

# Les Infections intra-veineuses de Calgluquine dans le traitement du paludisme

Autor(en): **Perret-Gentil, A.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Acta Tropica**

Band (Jahr): **3 (1946)**

Heft 3

PDF erstellt am: **12.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-310015>

## **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.

(Section clinique de l'Institut tropical suisse à Bâle.)

## Les Injections intra-veineuses de Calgluquine dans le traitement du paludisme.

Par A. PERRET-GENTIL.

(Reçu le 17 mai 1946.)

Ils ne sont pas nombreux les médicaments qui ont une histoire et une vogue comparables à celles de la quinine. Dans certaines régions de l'Afrique et des Balkans, son nom est devenu un symbole, et le peuple appelle « quinine » toutes les pilules qu'on lui distribue.

Son importance et ses vertus ne sont pas à leur déclin. Grâce au développement de la chimie, depuis l'ancienne poudre de quinquina, la pharmacopée s'est enrichie de ses nombreux sels, et chacun d'eux a donné naissance à d'encore plus nombreuses spécialités. Or voilà que la chimie lui oppose depuis une vingtaine d'années de dangereux rivaux. La quinine a cependant maintenu ses positions, elle continue à manifester son efficacité contre un mal qu'elle a tenu en respect et qui a dû même reculer devant elle.

Administrée aux malades sous de multiples formes, elle est toujours le sauveur d'innombrables vies ; sous toutes les latitudes, elle reste la sauvegarde du colonial qui s'enfonce dans la brousse.

D'anciens voyageurs se souviennent encore du temps où l'on avalait la poudre de quinine dans du papier à cigarette. Actuellement, son usage s'est fixé à quelques formes courantes et faciles à manier : dragées, comprimés, ampoules.

On a imaginé, suivant les modalités du cas, toutes sortes de voies pour son introduction dans l'organisme impaludé, gastrique, parentérale, rectale, intra-rachidienne et même intra-trachéale.

La voie gastrique est simple, pratique, et la plus usitée. C'est par elle qu'on fait la prophylaxie ; c'est grâce à elle que le malade, éloigné du médecin, peut couper ses accès, et dans les policliniques populeuses des hôpitaux coloniaux, les comprimés sont distribués « larga manu ». Elle a pourtant ses limites et ses inconvénients. On ne peut garantir une absorption régulière qui dépend de la qualité du produit, du mode de fabrication, du climat, de l'acidité du suc gastrique, de l'intégrité de la muqueuse gastro-intestinale. Lors d'attaques sévères, au début de l'infection, le malade vomit parfois tout ce qu'il s'efforce d'avaler. Puis on sait que la plupart des remèdes antipaludéens irrite l'estomac, provoque des gastrites. On se trouve parfois dans la nécessité d'éviter toute ingestion de médicament. Le paludéen isolé qui a dû se soigner seul en absor-

bant des comprimés de quinine, voit souvent sa fièvre résister au traitement, son état empirer ; il est contraint de recourir à l'aide du médecin.

Pour ces fièvres rebelles aux méthodes habituelles, chez des individus au tube digestif irrité et lésé par l'affection elle-même, un traitement parentéral s'impose. Il faut en venir aux injections. Les intra-musculaires peuvent être pratiquées par le personnel infirmier ou exceptionnellement par des profanes bien au courant de leur technique. Mais entre les mains les plus habiles, celles des médecins y compris, il faut compter avec des complications qui sont loin d'être rares : douleurs persistantes, nodosités, névrites, abcès. Ces derniers ont une très mauvaise réputation ; ils s'accompagnent souvent de nécrose, forment des clapiers profonds, ne guérissent que très lentement. Il est de règle d'observer pour ces injections la plus grande asepsie, comme s'il s'agissait d'une intervention chirurgicale : désinfection minutieuse de la peau, stérilisation parfaite des instruments, emploi d'ampoules de fabrication impeccable, technique rigoureuse, garantissant l'introduction du liquide dans le tissu musculaire profond. Malgré toutes ces précautions, et sans qu'il y ait faute de la part de l'opérateur, un abcès peut se former.

A côté de l'injection intra-musculaire, on peut employer l'intra-veineuse, et aux colonies, de nombreux médecins s'en servent quotidiennement. Elle fait partie de la pratique hospitalière habituelle, comme aussi du traitement ambulatoire.

#### *L'injection intra-veineuse de quinine seule.*

Il y a 40 ans déjà que MANSON proposa ce genre de traitement. BACELLI, en Italie, fit des essais qui ne furent pas imités. Ce fut surtout après la découverte du Salvarsan par EHRLICH que l'intra-veineuse devint un procédé courant ; depuis ce moment, les paludologues ne craignent pas d'en user pour introduire la quinine dans l'organisme impaludé. Et, pendant la guerre de 1914/18, plusieurs médecins militaires en firent usage dans les troupes coloniales, tant du côté allié que du côté allemand. En 1916 et 1917, LE DENTU, à Madagascar, fait plus de 1200 injections intra-veineuses de quinine sans accident. CARNOT et KERDREL, en 1916, donnent la formule d'une solution de chlorhydrate de quinine et d'uréthane, mélangée à du sérum physiologique pour injections intra-veineuses.

Depuis lors, on a beaucoup discuté sur la valeur et les indications de ce procédé. Il existe parmi les médecins coloniaux une certaine unanimité en faveur de cette méthode pour le traitement des formes pernicieuses. Dans ces cas, il s'agit d'une évolution si rapide et si grave de la maladie, que les moyens auxquels on fait appel doivent

agir sans retard et avec la plus grande vigueur. Les risques propres à l'injection sont alors incomparablement moins grands que ceux de l'affection elle-même.

L'introduction de la quinine par injection intra-veineuse, au cours des poussées banales d'un paludisme, même très tenace, n'a que peu d'adeptes. Les griefs que l'on avance sont d'abord d'ordre technique : chez certains individus, les veines sont difficiles à atteindre ; le liquide injecté peut se répandre en dehors du vaisseau et provoquer des lésions inflammatoires ou nécrotiques dans les tissus péri-veineux ; on a aussi observé la production d'une sclérose vasculaire douloureuse. On a parlé de risque de septicémie. En fait, le danger le plus grave est celui du choc qui va de la syncope à l'arrêt du cœur.

