelquefois même très durables, très désagréables, mais qui ici nous prouvent que la quinine était dûrement résorbée assimilée et qu'elle n'a pas empêché la guérison si elle ne l'a pas provoquée.

Et nous avons eu nous-mêmes avant 1900 sur 49 cas traités par ce système 4 morts, tandis que 34 cas autres, où la quinine n'a pas été appliquée ou bien le traitement n'était pas sûr, il y a eu 16 cas de mort. Ceci dans la même colonie.

Sur les 15 cas de Tantoura traités par injections ou lavements répétés de quinine et dont les observations sont là, nous enregistrons 2 cas de mort.

Il ne s'agit pas pour moi d'influer sur les confrères et d'imposer de nouveau ce système de traitement relégué, pour ainsi dire, depuis 1900 et surtout depuis les fameuses statistiques du Dr. g. Cardamatis. Il s'agit de présenter les faits dont je suis responsable et de tâcher de pénétrer dans le mystère de ces divergences et de ces paradoxes. D'ailleurs, dans les observations ultérieures, en partie personnelles et en partie empruntées aux confrères du Pays, j'ai moi-même rencontré des séries où la mortalité était plus grande après traitement par la quinine.

Du moment que j'ai mentionné le travail de Cardamatis, rappelons ici les statistiques réunies par lui, prises sur 43 hopitaux et infirmeries militaires de la Grèce, pour les années 1893-1898 : sur 55 cas de f. hémogl. (sur 60.125 impaludés) traités par la quinine 14 morts, soit 25.45 pour cent. Sur les chiffres totaux y compris ceux présentés par différents médecins grecs 1.519 cas de f. hémogl. sur 116.119. Sur 319 cas d f. hémogl. 68 traités sans quinine 3 morts soit 4.4 pour cent. Sur les 251 traités par la quinine 74 morts soit 29.5 pour cent.

Il y a là certes un mystère ; et il faut tâcher de le dévoiler. Faut-il penser que les doses moyennes ou petites de quinine sont plus dangereuses que les doses énormes. Faut-il admettre que dans nos épidémies de fièvre hémoglobininurique survenant chez une population relativement fraîche (1-3 ans de séjour) et vivant dans de très mauvaises conditions dans des centres éminemment paludéens, le moment malaria est plus important que le facteur d'immunité de l'accès hémolytique.

Une chose est claire, c'est la terrible divergence dans les résultats obtenus par divers praticiens. La nécessité de contrôler ces

\* Yofé loco cit.

divergences s'impose. Et le premier pas dans ce sens serait l'élaboration par un organe compétent d'un plan uniforme de recherches et surtout d'enregistrement. Question de mathématique ; le nombre d'inconnus ne doit pas être trop au-dessus du nombre d'équations.

D'ailleurs ne voyons-nous pas de divergence dans l'application des injections de solution concentrées de chlorure de sodium d'après Boyé (1) et Gouzien, de chlorure de chaux d'après Vincent(2)

Pour revenir à la quinine rappelons que Da Costa recommande particulièrement la quinine en injection intramusculaire en doses répétées (3). Et Brem dans son article si important : " Studies of Malaria in Panama " (4) ne dit-il pas : " We feel that this percentage could be tremendously decreased by withholding quinine and giving large transfusion of normal blod."

Perekropou cite un cas de f. hémoglobinurique qui allait toujours plus mal et qui a été guéri par deux injections successives de quinine, en tout 1.50 (5).

Huchard guérit un cas grave de f. hémoglobinurique avec de parasites de f. tropicale (p. praecox) par des injections de quinine (6).

D'ailleurs Ziemann dans son magistral traité du paludisme recommande dans les cas de fièvre hémoglobinurique où il y a des parasites de malaria dans le sang, un traitement quinique (avec beaucoup de précautions). Et ceci en citant Plehn et autres auteurs. Nous admettons volontiers que dans nos cas anciens de guérison *par* ou *après* les injections intramusculaires de quinine, ce médicament agissait comme dépôt d'où la résorption se faisant continuellement et lentement jusqu'à la saturation pour ainsi dire. Probablement le même effet pourrait être obtenu moins grossièrement, moins obscurément par introduction systématique et fréquente des doses petites de quinine, soit en injections intramusculaires, soit intraveineuses. Je recommande à ce sujet l'emploi de quinine colloïdale (collobiase de quinine Dausse) à doses infinitésimales (0.0025 par ampoule) que j'ai expérimentée avec grande satisfaction dans beaucoup de cas de malaria où la quinine ordinaire menaçait l'organisme soit par imminence d'hémoglobinurie, soit à cause de l'état du cœur (7). Un seul cas de f. hémoglobinurique a été aussi traité par ce système, avec guérison, mais cela ne veut rien dire naturellement et je n'ai plus eu l'occasion d'appliquer ce système. Je re-

(1) Boyé, Sem. Médic. 1905, N. 13 p. 150. Gouzien, Parapaludisme, p. 97.

(2) Vincent, Séance de la Soc. de Biologie 16. XII. 1905, Sem. Méd. 1905, No. 51.

(3) Da Costa, Arch. d'hyg. et de pathol. exot. 1926.

(4) Brem, Mal. in Panama. Amer. Journ. of trop. Med. 1923, No. 6.

(5) Ueber Schwarwasser fieber. Archiv f. Sch. u. Trop. Hyg. 1926, p. 284.

(6) Huchard, Bulet. de la Soc. de Path. Exot. 1925, No. 7.

