

A PROPOS D'UN CAS DE MORVE HUMAINE
GUÉRI PAR LES SULFAMIDES.
EVOLUTION VERS LA RÉSISTANCE AUX SULFAMIDES
DU BACILLE MORVEUX AU COURS DU TRAITEMENT.*

par

M. EGIBAL

*Professeur de la clinique des maladies infectieuses à la Faculté de
Médecine de Téhéran. Membre correspondant de l'Académie Nationale
de Médecine et de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris.*

A. RAFYI

*Professeur de l'Université de Téhéran,
Directeur de l'Institut d'Etat Razi.*

H. MIR CHAMSY

*Chef de Service à l'Institut
d'Etat Razi.*

B. FARVAR

Interne des Hôpitaux de Téhéran

La résistance des germes aux antibiotiques est un phénomène très général et maintenant classique. Si l'apparition de mutants résistants au laboratoire est indépendante de l'antibiotique employé, dans l'organisme la souche résistante apparaît au cours du traitement avec cet antibiotique. Malgré la richesse de la littérature scientifique en documents concernant l'apparition des souches résistantes aux antibiotiques, à notre connaissance pour la morve, humaine ou animale, ce fait n'a pas été signalé.

La morve est par ailleurs une maladie rare et plus spécialement de nos jours localisée à certaines régions asiatiques. La morve humaine n'est pas exceptionnelle en Iran, puisque l'un de nous a eu l'occasion d'en observer une dizaine de cas en l'espace de deux ans.

*La Presse Méd. 1953, 61, 1535

UTILISATION DES SULFAMIDES DANS LE TRAITEMENT DE LA MORVE

Avec l'apparition des sulfamides le pronostic de la maladie a été complètement changé.

1) Expérimentalement Sheng et Chu, sont probablement les premiers qui ont étudié en 1945, en Chine (1) l'action bactériostatique *in vitro* de divers sulfamides sur le bacille morveux.

Miller, Pannell et Ingalls en 1948 (2) emploient avec succès la sulfadiazine dans le traitement de la morve expérimentale du hamster, ces auteurs concluent de leurs expériences que le pourcentage des animaux guéris est fonction de la durée du traitement.

En Juillet 1947, l'un de nous avec Nazari (3) avait démontré que :

1) l'anamorve de Legroux, employée à la fois dans un but préventif mais aussi curatif, protège le cobaye contre la morve. Suivant les doses utilisées, l'animal fait une maladie bénigne et ne présente aucun signe morbide.

2) La sulfadiazine guérit la morve expérimentale du cobaye, même à un stade avancé de la maladie. Son emploi à titre préventif présente un grand intérêt.

3) Par contre, pénicilline et streptomycine accélèrent l'évolution fatale chez les animaux morveux, sans stérilisation de l'organisme, par suite d'une action toxique.

2) Chez l'homme les sulfamides ont été utilisés depuis longtemps: En 1940, Rouhani (4), dans le service des maladies infectieuses dirigé par l'un de nous, utilise pour le traitement de la morve 9 grs. de Néococyl pendant 3 jours, puis 3 grs. D'Albucide pendant 6 jours, sans aucun résultat. Mais en 1943 Muntin (5) montre que chez un garçon de laboratoire ayant reçu dans l'œil une goutte de la sérosité péritonéale d'un cobaye morveux l'injection préventive de sulfathiazol paraît empêcher le développement de la maladie.

En Turquie, Selvi et ses collaborateurs en 1949 (6) relatent un cas de morve humaine guéri avec 2 grs. de streptomycine, 600.000 U.O. de pénicilline et 6 grs. de sulfadiazine par jours, pendant 15 jours.

Falisevca et ses collaborateurs (1950) (7), décrivent le traitement sulfamidé qu'ils ont appliqué avec succès dans un cas de morve humaine en Yougoslavie.

Ansari et Mimou (1951) (8) présentent deux observations de

morve humaine en Iran guéries à la suite de l'administration de 6 grs. de sulfadiazine par jour pendant 10 jours.