Pour la quinine, comme pour la plupart des autres remèdes, il est superflu de répéter qu'en thérapeutique intra-veineuse, les doses doivent être strictement établies ; tout excès suscite des réactions souvent violentes. A cet égard se pose la question de l'équivalence des doses de médicaments introduits dans l'organisme par des voies différentes. On sait que l'absorption de la quinine par le tube digestif est fonction des qualités du produit comme aussi de l'état du tractus gastro-intestinal. Certains comprimés résistent à l'action des sucs digestifs ; puis même s'ils sont dissous, un milieu trop alcalin gêne leur bonne assimilation. D'autre part, il est certain qu'il se produit toujours un assez fort déchet et qu'une partie du médicament est rejetée sans avoir été absorbée. A notre connaissance, il n'a pas été fait de travaux établissant cette équivalence. A en juger uniquement d'après les faits cliniques, nous supposons qu'une certaine quantité de quinine donnée « per os » équivaut à son tiers injecté dans les veines.

Dans les accès pernicioseux, on est allé jusqu'à 1,0 gr. par voie veineuse, mais en général on ne dépasse pas 0,5 gr., et les médecins qui ont eu à traiter de tels accès préfèrent répéter cette dose, plutôt que d'employer une quantité massive en une seule injection. Les expérimentateurs (ESCHER et VILLEQUEZ) ont observé que l'injection commence à devenir pénible au-dessus de 0,8 gr. Ils ont expliqué les sensations désagréables du malade : vertiges, nausées, angoisses, par l'action vagotonique du médicament. Le sujet peut présenter de la congestion de la face, accuser un goût âcre dans la bouche, avoir une impression de chaleur thoracique et au niveau du périnée. Le pouls s'accélère d'une manière passagère.

La mesure de la pression artérielle pendant et après l'injection a montré que la maxima descendait souvent de 1 cm. immédiatement à la fin, pour remonter aussitôt après (MARCOU-MUTZENER). Chez quelques malades, on note une baisse plus forte, et chez ceux

qui sont particulièrement sensibles, on a vu la pression faire une chute dangereuse de 3 cm. Cet auteur décrit l'accident grave apparaissant au cours de cette injection comme une sorte de crise nitritoïde, annoncée par de la congestion oculaire et un brusque malaise. Il arrive aussi que le malade pâlisse, se trouve très mal, présente de la dilatation pupillaire, ce qui est une indication formelle d'interrompre sur-le-champ l'injection.

L'action rapide de la quinine intra-veineuse est telle qu'en face d'une pyrexie dont le diagnostic n'est pas clair, dans une région ou règne du paludisme, il est légitime d'utiliser ce traitement qui peut préciser « ex juvantibus » la nature de l'infection.

En comparant le paludisme avec la syphilis, on a affirmé qu'il était aussi important pour le premier que pour la seconde d'employer ce procédé en vue du traitement abortif.

Les schémas de traitement varient suivant les auteurs. Tantôt, dans le but d'obtenir une forte imprégnation de l'organisme, on associe aux injections de la quinine per os à raison de 0,6 à 1,0 gr., tantôt on se borne aux injections que l'on répète plusieurs fois par jour. Ce traitement d'attaque se fait pendant 6 à 7 jours. Quelques spécialistes limitent là l'emploi de l'intra-veineuse et continuent la médication en utilisant des produits différents ; d'autres auteurs préconisent la continuation de ces injections pendant des semaines ou des mois, suivant l'intensité de l'infection et, particulièrement, l'espèce de parasite. Rappelons encore ce fait important que des paludologues ont obtenu une diminution des rechutes grâce au traitement intra-veineux.

#### *L'association quinine-calcium et la Calgluquine en injection intra-veineuse.*

On connaît le rôle protecteur du calcium dans les injections mixtes. Il a des propriétés anti-allergiques qui permettent une meilleure tolérance des remèdes qu'il accompagne ; il en renforce l'action et en inhibe les effets secondaires sans intérêt thérapeutique (GEHLEN et SCHALCH). Dans les pyrexies, il agit comme anti-exsudatif et anti-inflammatoire. Enfin il relève le tonus circulatoire et agit sur le système nerveux en y exerçant un effet sédatif.

Couramment utilisé dans les traitements par les arsénobenzènes et les sels d'or, il a déjà fait l'objet d'expériences en association avec la quinine. On a pu vérifier cette action protectrice en malaria-thérapie dans diverses circonstances : on a cité des cas d'urticaire quininique guéris grâce à une médication calcique ; on a observé des malades qui, soumis à la quinine seule, en ressentaient gravement les effets secondaires : angoisses, palpitations, et qui, lorsqu'on ajouta du calcium, en furent débarrassés.

On a signalé un autre effet du calcium donné seul en injection : chez des paludéens, on a vu réapparaître la fièvre et on a retrouvé des parasites à l'examen du sang. Ce remède s'est donc comporté comme un agent de réactivation. Par analogie avec la méthode d'ASCOLI, qui utilise l'adrénaline en combinaison avec la thérapeutique antimalarienne spécifique, VIDELA dit avoir obtenu par l'association calcium et médicament antipaludéen des résultats meilleurs qu'avec les cures simples.

Après une pratique coloniale assez prolongée, au cours de laquelle nous avons abondamment usé des injections de quinine simple intra-veineuses sans aucun accident, dans les cas de malaria à *Pl. falciparum*, il nous a paru intéressant d'appliquer cette méthode au traitement de la fièvre tierce à *Pl. vivax*. Dès le début de nos essais, les injections furent faites avec une solution de chlorhydrate de quinine mélangée à du Calcium-Sandoz. Ces deux produits aspirés dans la même seringue donnent une solution parfaitement homogène et limpide.

Sandoz à Bâle, au courant de ces essais, a bien voulu mettre alors à la disposition du service clinique de l'Institut tropical une certaine quantité de Calgluquine pour le traitement des malariens.

Cette préparation qui a déjà été utilisée contre le paludisme à l'étranger, a donné des résultats encourageants. La Calgluquine contient dans 10 cc. de solution, du gluconate de quinine à la dose de 60 cg. dont la teneur est de 0,37, en quinine-base anhydre. Si l'on se souvient que les différents sels de quinine n'ont pas une teneur uniforme en quinine-base, et que le chlorhydrate neutre, par exemple, en contient 73,30 et le basique 81,71, il est facile de calculer que le gluconate correspond à peu près à la moitié d'un de ces sels. Or, comme de nombreuses expériences ont montré que la dose optimum par voie veineuse était de 0,5 de chlorhydrate, nous en avons l'équivalent avec 10 cc. de Calgluquine.

