

- a) juízos especiais de menores;
- b) fiscalização do trabalho infantil;
- c) dispensarios de higiene prénatal, maternidades, lactarios, crèches, ambulatorios, asilos, (nos de meninas, com pratica de puericultura) preventorios, hospedagem familiar; enfermeiras ou hospitais; privativos; visitação domiciliar, etc.
- d) escolas maternas, cinema educativo, inspeção medico-escolar; colonias de férias e outras organizações escolares, para escolas para as crianças e para seus pais;
- e) escotismo
- f) parque de diversões.

VII. Promovam-se, com regularidade, festividades significativas, como:

- a) concursos de robustez;
- b) de aleitamento materno;
- c) de casa pobre assejada;
- d) eleição do melhor coléga nas escolas;
- e) provas de boas ações;
- f) premios de próle numerosa e sadia.

VIII. Nos orçamentos estaduais e municipais deve-se reservar, obrigatoriamente, certa percentagem da receita para occorrer aos serviços de proteção e assistencia á infancia e de educação.

LE QUINACRINE DANS LA TIERCE MALIGNE¹

Par M. de Dr. J. E. MARTIAL

Médecin-Commandant Service de Santé des Troupes Coloniales Françaises

Le paludisme est l'endémie de beaucoup la plus importante de la Province de Lang-Son. Il abonde dans certaines régions, notamment à Than-Moi, à Dong-Dang, à Pho Binh-Gia, à Na-Cham. Il s'agit, dans la grande majorité des cas, de fièvre tierce à *Plasmodium falciparum*, forme qui résiste bien au traitement classique par la quinine en injections ou en ingestion.

Un gramme de quinine intramusculaire, en même temps qu'un gramme cinquante de chlorhydrate per os, le tout pendant dix jours, sont les doses que nous utilisons communément. Nous y ajoutons, tous les quatre jours, une injection de Novarsénol Billon (914): 0 gr. 15 le quatrième jour après l'entrée, 0 gr. 30 puis 0 gr. 45 les fois suivantes, sans dépasser cette dernière dose.

Au cours même du traitement d'attaque à la quinine seule, poursuivi par des ingestions quotidiennes d'un gramme de quinine, les cas de paludisme qui récidivent ne sont pas rares. La température qui

¹ Ann. Méd. & Phar. Coloniales, avril-juin 1935, p. 301.

était redevenue normale s'élève tout à coup du 20^e au 30^e jour, la rate est douloureuse, la langue saburrale.

Une médication plus active sur les formes sexuées du *Pl. falciparum* s'avèrait à Lang-Son indispensable.

La plasmochine Bayer nous a donné de bons résultats. Elle détruit les gamètes. Mais c'est un médicament difficile à manier. Aux doses classiques, des phénomènes d'intolérance s'établissent très rapidement. Nous savons que ces doses sont de 3 centigrammes par jour durant une semaine, suivie d'un repos de même durée. La malade absorbe ensuite 3 centigrammes pendant trois jours, se repose une semaine et ainsi de suite, six semaines en tout. Chez six personnes saines (4 hommes et 2 femmes), ayant fait cette cure à titre prophylactique, fin 1933 à Dong-Dang, nous avons observé une lassitude extrême dès le début du traitement. Apparaissent dans la deuxième semaine, de l'anorexie, de la pesanteur et des élancements douloureux dans l'hypochondre gauche, avec fréquemment de la diarrhée. Le tout s'accompagne d'une courbature fébrile très caractérisée et d'amaigrissement. Une de ces personnes saines, lieutenant du 3^e B.T.T., a bien voulu nous donner une autre observation. Il écrit qu'il ressentait, en plus du syndrome gastro-entérique déjà décrit, "des courbatures, des douleurs excessivement pénibles dans les bras et les jambes, mais d'une façon alternée dans les membres, le bras droit et la jambe gauche ensemble par exemple. Ces douleurs peuvent se comparer à ce que l'on ressent quand on est jeune, de 15 à 20 ans, le soir d'une journée où l'on a fourni un gros effort dans une partie de rugby ou de football."

Pour éviter ces effets d'intoxication, nous avons employé la plasmochine en deux cures de quatre jours, à 2 centigrammes par jour, séparées par un intervalle de repos de même durée. Cette méthode n'a pas empêché les troubles de faire leur apparition, notamment au cours de la reprise du traitement, le 9^e jour. Les malades se plaignent d'une anorexie complète, de gastralgie, de céphalées, quelquefois de diarrhée ou de cystite. Nous avons vu dans un cas, la température, déjà tombée à la normale, remonter à la reprise de la médication par une progression régulière d'un demi-degré par jour, jusqu'à l'arrêt du traitement à 39^e, le 3^e jour. C'est dire qu'on se sent amené à une certaine circonspection quand il s'agit d'administrer la plasmochine dans une fièvre bilieuse hémoglobulinurique au syndrome gastrique déjà impressionnant.

