

pour seulement quelques secondes, on lave la préparation, on l'essuie, et elle est prête pour l'examen au microscope. Les parasites restent bien colorés en bleu, comme aussi les noyaux. Il y a d'autres méthodes de coloration, surtout celle de Romanowski, pour l'étude de la structure intime des parasites, mais elles seront réservées pour des recherches scientifiques et ne sont pas nécessaires pour la pratique courante.

Dans l'examen du sang on aura soin de rechercher aussi les formes leucocytaires pigmentées. La mélanémie est en effet un symptôme des plus importants, parce qu'on ne la retrouve que dans cette infection. La mélanine se produit dans les globules mêmes du sang, comme transformation de l'hémoglobine altérée et digérée par les parasites. On la trouve sous forme de granulations, de bâtonnets, de blocs noirs englobés dans les parasites ou dans les leucocytes (phagocytose), ou dans les endothéliums vasculaires (mélanose des viscères). La constatation de la mélanémie (leucocytes avec pigment) est suffisante pour faire diagnostiquer la malaria, même quand on ne réussit pas à voir des parasites. L'anémie qui résulte de l'action des parasites sur les globules rouges est en rapport avec la destruction d'une certaine quantité de globules et la diminution de l'hémoglobine qui vient d'être transformée en mélanine. D'une part il en dérive une diminution numérique des hématies qui peut descendre à la moitié, à un tiers de la normale; d'autre part il en résulte une diminution de la valeur globulaire en hémoglobine, qui n'est pas toujours parallèle à la diminution numérique des hématies. On peut trouver une légère augmentation des leucocytes, mais elle est toujours corrélative à la diminution des globules rouges. Dans la malaria, il n'y a jamais une leucocytose vraie et, lorsqu'elle existe, elle est la conséquence de quelque infection concomitante (pneumonie, scarlatine).

La malaria est une maladie très répandue, surtout dans les climats chauds et tempérés. Les conditions climatiques et telluriques qui la favorisent sont à rechercher parmi celles qui permettent la vie et le développement des moustiques; et aussi les conditions par lesquelles l'homme peut être infecté doivent être recherchées parmi celles qui facilitent les rapports entre l'homme et les moustiques malarifères. Une fois bien connu le mode d'infection, on peut apprécier à leur valeur les climats, les saisons, les heures de la journée qui sont les plus favorables, les conditions du sol palustre, l'influence de la pluie, des vents, etc., selon les conditions propres aux différentes localités. Dans deux épidémies que nous avons étudiées dans des lieux où la malaria est très grave et meurtrière, nous avons observé que les premières fièvres ont été constatées chez les enfants. Quelques-unes étaient des formes primitives, à cause de la plus grande facilité avec laquelle les moustiques arrivent à piquer les enfants; les autres étaient des récidives dues probablement à la difficulté de continuer longtemps chez les enfants un traitement spécifique et intensif.

La durée de l'incubation varie de 6 à 20 jours : pour la fièvre quarte, elle est de 11 à 15 jours (moyenne 15); pour la fièvre tierce printanière, de 6 à 12 (moyenne 10); pour les formes graves, de 2 à 5 (moyenne 5). La fièvre éclate par suite de la multiplication, de la sporulation des parasites, et

on la doit considérer comme le produit de l'action de toxines spécifiques douées de propriétés pyrétogènes, déjà entrevues par *Bacelli*, qui, plusieurs années avant la découverte du parasite, avait proclamé que la caractéristique de l'infection palustre était de posséder des propriétés pyrétogènes, et non pas phlogogènes, sans provoquer une leucocytose sur le type de la leucocytose inflammatoire : propriétés dues à des substances toxiques qui, élaborées par l'hématozoaire, se répandent dans le plasma sanguin au moment de la division. Ce sont ces substances toxiques qui altèrent les globules rouges jusqu'à la dégénération en cuivre (*globuli ottonati*), qui sont la cause aussi de certaines dégénérationes nécrotiques des reins, de l'augmentation de la toxicité urinaire au moment de l'accès fébrile, de l'altération du système nerveux, surtout ganglionnaire (*Bacelli*), etc. La durée du paroxysme fébrile est en rapport avec le temps nécessaire pour l'élimination de ces produits toxiques, et cesse lorsque tous les parasites jeunes, devenus à leur tour endoglobulaires, commencent dans le globule rouge leur cycle normal de vie. Le type fébrile est constant pour chaque espèce de parasite.