La technique de l'injection doit être soigneusement fixée. Il n'est pas nécessaire que le malade soit à jeun ; il suffit que l'on évite la période de digestion ; s'il a pris son petit déjeuner vers 7 heures du matin, on peut très bien faire l'injection entre 10 et 11 heures. Il faut avoir la précaution de s'assurer que le patient soit reposé, d'exiger qu'il soit confortablement couché dans son lit ; on lui recommande d'être tout à fait tranquille et de respirer assez profondément. On doit pousser la solution dans la veine avec une grande lenteur ; il est bon d'avoir une montre sous les yeux pour être certain que l'injection se répartit sur un laps de temps allant de 8 à 12 minutes, pour une quantité de 10 cc. Un procédé qui semble avoir une certaine valeur est celui qui consiste à mélanger le sang dans la seringue avec le médicament. On a beaucoup écrit

sur ce brassage de la solution injectée avec le sang veineux. Il est incontestable qu'avec cette méthode la paroi vasculaire est moins irritée. On a aussi parlé d'autohémothérapie, c'est possible ; il semble qu'il y ait un certain avantage à procéder ainsi. Cette manœuvre oblige en tous cas à prolonger l'opération.

Pendant toute la durée de l'injection, il importe de bien surveiller le malade, de tâter son pouls de temps en temps et d'interrompre l'intervention à l'apparition du moindre trouble. Une fois l'injection terminée, le malade restera encore au lit pendant 15 à 20 minutes.

Nos expériences ont porté sur 38 patients, qui ont reçu en tout près de 500 injections de Calgluquine. Les résultats que nous rapportons ici, ne le sont qu'à titre d'étude préliminaire.

Les schémas de traitement ont varié. Au début, nous avons toujours associé la Calgluquine aux comprimés de chlorhydrate de quinine, de façon à avoir une dose totale de 2 grammes par jour. Cette première cure durait une semaine après quoi nous donnions de la plasmoquine accompagnée elle aussi de quinine ; puis venait une série d'atébrine d'une semaine, suivie d'une nouvelle cure de plasmoquine, pour terminer par une seconde administration d'atébrine.

Quand la plasmoquine devint introuvable, nos traitements consistèrent alors en Calgluquine, quinine et atébrine. En dernier lieu, nous avons soumis quelques malades à la Calgluquine seule.

Nous n'avons jamais eu le moindre accident au cours de ces injections qui furent données aussi bien en période afébrile que pendant les poussées de fièvre. Tous nos patients ont très bien supporté ce remède. Un seul s'est plaint de ressentir une fois, pendant l'injection, un léger malaise qu'il n'a d'ailleurs pas su définir et qui fut passager. Plusieurs de ces paludéens, après avoir eu toute la série de nos différentes cures, ont marqué spontanément leur préférence pour la Calgluquine. Ils avaient eux-mêmes remarqué un effet rapide et tonique de ces injections.

Chez les sujets traités, nous avons naturellement noté les variations de poids et du taux d'hémoglobine ; nous avons contrôlé l'effet de la cure en interrogeant le malade sur ses troubles subjectifs : douleurs, fatigabilité, inappétence, etc. Nous avons recherché chez quelques-uns comment se faisait l'élimination de la quinine par les urines. Enfin pour tenter de juger plus exactement la répercussion du remède dans l'organisme, nous avons à plusieurs reprises mesuré le pouls et la pression artérielle avant, pendant et après l'injection. Nous reproduisons ci-après quelques histoires de malades avec la courbe de température et les différents examens que nous avons pu pratiquer.

Obs. 1. Maid., Pan..., 1911.

Interné yougoslave. Dans un camp de prisonniers en Sardaigne, malgré un traitement prophylactique régulier à l'atébriane, il contracte la malaria pendant l'hiver 1942. Les accès violents se succèdent tous les 2 à 3 mois. Il est traité à la quinine en comprimés et en injections. En septembre 1943, il entre en Suisse. Son état général est mauvais, il est très affaibli, et les poussées de paludisme ne tardent pas à réapparaître.

En avril 1945, il est évacué sur la clinique de l'Institut tropical. A l'entrée, on note un teint gris, de la dépression nerveuse, une rate qui dépasse le rebord costal, des troubles de l'équilibre qu'un neurologue attribue à une lésion du nerf vestibulaire, d'origine probablement paludéenne. Le taux d'hémoglobine est de 85 % et la vitesse de sédimentation de 20/60.

7 jours après son arrivée, on trouve des parasites de tierce bénigne dans le sang, et une semaine plus tard, il fait une série d'accès avec frissons, se produisant tous les deux jours. On institue alors un traitement à la Calgluquine, sans adjonction d'autre médicament. Les parasites disparaissent du sang circulant 2 jours après le début de la cure, la fièvre tombe, l'état général s'améliore. Au bout de 4 jours, on renforce l'action de la Calgluquine en donnant « per os » 4 comprimés de chlorhydrate de quinine à 0,25, pendant une période de 10 jours, coupée d'un repos de 3 jours. On continue ensuite la Calgluquine seule, en séries de 5 piqûres séparées par des pauses de 3 à 4 jours. En 8 semaines, on atteint un total de 35 injections qu'il supporte tout à fait bien, malgré une grande nervosité et une certaine pusillanimité.

Le poids de 66,3 kg. à l'arrivée monte à 68,1 kg. L'hémoglobine atteint le taux de 103 % et la sédimentation est alors de 3/5. L'état général est très bon.

a) 14. 5. 1945 (petit déjeuner à 07.00).