Le traitement combiné plasmochine-atébrine nous a donné des résultats excellents, infiniment supérieurs au traitement par la plasmochine seule: plasmochine: 2 centigrammes par jour, en deux prises, une matin et soir: atébrine: 30 centigrammes par jour, en trois prises, une matin, midi et soir: Le tout pendant quatre jours. Le malade se repose ensuite quatre jours, avant de refaire une nouvelle et dernière cure de même durée. Mais, ici encore, les effets d'intoxication de la plasmochine

chine nous ont amené à rechercher s'il y avait un inconvénient majeur à la supprimer totalement dans le traitement du paludisme.

Nous avons utilisé, au lieu de l'atébrine, un produit français: la quinacrine. La quinacrine, dichlorhydrate de la chloro 2-diéthyl-amino-pentylamino 5-méthoxy 7-acridine, ou 866 RP, est préparée par la Société parisienne d'Expansion chimique. *A priori*, ce sel d'acridine, dont la formule est très proche de celle de l'atébrine (diacylamino-acridine), n'avait pas de raison de se montrer inférieur.

Nous l'avons essayée tout d'abord dans un cas de fièvre maligne résistant à la quinine. Deux comprimés de quinacrine, un le matin et un le soir, furent administrés le 15 janvier 1934 au malade, soldat F. . . . La température qui était de 38° 8, tomba le lendemain à 36° 6. Ce résultat nous incitait à traiter à la quinacrine le 23 janvier 1934, un accès pernicieux à forme délirante. Devant la sédation extrêmement rapide du syndrome, nous n'hésitions plus à essayer aussi la quinacrine dans un cas de fièvre maligne à forme hémoglobinurique. Là encore une guérison rapide nous encourageait à poursuivre l'expérimentation du produit.

Ces trois essais avaient donné des résultats inespérés. Le 24 février, il entra un malade atteint d'accès pernicieux à forme pulmonaire. Il fut heureusement soigné à la quinacrine seule, laquelle en quatre jours amena vers la guérison. La dose employée avait été de trois comprimés par jour. Elle avait été suffisante. Le médicament fut encore continué, tout d'abord à deux comprimés quotidiens pendant trois jours, puis à un comprimé pendant quatre jours. Le malade sort le 28 mars 1934 avec le diagnostic d'accès pernicieux.

La Maison Poulenc, mettant aimablement des échantillons à notre disposition, nous permettait de continuer les essais à l'hôpital indigène. N'y furent traités à la quinacrine que les cas de tierce maligne à *Pl. falciparum*. Ces observations ont été suivies avec les moyens restreints d'une formation d'assistance indigène de Province. Nous avons déjà dit que ne furent traités à la quinacrine que les cas de paludisme où le laboratoire décelait le *Pl. falciparum*. La dose employée fut de 0 gr. 30 de quinacrine en trois prises: un comprimé à 0 gr. 10 matin, midi et soir—cure qui devait en théorie être continuée dix jours, mais qui fut souvent hachée par le manque de quinacrine à l'hôpital indigène.

Dans les 20 cas chez les Indochinois la fièvre disparut en une moyenne de deux jours: 7 fois la fièvre tomba complètement le 2^e jour; 5 fois le 3^e jour; 6 fois le 4^e jour; 2 fois le 5^e jour. Il faut mettre à part l'observation n° 13. Après deux jours de quinacrine, le médicament manqua le 29 juillet. Ce troisième jour fut marqué par une élévation de la température à 39° 5. La quinacrine fut reprise le 30. Le 31 au soir, la température était revenue à la normale.

Les schizontes et les gamètes du *falciparum* disparurent du sang

périphérique. 4 fois en 3 jours; 2 fois en 4 jours; 4 fois en 5 jours; 3 fois en 6 jours; 3 fois en 7 jours; 2 fois en 8 jours; 1 fois en 10 jours. Cette dernière observation est remarquable par la disparition progressive des formes du *falciparum*. Le 3 août 1934, les schizontes et les corps en croissant apparaissent nombreux sur la lame. Le 6 août, trois jours après un examen très minutieux n'arrivait à déceler que deux schizontes sur la lame, les gamètes avaient complètement disparu. Le 13 août, le résultat de la recherche des hématozoaires était négatif.