(7) Dr. H. Yofe, Inject. intrav. de collob. de quin. Revue d'Hyg. et de Méd. Trop. 1920

commande particulièrement ces injections aux confrères qui ont des cas de f. hémoglob. et qui peuvent les suivre dans un hôpital. M.M. Cambessedes et Westphal dans un récent article relatent un cas de fièvre hémoglobinurique traité par le quinoforme en injections répétées de 0.25 et de 0.50 chacune (1).

Mais, Messieurs, il reste à éclaircir ce paradoxe, ce mystère : d'un côté nous avons des cas avérés tellement nombreux qu'ils forment quasi une règle, d'accès hémoglobinurique après ingestion ou injection d'une dose quelquefois modérée de quinine. De l'autre côté des cas assez nombreux et *en dehors de tout doute* existent où l'accès hémoglobinurique guérit après une injection de quinine à dose plus ou moins considérable, quelquefois énorme. Si ce n'était la crainte d'abuser de votre patience je pourrais citer des cas vraiment frappants de résurrection apparente. Des cas bien plus nombreux existent où les premières injections de quinine provoquent l'aggravation des signes, spécialement de l'hémoglobinurie, mais où la guérison arrive bientôt et complète. Les expériences très intéressante d'ailleurs de Nocht et Kessler, (2) de Kritchewsky (3) Muratoffa de Kessler (4) ayant trait à la pathogénie de la fièvre hémoglobinurique, les hypothèses de la production de l'hémolyse par l'action de la quinine en présence des lipoïdes, des propriétés antihémolytiques du sérum, des propriétés hémolytiques de lécithines etc. n'éclaircissent malheureusement pas les questions brûlantes pour nous. Il nous faudrait plus d'uniformité dans les systèmes d'observations cliniques, de recherches, d'expériences. Je voudrais espérer que cette honorable assemblée fera élaborer un plan uniforme ou à peu près de conduite vis à vis des cas de fièvre hémoglobinurique et de divers traitements, sans lésion de la liberté du médecin traitant. Je voudrais aussi qu'à l'avenir les cas soient uniformément enregistrés afin de pouvoir être scientifiquement comparés après. Une espèce de questionnaire pourrait être élaboré et présenté à toutes les Institutions, hôpitaux, infirmeries etc. pour guider le médecin praticien.

Et pour clore mentionnons quelques autres traitements. J'ai déjà parlé et des injections du sérum physiologique et de la "réminéralisation" de Pacaut et Boyé (les premières nous ont donné beaucoup de satisfaction de même que les lavements ou instillations). Nous n'avons jamais essayé l'"Aphiole Madagascarensis". (5).

Un mot sur les acides en général et sur l'acide phosphorique en particulier. Nous l'avons expérimenté comme adjuvant dans

---

(1) Cambessedes et Westphal. Rev. d'Hyg. et de Eéd. Trop. 1928, No. 4.

(2) Inter. Malaria-Congress Rome. Arch. f. Schiffs u. Trop. Hyg. 1926 p. 43.

(3) Zeitschr. f. Imm. Forsch. Bd. 38, p. 55.

(4) Arch. f. Schiffs-u. Trop. Hyg. 1925, p. 153.

(5) Rigaut, Sem. Médic. 1909, No. 35, p. 412.



de très nombreux cas et nous avons l'impression de son utilité respectable. D'ailleurs comme acide théoriquement, il serait plus ou moins anthihémolyse. N'étant pas constitué par le chlore, il n'est pas contre-indiqué dans l'imminence de l'anurie. Et contenant le phosphore, ne contribuerait-il pas mieux que tout autre à cette réminéralisation qui nous préoccupe auprès de nos malades.

Injections intraveineuses de biphosphate de soude. Les quelques cas où j'ai assisté à ce traitement à l'hôpital de Caiffa (Dr. Nissenbaum) ont tous fini par exitus lethal. bientôt après l'injection.

Le plasmogène mérite tout notre intérêt. J'ai vu un cas de fièvre hémoglob. guéri par ou après l'administration de ce médicament que j'ai d'ailleurs beaucoup expérimenté et avec succès en général dans les autres manifestations de la mara. Je n'ai pas essayé la transfusion du sang, mais comme Ziemann le dit très justement dans son traité, c'est un de ces moyens héroïques dont on a le droit d'attendre de très bons résultats et comme antihémolyse et comme reconstituant. Il faudrait le recommander dans tous les cas graves, où les conditions permettent de le faire avec toutes les précautions.

Un mot sur la prophylaxie. Il est évident que la meilleure prophylaxie collective contre les accès hémoglobinuriques est la lutte antipaludéenne, mesures hydrauliques, protection mécanique, lutte antilarvaire et la prophylaxie quinique qu'il serait peut être temps de réhabiliter. Le chlorure de calcium dans les cas de paludisme avec imminence d'hémolyse ne m'a pas donné de résultats, bien positifs. Je résume donc pour terminer.

A.—Nous sommes encore bien loin de savoir le dernier mot sur la pathogénie et sur le traitement de cette maladie.

B.—Il y a lieu de réviser l'ancien traitement quinique intensif peut-être sous des formes plus modernes).

C.—Il y a lieu surtout d'instituer un programme uniforme de recherches, d'expériences et surtout *d'enregistrement* et qui sait si de cette façon, des dossiers autrement importants ne nous révéleraient pas quelques secrets sur la nature de cette terrible complication et sur la route à suivre pour la combattre.