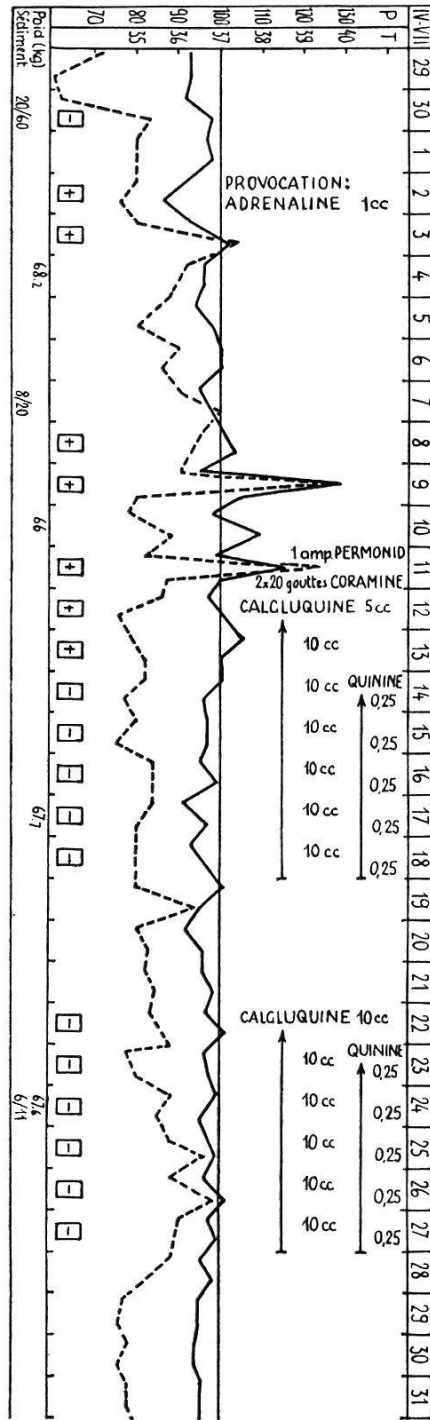
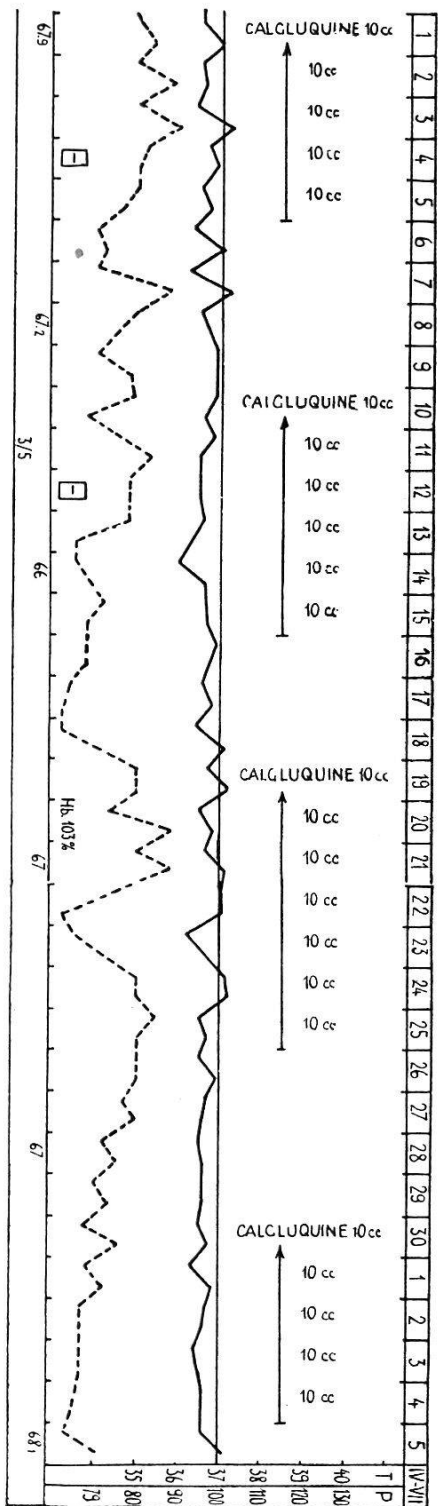
Heure	Quantité de Calgl.	Pouls	Tens. art.	Sensations subject.
09.40	Avant l'inject.	65	115/65	
Injection i.v. de 09.43 à 09.53				
09.45	2 cc.	64	120/65	Le malade, bien que très nerveux, n'accuse aucune sensation
09.47	3 cc.	65	115/65	
09.50	6 cc.	64	115/65	
09.52	8 cc.	66	115/60	
09.54	Après l'inject.	68	110/65	
10.35		64	120/70	

b) 12. 6. 1945 (à jeun).

Heure	Quantité de Calgl.	Pouls	Tens. art.	Sensations subject.
08.20	Avant l'inject.	60	112/65	
Injection i.v. de 08.23 à 08.37				
08.25	2 cc.	64	110/65	Sensation de chaleur dans la gorge
08.30	4 cc.	64	112/70	
08.33	6 cc.	66	115/70	
08.36	9 cc.	64	116/72	
08.40	Après l'inject.	64	115/75	Aucune sensation
08.50		66	110/80	» »
09.10		66	112/70	» »



Obs. 1. Maid.. Pan...



*Obs. 2. Kras... Mil..., 1912.*

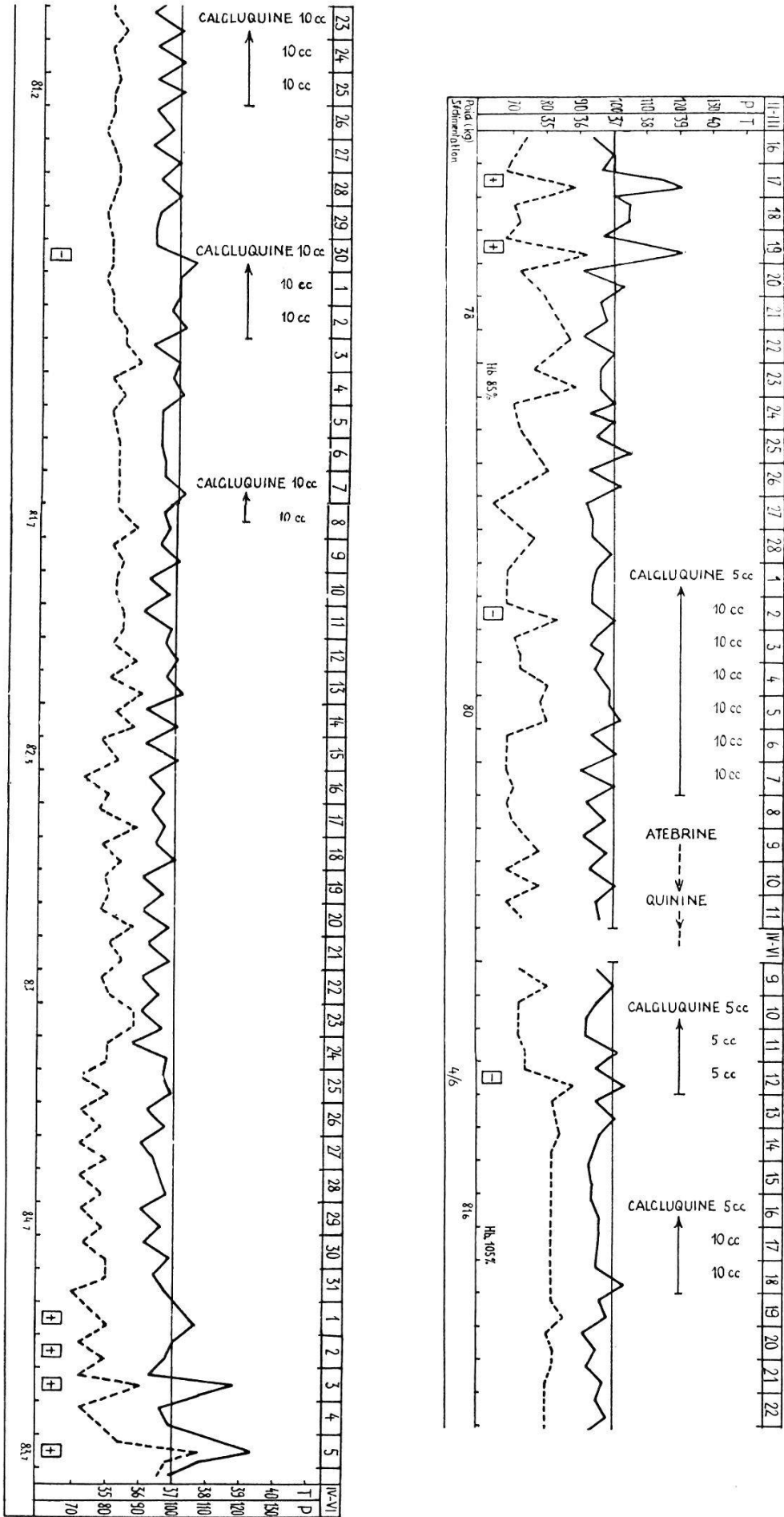
Interné yougoslave. Prisonnier en Sardaigne, il y contracte le paludisme, en dépit d'une prophylaxie à l'atébriane qu'il dit régulière. Les accès très rapprochés, tous les 3 jours au début, s'espacent pour réapparaître toutes les 3 semaines. Il est soigné par de la quinine en comprimés, en injections et avec de l'atébriane. Il se réfugie en Suisse le 1<sup>er</sup> octobre 1943. Un mois plus tard, il subit un nouvel accès. On l'envoie alors à l'hôpital d'Yverdon où on le traite de nouveau à la quinine et à l'atébriane. Il va bien pendant 1 mois, puis est repris par la fièvre qui survient à intervalles de 2 ou 3 semaines. Il prend assez régulièrement des médicaments distribués par le médecin du camp.