Dans un cas la quinacrine a été utilisée contre le paludisme chez une femme enceinte de sept mois. La malade venait de Loc-Binh (21 km. de Lang-Son). Elle se plaignait d'accès de fièvre violents et fréquents. La recherche des hématozoaires immédiatement pratiquée eut un résultat positif: schizontes et gamètes de *falciparum*. La malade fut traitée à la quinacrine: 20 centigrammes par jour, soit un comprimé le matin et soir pendant 10 jours. Aucun trouble n'a été constaté. Le 11 août, les plasmodies avaient disparu du sang périphérique. Le 19 août, la malade sortait guérie. De même, une femme de 36 ans, 7^e pare, entrée à la maternité le 9 août 1934, en état de grossesse à terme, fut traitée à la quinacrine. Le 10 août, elle avait fait un violent accès à 40° 5. Le résultat de la recherche des hématozoaires étant positif: schizontes et gamètes rares de *falciparum*, une cure de quinacrine fut commencée le 11 août. La dose quotidienne employée a été de 0 gr. 30, un comprimé matin, midi et soir. Le 18 août 1934, gamètes et schizontes n'étaient plus décelables. La parturiente, qui avait accouché normalement le 12 août, sortit guérie le 20 août 1934. L'observation n° est aussi démonstrative. C'est ici une primipare entrée le 30 novembre 1934, pour menaces d'accouchement prématuré. La grossesse est de huit mois environ. La température est à 39° 3. Une lame de sang décèle des schizontes de *falciparum*. Il est administré de la quinacrine le 1^{er} décembre 1934. Le 3, la température est à 36° 1. La malade avait accouché, le 2, d'un enfant de sexe féminin né vivant. Les suites de couches sont normales. La parturiente sort le 11 décembre.

De ces quelques observations on peut conclure que: 1 La quinacrine a une action certaine dans la tierce maligne. La fièvre tombe en trois jours en moyenne, en cinq jours au plus. La quinacrine est gamétocide: les schizontes comme les gamètes du *falciparum*, disparaissent du sang périphérique en 5 à 6 jours, 10 jours au plus; 2 La quinacrine agit de la façon la plus heureuse dans les accès pernicioeux. En trois ou quatre jours, la fièvre dégringole, l'état général s'améliore, le malade se sent renaitre; 3 La quinacrine paraît efficace dans la fièvre bilieuse hémoglobulinurique. Sous son action la fièvre tombe, la rachialgie disparaît, l'état nauséux prend fin, les urines s'éclaircissent; 4 La quinacrine est une arme sûre contre le paludisme chez la femme enceinte; 5 La quinacrine n'offre pas les inconvénients de la plasmochine. Elle est sans action marquée sur le tube digestif, ne diminue pas l'appétit et n'altère en rien l'état général.

Nous n'avons relevé aucun trouble avec les doses employées bien que très fortes: 3 grammes en dix jours dans huit cas. Le foie n'est pas atteint (une observation où le foie douloureux débordait de deux travers

de doigt), les reins ne sont pas touchés (une observation où la rachialgie disparut sous l'influence de la quinacrine). La coloration de la peau en jaune fut à peu près négligeable.

La dose à employer nous paraît être de trois comprimés par jour pendant un minimum de cinq jours. Cette dose est suffisante dans la plupart des cas. Elle permet de raccourcir de moitié les hospitalisations pour paludisme. Elles sont, avec la quinine, de dix jours au strict minimum. L'importance de cette économie est à souligner: la capacité hospitalière des paludéens est doublée, sans dépenses supplémentaires.

D'autre part, la facilité du traitement doit être retenue. Le paludisme aigu nécessite presque à coup sûr une hospitalisation: il faut un médecin pour pratiquer les piqûres de quinine. Traité à la quinacrine le patient n'est pas lassé de ces piqûres intramusculaires douloureuses et longuement répétées, il a de simples comprimés à avaler, dans un laps de temps très court. Il peut être soigné dans les postes dépourvus de médecin, ce qui évite des frais de transport et d'hospitalisation extrêmement onéreux.

Enfin, au point de vue prophylactique, la prompte efficacité du traitement est un sérieux atout pour la rapide stérilisation des foyers malariques. Les malades restent moins longtemps infestants pour le moustique.

Les dérivés d'acridine détrôneront-ils la quinine? Nous laissons aux augures autorisés le soin de poser cette question et de la discuter. Nous ne voyons dans la quinacrine qu'un produit nouveau, à étudier, afin d'en poser les indications et d'en déterminer l'exacte valeur. Nous y voyons aussi un produit français, favorable à la balance de l'économie nationale, alors que pour la quinine, nous sommes sous la tutelle de l'étranger, qui nous oppose un monopole de fait et partant nous impose des prix exorbitants.

Accidentes de la seroprofilaxia.—En una tesis presentada a la Facultad de Medicina de París se han descrito 14 accidentes mortales, consecutivos a la administración profiláctica de suero antitetánico. Las muertes ocurrieron inmediatamente, poco después, o mucho después de las inyecciones, siendo los principales síntomas de naturaleza vasomotriz, disnea, y trastornos del aparato digestivo y circulatorio. Los accidentes tuvieron lugar en individuos ya sensibilizados por una inyección anterior, o que presentaban susceptibilidad a cualquier suero, incluyendo los últimos enfermos de urticaria, jaqueca, gota o asma. Esos accidentes, sin embargo, no deben proscribir el suero como profiláctico, y si hay motivos para sospecharlos, debe desensibilizarse al sujeto primero, si bien resulta casi imposible determinar de antemano quiénes experimentarán reacciones graves. (Carta de París: *Jour. Am. Med. Assn.*, 1203, obre. 12, 1935.)