La toxicité des différentes formes est variable : elle est au plus haut degré dans les formes de malaria estivo-automnale, qui sont celles qui attaquent et détruisent le plus rapidement les hématies, et qui frappent plus profondément le système nerveux. Les fragments qui résultent de la destruction des hématies (nécrose) sont englobés eux aussi par les leucocytes, s'infiltrant dans les éléments des tissus, surtout dans les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins de la rate, du foie et de la moelle des os, et forment des accumulations en grains plus ou moins fins, de couleur ocreuse ou rouillée (hémosidérine), qui, après s'être déposés dans les organes, se transforment peu à peu en mélanine, en contribuant ainsi à la mélanémie et à la mélanose qui est propre et exclusive à l'infection palustre.

Anatomie pathologique. — Les lésions du sang que nous venons de faire connaître constituent la lésion pathologique la plus intéressante et la plus caractéristique de l'infection palustre. Il y a aussi des lésions dans les organes, plus ou moins constantes, plus ou moins exclusives à la malaria.

La *rate* est, parmi les organes, la première et la plus profondément lésée par la malaria. Dans les cas aigus, graves, elle est fortement congestionnée et augmentée de volume : sa capsule, tendue et amincie, se rompt facilement; le parenchyme varie du rouge foncé au noir ardoisé, mou et facilement réduit en bouillie; au microscope on y trouve des globules rouges contenant des parasites, des leucocytes géants chargés de pigment et de fragments d'hématies (macrophages), des formes parasitaires semi-lunaires, etc.; les follicules de Malpighi ne contiennent pas de pigment, mais des hématies parasitifères; beaucoup des cellules du stroma de la rate présentent des formes régressives d'altération, de nécrose et des formes karyokinétiques, indiquant un effort de restauration cellulaire réactive. Dans la forme chronique prédominent les tissus conjonctifs, avec des trabécules épaisses, avec dégénération fibreuse aussi des follicules et des parois vasculaires, de sorte que l'augmentation du tissu conjonctif l'emporte sur le tissu glandulaire diminué. La rate est par conséquent non seulement augmentée en volume,

mais aussi dure, avec surface de section rouge cerise, plus pâle que dans la rate normale, avec la capsule épaissie, en rapport avec les grosses trabécules conjonctivales de la pulpe. Le pigment y tend à prendre une disposition périvasculaire et périfolliculaire.

Le foie est augmenté en poids et en volume; les canaux biliaires sont remplis de bile trouble et épaisse. Dans les vaisseaux dilatés sont accumulées des hématies parasitifères, des phagocytes macrophages avec pigment et débris de la destruction globulaire; les endothéliums sont renflés et chargés de pigment noir et ocreux; les cellules hépatiques sont en partie atrophiées, avec altérations nucléaires, quelques-unes nécrosées, avec pigmentation ocreuse, ou en dégénération hyaline, d'autres en division karyokinétique (activité régénérative). Après la période aiguë, le foie est moins congestionné, mais avec les caractères de la mélanose disséminée, dans les premiers temps plus manifeste autour de la veine centrale, puis de plus en plus vers la périphérie du lobule, jusqu'à la mélanose exclusivement périlobulaire; après 3-4 mois, il n'y a plus de mélanose (*Bignami*). Reste, comme témoin de l'infection passée, la capsule plus ou moins épaisse, une hyperplasie conjonctivale périlobulaire, l'hyperplasie de quelques lobules compensatrice des autres lobules atrophiés, et une dilatation vasculaire allant jusqu'aux kystes lymphatiques et aux faux angiomes.