Le 26. 9. 1944, il est évacué sur la clinique tropicale de Bâle. A son entrée, on constate un état général précaire, un teint grisâtre. La rate dépasse de plus de 1 doigt le rebord costal, le foie est un peu agrandi. Le taux d'hémoglobine est de 88 % et la vitesse de sédimentation de 4/17. On trouve d'emblée des parasites de tierce bénigne dans le sang. Comme il n'a pas d'accès de fièvre, on le garde en observation. Les parasites disparaissent, et on soumet le malade à diverses épreuves de provocation. L'état général s'améliore, le poids passe de 77,1 kg. à 78 kg. Après une poussée fébrile sans grand tapage, on commence alors un traitement aux comprimés de quinine, qui dure un mois. Une provocation au Sympatol fait réapparaître les parasites dans le sang. La sédimentation est alors de 10/28. Le malade fait peu après un accès de fièvre tierce, l'hémoglobine baisse à 85 %. On institue à ce moment un traitement à la Calgluquine, suivi d'atébriane et de comprimés de quinine. Comme la quinine par voie orale provoque des troubles gastriques, on établit une nouvelle cure de Calgluquine à raison de 3 injections de 10 cc. par semaine. A ce moment, la sédimentation est revenue à 4/6 et l'hémoglobine à 105 %. Au bout de 6 semaines, on interrompt les injections. Le patient affirme se trouver tout à fait bien, ne plus avoir de douleurs dans les membres, son poids monte graduellement à 84,7 kg., sans recevoir aucune médication pendant 3 semaines et demie. Devant ce tableau clinique favorable, on espère que la guérison peut être enfin assurée. Malheureusement d'une façon soudaine, il accuse de nouveau un sentiment de malaise, et brusquement la fièvre se déclare. Les frottis de sang montrent de nouveau des parasites. On peut se demander si cette rechute serait survenue si l'on avait continué les injections de Calgluquine. Il s'agit, en l'occurrence, d'un cas tenace. L'inefficacité des diverses thérapeutiques peut surprendre celui qui n'a pas eu à soigner de pareilles fièvres.

Chez lui aussi, le pouls et la pression sanguine, pris lors des injections, ont donné les résultats suivants :

c) Calgl. 10 cc. i.v. (petit déjeuner. 7.30).

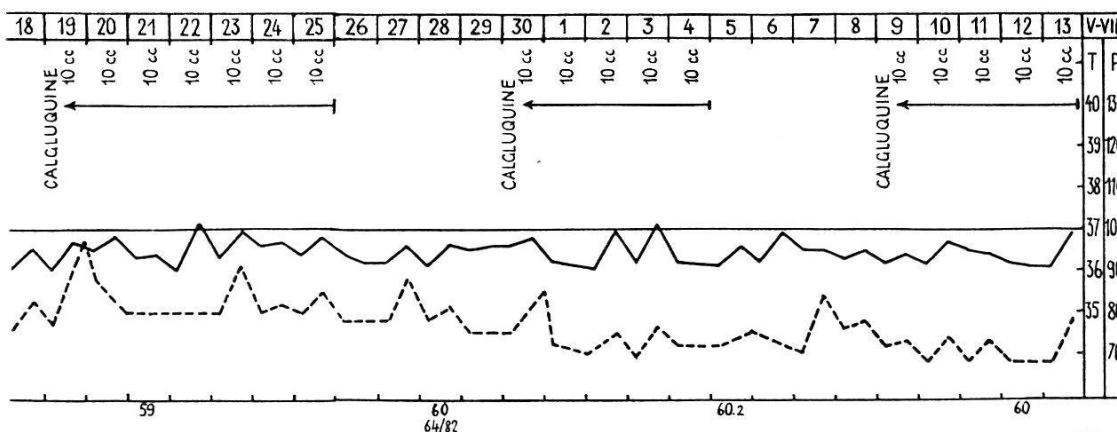
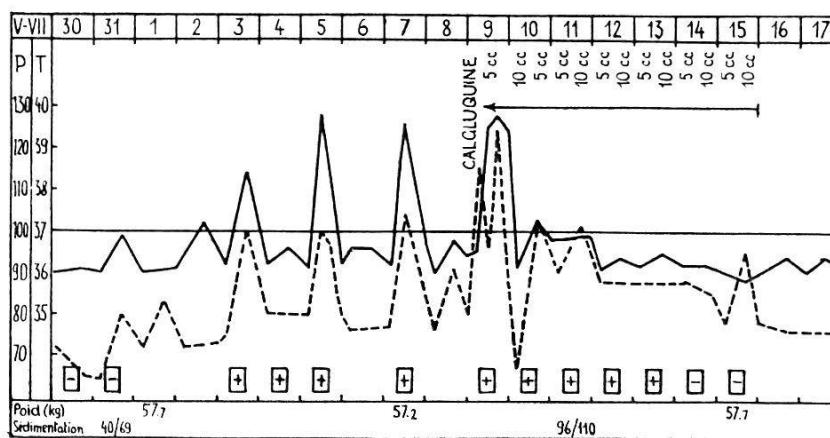
Heure	Quantité de Calgl.	Pouls	Tens. art.	Sensations subject.
10.00	Avant l'inject.	80	110/60	
Injection de 10.06 à 10.14				
10.08	2 cc.	78	110/60	
10.12	6 cc.	80	105/60	Léger vertige, chaleur
10.14	9 cc.	82	105/65	dans la bouche
10.16	Après l'inject.	81	105/55	
10.22		78	115/60	N'a plus de vertige, ne
10.30		72	112/70	sent plus rien



Obs. 2. Kras... Mil...

d) 8. 5. 1945 id.

Heure	Quantité de Calgl.	Pouls	Tens. art.	Sensations subject.
10.42	Avant l'inject.	74	110/60	
Injection i.v. de 10 cc. de Calgluquine de 10.44 à 10.53				
10.45	2 cc.	80	105/55	Après 3 cc. sensation de chaleur sous la langue
10.50	6,5 cc.	80	105/60	
10.53	10 cc.	80	110/65	Sensation amère dans la gorge
10.56	Après l'inject.	80	105/65	Aucune sens. désagréable, se trouve bien
11.05		80	100/60	



Obs. 3. Gr... P...

Obs. 3. Gr... P..., 1906.

Interné militaire allemand. Atteint de malaria en Albanie en octobre 1943, bien qu'il ait pris méthodiquement de l'atébrine à titre prophylactique ; il subit encore un traitement énergique avec de l'atébrine, et pendant une année il se sent bien. Se trouvant toujours dans les Balkans, il a, en décembre 1944, une nouvelle attaque de fièvre, sans qu'il soit possible de dire s'il s'agit d'une nouvelle infection ou d'un réveil de l'ancienne. Les accès se succèdent à des intervalles variables. En avril 1945, il entre en Suisse où on le dirige sur le Dépôt de malades d'Oltén. Dès son arrivée, il y fait de la fièvre à type quotidien. Un traitement à la quinine en comprimés (dose de 1,0 probablement par jour) ramène la température à la normale. Cette accalmie n'est que temporaire et

bien qu'il reçoive tous les jours de la quinine, la fièvre réapparaît en dessinant une courbe très irrégulière.

Transféré dans notre service le 25. 5. 1945, il a un teint terreux, est amaigri, manque d'appétit, et au bout d'une semaine fait un accès.

L'hémoglobine est à 90 %, la vitesse de sédimentation à 40/69. Les poussées de fièvre se succèdent à 48 heures d'intervalle. Dans le sang, on trouve du Pl. vivax. Les parasites sont très nombreux, et dans certaines hématies, on compte jusqu'à 6 anneaux.

Le traitement à la Calgluquine débute par une injection de 5 cc. et se continue au moyen de deux injections par jour, une le matin de 10 cc. et une le soir de 5 cc. Le malade supporte très bien ces doses. Au bout d'une semaine, on fait une pause de trois jours pour reprendre la cure en n'administrant que 10 cc. quotidiennement, en série de 7, puis de 5 injections.

Les parasites, plus tenaces qu'à l'ordinaire, résistent jusqu'au cinquième jour.

5 semaines après le début du traitement, le poids est remonté de 57,2 à 60 kg. Gr. se sent très bien, a bon appétit.

Il était indiqué, dans ce cas, d'intervenir énergiquement, ce qui ne pouvait se faire que par voie parentérale. Le traitement qui aurait dû être poursuivi dans les mêmes conditions a été interrompu pour des circonstances fortuites. Un examen du pouls et de la pression artérielle au cours d'une injection, est schématisé ci-dessous :

e) Gr..., P..., 12. 6. 1945. 10 cc. de Calgl. i.v. (à jeun).

Heure	Quantité de Calgl.	Pouls	Press. art.	Sensations subject.
08.52	Avant l'inject.	70	105/75	
Injection de 08.55 à 09.06				
08.57	2 cc.	68	100/70	
09 00	4 cc.	70	100/70	
09.03	6 cc.	70	98/70	
09.05	8 cc.	69	98/78	Légers vertiges qui durent 2 à 3 minutes
09.08	Après l'inject.	64	100/70	Se sent bien
09.15		60	102/78	

Les tableaux suivants appartiennent à des malades atteints de malaria tierce bénigne, soumis à des traitements mixtes.

f) Jur..., 25. 5. 1945. 10 cc. de Calgl. (petit déjeuner à 7.00).

Heure	Quantité de Calgl.	Pouls	Press. art.	Sensations subject.
08.37	Avant l'inject.	80	112/55	
Injection de 08.40 à 08.48				
08.42	2 cc.	80	108/50	
08.44	4 cc.	88	110/65	Chaleur à l'épigastre!
08.46	8 cc.	80	108/60	
08.48	10 cc.	88	105/60	
08.50	Après l'inject.	88	106/65	
08.58		88	115/65	Bourdonnements d'oreilles
09.10		84	110/65	Se sent bien

g) Ne..., 8. 5. 1945. 10 cc. de Calgl. (petit déjeuner à 7.00).

Heure	Quantité de Calgl.	Pouls	Press. art.	Sensations subject.
10.25	Avant l'inject.	84	115/70	
Injection de 10.26 à 10.34				
10.28	2 cc.	75	105/70	Sens. de chaleur dans le corps, léger vertige
10.33	5 cc.	80	110/50	
10.35	Après l'inject.	80	110/70	Bourdonnements d'oreilles
10.37				
10.38		78	115/80	
10.40		84	111/70	
11.00		78	115/80	

Les deux derniers tableaux concernent un jeune paludéen infecté à la fois de *Pl. vivax* et *falciparum*. Le traitement à la Calgluquine a été effectué lors d'une poussée discrète de la forme tropica. Ce malade, bien que diabétique, a très bien supporté ces injections.

h) Gr... A..., 24. 8. 1945. 10 cc. de Calgl. (souper à 18.30).