La moelle des os plats se présente plus ou moins foncée, selon le degré de la mélanémie. Dans les os longs, si l'infection est récente, la moelle peut se montrer normale; mais si l'infection dure depuis 2 ou 3 mois, elle est d'une couleur rouge foncée, jusqu'à la couleur ardoisée, d'aspect mou, presque coulant. On y trouve des cellules macrophages globulifères, avec pigment, des hématies parasitifères, et les parasites à toutes les phases de leur cycle; la phase semi-lunaire est dans la moelle des os plus fréquente et plus abondante que dans le sang et dans tous les autres organes. On y trouve des cellules médullaires en karyokinèse, jamais pigmentées, et d'abondantes hématies nucléées, qui jamais ne contiennent de parasites. Les parasites se trouvent dans les vaisseaux et dans les éléments de la substance médullaire. Dans la malaria chronique, la pigmentation noire des os disparaît plus rapidement que dans tous les autres organes; la moelle est plus résistante, le tissu graisseux a disparu, et il a été remplacé par un riche tissu médullaire, sillonné par de nombreux et larges vaisseaux capillaires avec endothélium à grands noyaux; les cellules géantes sont augmentées en nombre, quelques-unes sont en nécrose; les parois des vaisseaux sanguins sont épaissies; on y voit des cellules lymphoïdes, quelquefois en groupements folliculaires, qui n'existent jamais dans la moelle normale, et des hématies nucléées normoblastes.

Dans le cerveau, dans les formes pernicieuses cérébrales, on trouve une grave hyperémie et mélanose des méninges et de la substance cérébrale, fréquemment avec de petites hémorragies. Les vaisseaux sanguins sont dilatés et remplis d'une quantité énorme de globules contenant des parasites à toutes les phases de leur évolution, et tous adhérents à la paroi des vaisseaux. Les endothéliums sont renflés, en dégénération graisseuse, parfois

pigmentés, et contiennent parasites et spores. Dans les cellules nerveuses de l'écorce et des noyaux bulbaires, on peut trouver, par la méthode de Nissl, le protoplasma granuleux avec disparition des corps chromatiques (chromatolyse), et, dans les cas plus graves, des altérations nucléaires qui peuvent expliquer la persistance des symptômes nerveux, même après la guérison.

Dans la rétine, on a trouvé les mêmes dilatations vasculaires, avec vaisseaux injectés d'hématies parasitifères, des phagocytes mélanifères, avec œdème périvasculaire et hémorragies dans les diverses couches de la rétine. L'amaurose qui s'ensuit, dans la plupart des cas, est transitoire; mais on a décrit des cas de *névrite optique* (*Marchiafava*), de *rétino-choroïdite* (*Poncet*) et de cécité permanente; chez une petite fille, *Marchiafava* a pu constater l'atrophie bilatérale consécutive des nerfs optiques. Cette amaurose sera facilement distinguée de l'amaurose de la quinine, dans laquelle on trouve au contraire une grave ischémie de la rétine et des nerfs optiques, avec des vaisseaux sanguins très minces, et la papille blanche, sans traces d'hémorragie.

Les poumons sont congestionnés, parfois avec œdème et hémorragies, et pneumonie hypostatique; les vaisseaux contiennent des globules parasitifères, des phagocytes pigmentés et globulifères, comme dans le cerveau. Dans les broncho-pneumonies, l'exsudat est en prédominance cellulaire et hémorragique, avec peu de fibrine; on y a trouvé toujours le diplocoque commun de la pneumonie, et par conséquent on n'a pas le droit de parler de pneumonies malariques. La malaria seule ne produit que des formes congestives dues à des paralysies vaso-motrices. Quand existe la vraie pneumonie, elle est due aux infections mixtes. Chez les enfants atteints d'impaludisme chronique, *Laveran* a décrit des formes interstitielles chroniques cirrhotiques, dues certainement à des pneumonies concomitantes, avec résolution lente et imparfaite, à cause des faibles réactions organiques chez des individus affaiblis par l'infection palustre.