Heure	Quantité de Calgl.	Pouls	Press. art.	Sensations subject.
20.50	Avant l'inject.	84	100/50	
Injection de 20.54 à 21.10				
20.56	2 cc.	84	105/60	Sensation de chaleur dans la gorge Bourdonnements dans or. gauche, léger vertige Se sent bien, léger bourdonnement d'oreilles Idem
21.00	4 cc.	82	102/62	
21.04	6 cc.	80	100/60	
21.07	8 cc.	78	102/65	
21.10	10 cc.	80	100/65	
21.15	Après inject.	78	105/70	
21.37		78	105/68	

i) Gr... A..., 26. 8. 1945. 10 cc. de Calgl. (petit déjeuner à 7.30).

Heure	Quantité de Calgl.	Pouls	Press. art.	Sensation subject.
10.55	Avant l'inject.	75	106/55	
Injection de 10.59 à 11.13				
11.02	2 cc.	72	115/65	Sensat. de chaleur dans la bouche et les jambes Léger bourdonnem. d'or. Léger vertige
11.05	4 cc.	72	112/66	
11.08	6 cc.	72	112/70	
11.11	8 cc.	73	108/68	
11.13	10 cc.	70	108/66	
11.18	Après l'inject.	72	112/68	Se sent bien, léger bourdonnement d'or.
11.30		70	106/68	
12.10		76	110/65	

Les observations que nous avons résumées montrent, en premier lieu, que la Calgluquine, à elle seule, arrête l'évolution d'un accès de Malaria tierce et fait tomber la fièvre. Après 2 à 3 injections, la température est normale. Les parasites disparaissent du sang circulant le 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> jour, exceptionnellement dans un cas très infecté le 5<sup>e</sup> jour. Dès que le malade n'a plus de fièvre, il reprend de l'appétit et l'état général s'améliore vite : le poids remonte et l'hémoglobine reprend un taux normal. La vitesse de sédimentation s'abaisse en général au même rythme. Dans l'observation 3, cependant, elle est restée assez élevée.

Le pouls et la pression artérielle varient peu. On remarque souvent une légère baisse de la tension pendant l'injection, mais elle revient très rapidement à son niveau antérieur. Dans la majorité des cas, le pouls garde une constance remarquable. Les sensations subjectives, discrètes, n'impressionnent pas beaucoup le patient. Elles ne peuvent être désagréables que si le liquide injecté arrive par à-coup dans le sang. Il est donc nécessaire, non seulement de consacrer le temps voulu à l'intervention, mais encore de ne pousser le piston de la seringue qu'avec une grande douceur et une régularité soutenue.

On ne peut se flatter de guérir le paludisme en quelques semaines de traitement. Les formes tierce et quarte font des rechutes dans une assez forte proportion, en dépit de tous les remèdes. Il est donc légitime de discuter la valeur d'un traitement très prolongé. Les malades ont souvent entre les rechutes une santé qui leur permet une activité normale. Les douleurs qu'ils ressentent, la lassitude, ne sont pas à proprement parler un état maladif auquel le travail soit préjudiciable.

Si la rechute se produit à 3 ou 4 mois d'intervalle, il semble inutile de faire prendre quotidiennement au paludéen de la quinine ou de l'atébrine, bien que les partisans des cures prolongées soient en droit de prétendre qu'un malarien privé de médicaments est exposé à des rechutes plus fréquentes. Notre expérience nous a montré qu'il est plus utile d'intervenir avec énergie au moment des accès et de faire une thérapie spécifique ininterrompue pendant 5 à 6 semaines. Ensuite, pour aider l'organisme à renforcer sa propre défense, il est indiqué de donner des toniques, tel que le fer et l'arsenic, en se guidant sur l'état clinique, l'examen du sang, l'appétit, la sédimentation et, éventuellement, sur la réaction d'HENRY.

En schématisant, on pourrait donc conseiller une cure d'attaque comprenant une période de 5 à 6 semaines dans laquelle on ferait tout d'abord pendant 7 jours de la Calgluquine i.v. à raison de 10 ou 15 cc. par jour, suivant l'intensité de l'infection. Après un repos de 2 ou 3 jours, on reprend la même thérapie à la dose de 10 cc.

Puis, suivant les préférences du médecin ou celles du malade, qui peut être fatigué des injections, on peut, soit recourir à la chimiothérapie en donnant de l'atébriane ou de la Plasmoquine, soit s'en tenir à la Calgluquine, à raison de 3 à 4 injections par semaine, pendant un mois.

Si les accès précédents ont été très rapprochés et violents, ou qu'il s'agisse d'un début d'infection, il est opportun de maintenir l'organisme malade sous l'influence du médicament pendant une assez longue période. Cette méthode que nous avons pratiquée chez quelques malades a été très bien supportée ; une expérience plus étendue nous en dira la valeur.

Les patients qui ont reçu une injection matin et soir ne se sont jamais plaints, et n'ont manifesté aucun trouble. Ils ne gardaient le lit qu'au moment des injections, pour se lever ensuite.

On sait que la quinine introduite par voie intra-veineuse s'élimine rapidement. Les recherches que nous avons faites dans les urines, au moyen du réactif de TANRET, nous l'ont confirmé. Nous rapportons ci-après quelques-uns des résultats. Cette réaction assez sommaire n'est pas un critère absolu. Il est possible que la quinine se fixe dans les tissus pour ne les quitter que lentement sans qu'il soit possible de la déceler avec cette réaction.

Lorsqu'il est indiqué de renforcer la thérapeutique parentérale pour obtenir une imprégnation continue de l'organisme par la quinine, si l'on ne peut faire une seconde injection le soir, il est utile de faire prendre quelques comprimés per os.

Il existe naturellement des variations individuelles dans cette élimination de la quinine par les voies urinaires.

## Gai., Rad..

	09.00	12.00	15.00	18.00	21.00		07.00
2. 6.	Inj. i.v. 10 cc. Cgl.	Quinine dans l'urine +	Quinine +	Quinine +	Quinine +	3. 6.	Quinine —

## Stoi... Mila...

	11.30	13.00	14.30	16.45	20.30		07.15
7. 6.	Inj. i.v. 10 cc. Cgl.	Quinine dans l'urine +	Quinine traces	Quinine +	Quinine +	8. 6.	Quinine +

## (Obs. 1) Mai., Pant..

	10.40	13.10	15.20	19 00		04.00
1. 6.	Inj. i.v. 10 cc. Cgl.	Quinine dans l'urine +	Quinine +	Quinine —	2. 6.	Quinine —



(Obs. 3) Gr... Pa...

	08.30	11.00	12.45	17.50		08.00
12. 6.	Inj. i.v. 10 cc. Cgl.	Quinine dans l'urine +	Quinine +	Quinine +	13. 6.	Quinine —

Bien qu'on admette actuellement que les formes sexuées de *Pl. falciparum* résistent à l'action de la quinine, certains malariologues affirment que par un traitement assez prolongé et intense, elle arrive à en avoir raison. N'ayant encore eu dans ce service qu'un seul cas atteint de cette forme, notre expérience ne nous permet pas d'émettre une opinion. Il nous semble du moins légitime d'essayer aussi chez ces malades la Calgluquine intra-veineuse.

Lorsqu'on veut apprécier les effets d'un traitement tel que celui que nous avons essayé, il est indiqué de discuter la notion de guérison du paludisme. Guérison veut dire fin de la maladie, victoire définitive de l'organisme sur l'agent infectieux. Quand il s'agit de paludisme, il est toujours hasardeux de décréter guéri un malade, lorsqu'on ne l'a suivi que quelques semaines ou quelques mois. Et plus spécialement encore si l'on a affaire à la forme tierce ou quarte, on ne doit formuler une telle affirmation qu'avec une grande réserve. Tous les médecins coloniaux ont vu, et ce sont loin d'être des exceptions, des paludéens déclarés guéris, ayant quitté depuis longtemps les régions infectées, faire une ou plusieurs rechutes. On ne peut trancher la question de la guérison en se basant uniquement sur la disparition des parasites dans le sang circulant. L'épreuve du temps est indispensable. Comme la plupart des médicaments spécifiques font disparaître les plasmodium en 2 ou 3 jours, ce test n'a qu'une valeur très relative. Les facteurs de poids, de taux d'hémoglobine, d'intervalle entre les rechutes, de volume de la rate, accessoirement de troubles subjectifs : lassitude, douleurs rhumatoïdes, ont une plus grande signification.

Les chiffres que nous rapportons ici concernant les résultats du traitement ne présentent qu'une valeur relative. En effet, ces malades, étrangers pour la plupart, ont été perdus de vue après leur sortie de l'hôpital.

En outre, à la suite de la série d'injections de Calgluquine, ils ont reçu d'autres médicaments (spécifiques et autres). C'est pourquoi le chiffre total des guérisons ne concerne que des paludéens chez lesquels la Calgluquine a été administrée presque exclusivement. Sur les 38 cas faisant l'objet de cette étude, 3 peuvent être déclarés guéris en se basant sur les critères énumérés plus haut ; 34 ont été nettement améliorés ; un seul cas ne semble pas avoir été influencé.

### Conclusions :

La quinine reste un des remèdes indispensables dans la lutte contre le paludisme. Le malade loin de toute aide médicale doit souvent se soigner lui-même en recourant à la voie orale. Dans de nombreux cas, cependant, un traitement médical et hospitalier s'impose. L'ingestion de médicaments dans les cas récents et aigus, comme dans les cas chroniques est souvent à éviter ou impossible. Comme traitement parentéral, on a le choix entre l'injection intramusculaire et l'intra-veineuse. L'intra-musculaire de solutions habituelles de quinine expose à des complications désagréables.

On ne peut garantir l'innocuité de l'injection intra-veineuse de quinine seule. La Calgluquine, grâce à la présence de calcium, tout en ayant une action spécifique équivalente, est beaucoup mieux supportée et, selon notre expérience, n'a jamais causé de troubles. Elle agit rapidement sur l'infection malarienne et provoque une amélioration considérable de l'état général. Elle peut se donner pendant de longues périodes sans inconvénient. Des doses de 15 cc. en 24 heures ont été très bien supportées. Ni le pouls ni la pression sanguine n'ont été influencés de façon fâcheuse par l'injection.

### Bibliographie.

- Andreeff, A. Iv.* : Le traitement du paludisme par le Quinine-Calcium. *Lekar-sky Pregled* 5, 158 (1943, N° 6).
- Bispham, W. N.* : Malaria in Southern states. *South. med. J.* 32, 848 (1939).  
— Malarial immunity. *South med. J.* 36, 636 (1943).  
— Toxic reactions following use of atebriane in malaria. *Am. J. Trop. Med.* 21, 455 (1941).
- Carmelo, R. B.* : La Calgluquine « Sandoz » dans le traitement du paludisme. *Ref. : Medicina (México)* N° 465, 1944.
- Escher, méd. Col., et Villequez, méd. Cap.* : Paludisme et injections intra-veineuses de quinine. *Presse médicale*, 28 mars 1931, N° 25.
- Gehlen et Schalch, W. R.* : Les injections mixtes avec le Calcium-Sandoz. *Praxis* (1937, N° 20).
- Joyeux, Ch., et A. Sicé* : Précis de médecine coloniale. Masson et Cie., Paris, 2<sup>e</sup> édition, 1937.
- Le Dantec* : Précis de Pathologie exotique. (Coll. Testut.) G. Doin et Cie., Paris 1929.
- Marcou-Mutzener* : Le paludisme. Pour et contre les piqûres intra-veineuses. *Le Monde médical*, 15 mai 1930.
- Nocht, B., et Mayer, M.* : Malaria, a Handbook of Treatment, Parasitology and Prevention. *Bâle*, 1937.
- Schapschal* : Du traitement endoveineux par la quinine associée au calcium comme protecteur. *Med. Pregled*, 2, 293 (1942, N° 5).

### *Zusammenfassung.*

Das Calgluchin, intra-venös verabreicht, besitzt eine dem Chinin ebenbürtige spezifische Wirkung, wird jedoch viel besser ertragen. Es wirkt rasch auf die Malaria-Infektionen und hat außerdem eine beträchtliche Besserung des Allgemeinzustandes zur Folge. Calgluchin kann während langer Perioden verabfolgt werden. Dosen von 15 ccm innerhalb 24 Stunden werden sehr gut ertragen. Weder der Puls noch der Blutdruck werden durch diese Injektionen ungünstig beeinflusst.

### *Summary.*

Calgluquine administered intravenously has an effect equal to quinine. Moreover, it is better tolerated. It acts promptly in malaria—resulting in considerable improvement of the general condition. Calgluquine may be administered over long periods of time. Doses up to 15 c.c. within 24 hours can be given without any unfavorable effects on the pulse rate or blood pressure.

---