Le cœur est pâle, flasque, souvent en état de dilatation aiguë, surtout le cœur droit. On y trouve fréquemment des hémorragies sous-péricardiques. On a décrit, chez les enfants, des cas d'endocardite palustre, surtout à cause de l'intermittence de la fièvre. Rien jusqu'ici ne prouve que la malaria puisse déterminer une phlogose de l'endocarde. À part l'inefficacité de la quinine, on a pu toujours constater l'existence d'une infection concomitante (diplostreptocoques). La même chose peut se dire au sujet de l'entérite.

L'estomac et l'intestin dans la malaria grave sans localisations dans l'appareil digestif, peuvent, tout au plus, présenter un léger degré de mélanose. Mais, dans les formes localisées, qui se rencontrent plus souvent chez les enfants que chez les adultes, on trouve des altérations spéciales qui donnent l'explication des symptômes cholériformes et dysentérioriformes qui l'accompagnent. Les petits vaisseaux de la muqueuse, et surtout des villosités, sont engorgés de globules rouges contenant des parasites, des leucocytes pigmentés et chargés des débris d'hématies détruites, jusqu'à l'obstruction par thrombose parasitaire et phagocytaire. L'épithélium est nécrosé, de même que les tissus muqueux et les villosités (*Marchiafava*) où l'on peut

tout au plus reconnaître le trajet des vaisseaux sanguins par la pigmentation des endothéliums, et quelquefois aussi des parasites. Au-dessous de ces zones nécrotiques, on trouve une infiltration leucocytaire avec invasion de bactéries, et çà et là des formes karyokinétiques dans les épithéliums qui témoignent une activité régénérative. Au contraire, dans la couche sous-muqueuse et dans les autres couches de l'estomac et de l'intestin, les vaisseaux sanguins ne contiennent que des globules normaux et des leucocytes pigmentés.

Les reins habituellement sont peu altérés : quelquefois ils sont en état de gonflement trouble avec hyperémie et hémorragies punctiformes. Dans les cas aigus très graves, on y trouve une pigmentation noire autour des glomérules et dans le parcours des capillaires intertubulaires, due aux granulations de pigment qui sont dans les leucocytes endo-vasculaires et dans les endothéliums. Les épithéliums glomérulaires et tubulaires peuvent se montrer altérés en dehors de la présence des parasites (action des toxines circulantes dans le sang), avec nécrose, avec exsudation cellulaire et albumineuse endo-capsulaire, et cylindres hyalins, granuleux et épithéliaux. C'est dans les perniciosus biliaires ou ictéro-hémoglobinuriques que se rencontrent les lésions les plus graves : le protoplasma des cellules des canalicules est renflé et infiltré de pigment biliaire et ocreux; le noyau se reconnaît difficilement. Le calibre des canalicules est obstrué par des masses hyalines produites par cette dégénération, ou par des éléments cylindriques hémoglobinuriques. Surtout chez les enfants, on peut constater des œdèmes généralisés sans albuminurie et sans lésions rénales. L'œdème peut être en rapport avec l'anémie et avec la cachexie, probablement d'origine toxique. Chez un garçon, *Marchiafava* a constaté une néphrite chronique avec dégénération amyloïde. Dans les capsules surrénales, on a rencontré les mêmes altérations intravasculaires et endothéliales que dans le foie (*Borker*).

Symptomatologie. — J'ai dit plus haut que l'étude de la malaria chez les enfants était toute à refaire, parce que jusqu'ici avait fait défaut le seul critérium absolument certain et scientifique pour le diagnostic, c'est-à-dire l'examen du sang. Toutes les observations étaient fondées sur les manifestations cliniques, fréquemment insuffisantes et trompeuses, sur le critérium tiré de l'endémie ou de l'épidémie dominantes, ou sur les résultats thérapeutiques avec la quinine. Nous avons vu par exemple que les endocardites, que les pneumonies, que beaucoup des formes soi-disant larvées ou perniciosus, etc., sont à rayer du tableau de la malaria. J'ai eu la chance que mon chef de clinique, le *D^r Fr. Valagussa*, qui est un pédiatre très distingué, fut chargé dans les années 1901 et 1902 de diriger la campagne antimalarique sur la ligne du chemin de fer de Rome à Pise, localité où la malaria domine toujours très grave; et je l'ai prié de bien étudier tous les cas où l'infection frapperait les enfants. Et en effet il a rédigé exactement toutes les histoires cliniques, en prenant note de tous les symptômes, de toutes les particularités, etc., et basant la diagnose exclusivement sur l'examen du sang. J'ai pu avoir ainsi sous la main 520 cas bien étudiés, qui, joints à 40 cas aussi bien étudiés dans ma clinique et au dispensaire, forment un ensemble de 560 cas concernant des enfants affectés d'infection palustre

bien confirmée, dont le plus petit était âgé de 5 mois et jusqu'à 7 ans. C'est d'une source de matériaux aussi abondante, comme n'a jamais pu en disposer personne, et avec deux épidémies dans les localités les plus ravagées par la malaria, que j'ai pu résumer tout ce qu'il y a de spécial dans la symptomatologie de cette infection chez les enfants, comme je m'en suis servi pour les considérations étiologiques et pathogéniques que je viens d'exposer.

Les formes de malaria, que nous avons vues prédominer chez les enfants, ont été les formes légères : la fièvre tierce printanière avant tout, puis la fièvre quarte, et enfin les fièvres graves estivo-automnales, avec de rares formes vraiment perniciosus. A ce point de vue, en effet, nous avons constaté que, sur 560 cas, 52 appartenaient à la forme grave, parmi lesquels 12 seulement vraiment perniciosus. Pour les autres, qui appartenaient aux formes légères, ils ont présenté les parasites de la fièvre quarte 85 fois, ceux de la fièvre tierce printanière 205, non déterminés 18. Si nous voulons nous rendre compte de cette rareté des formes graves chez les enfants, nous avons à considérer deux faits auxquels on pouvait s'attendre. Beaucoup de familles, à l'époque la plus meurtrière de la saison épidémique, ont l'habitude d'éloigner des localités les plus exposées à la malaria les femmes et les enfants pour les envoyer dans des localités plus salubres, pour y faire retour après les pluies abondantes et la cessation des grandes chaleurs. Seulement restent les adultes, pour les travaux de la campagne. C'est pourquoi beaucoup d'enfants échappent à la malaria grave. Mais il faut aussi invoquer cette espèce de résistance naturelle que nous avons déjà vue se montrer chez les enfants contre l'infection palustre. Nous avons vu les parasites de la fièvre quarte et tierce bénigne circuler dans le sang à toutes les phases de leur cycle sans déterminer l'accès de fièvre. *Bignami* a observé ce fait aussi chez les adultes, dans l'infection quarte légère. Chez deux enfants l'examen du sang montrait en abondance les parasites de la malaria grave (formes annulaires avec pigment en bloc central) : ils étaient arrivés aux 5^e et 7^e jours de fièvre avec des symptômes très alarmants (coma, diarrhée profuse), sans avoir été jusque-là soumis à un traitement quelconque. Chez un adulte le pronostic aurait été tout à fait défavorable. Chez nos deux enfants au contraire quelques injections de bichlorhydrate de quinine ont suffi pour enrayer la fièvre, en les laissant toutefois dans un état d'anémie considérable. Parmi les enfants atteints aussi de malaria très grave, nous avons seulement une fois rencontré un cas d'hémoglobinurie, et un cas d'hématurie. Le cas d'hémoglobinurie fut observé chez un garçon de 6 ans et demi : dans la première année il eut une forme légère traitée avec la quinine; l'année suivante, il eut une forme de malaria avec les parasites de la fièvre tierce grave, et l'hémoglobinurie s'est manifestée après l'administration de la quinine et de l'euquinine. On ne pourrait affirmer que c'est une hémoglobinurie de quinine, du moment que l'année précédente la quinine a été bien tolérée. Il est plus probable qu'elle fut en rapport avec la diversité de la forme parasitaire.

Une petite fille de 4 ans a eu des accès d'hématurie à chaque accès fébrile léger ou grave, indépendant de l'administration de la quinine. Il est à noter que dans l'hiver 1901-1902 elle a eu une angine et une broncho-