3) En médecine vétérinaire le nombre des observations publiées est encore plus restreint.

En Iran, Deyhimi et Khataï (1951) (9) d'une part, et Fathi et ses collaborateurs (1953) (10) d'autre part, semblent être satisfaits de l'administration simultanée de la malléine (injectée sous la peau progressivement de 1,1000 cc à 1,2cc pendant un mois) et des sulfamides.

Deyhimi et Khataï concluent que «le traitement de la morve «des équidés par diverses synergies chimiobiologiques, associant les «sulfadiazines à certains dérivés spécifiques du bacille morveux (ana-«morve ou maliéine) paraît remarquablement efficace. Il nous a permis d'assurer la guérison définitive d'animaux atteints, soit de la «morve latente, soit de morve apparente dans ses deux expressions «classiques de morve nasale et farcin».

Signalons simplement qu'Argun (1952) (11) traite deux chevaux morveux soit avec la streptomycine seule, 1 gramme pendant 10 jours, soit avec l'association de streptomycine et d'auromycine, 1 gr. de chaque antibiotique par jour et pendant 15 jours; à la suite du traitement il y a une amélioration apparente mais l'un des chevaux meurt d'intoxication et l'autre est sacrifié: les deux animaux présentent les lésions classiques de la morve.

Telles sont à notre connaissance les observations relatées dans la littérature à propos du traitement par les sulfamides de la morve expérimentale, humaine ou équine. A notre sens le bacille morveux ne peut pas échapper à la loi générale: «résistance acquise vis-à-vis des antibiotiques au cours du traitement».

D'ailleurs, comme nous l'avons démontré (12) à l'exception des sulfamides les principaux antibiotiques dont nous disposons actuellement comme pénicilline, streptomycine, chloromycétine, auromycine, et terramycine sont inefficaces dans le traitement de la morve expérimentale et la résistance aux sulfamides reste toujours possible; le premier cas que nous avons observé chez l'homme en est la vérification.

OBSERVATION

B. M., 40 ans, palefrenier, entre le 22 Décembre 1952 à l'hôpital Razi.

Le début de la maladie remonte à une dizaine de jours; la fièvre, d'abord légère reste aux environs de 40° et s'accompagne de violentes douleurs articulaires. Après quelques jours, s'installe une angine, du coryza et des lésions cutanées ressemblant à des vésicules-pustules; le malade se met à tousser, l'encliffement est intense. La gravité de l'état général impose l'hospitalisation.

A son entrée, on observe le tableau clinique d'un type aigu de morve, dans lequel morve et farcin sont associés: Fièvre élevée à 40°5, avec pouls rapide à 120. Pression artérielle, maxima 12,5. Minima 7.

-- Réaction phlegmoneuse de l'amygdale droite et angine cryptique à gauche, avec hypertrophie des ganglions de la base du cou (l'examen est considérablement gêné par la présence de trismus); Inflammation de la pituitaire avec jetage important (la sécrétion est muco-purulente) et érysipèle morveux de la face.

— Congestion bilatérale des bases pulmonaires, avec toux et expectoration muco-purulente.

— Abscès multiples, dans les diverses régions du corps, dont certains sont ouverts.

— Etat général grave, avec anémie légère. Anxiété et délire.

— Urines albumineuses (0,5 g).

Formule leucocytaire avec polynucléose à 78% et hyperleucocytose (12.000 G. B. au mm³).

Présence de bacilles gram négatifs dans le liquide ponction des abcès.

En présence de cet état infectieux grave, on fait au malade pendant 2 jours: 400.000 UO de pénicilline par jour.

en association avec 10 gr. de sulfamide per os.

Il est alors transféré dans le Service des Maladies infectieuses de l'Hôpital Pahlevi (Pr. Eghbal) le 25 Décembre 1952.

Dès son entrée dans ce nouveau service, on observe à la suite du traitement précédent, une régression des signes de morve aiguë: congestion, coryza, amygdalite et érysipèle; cependant la voix est toujours nasonnée, mais le jetage a disparu. Les douleurs articulaires persistent et on note des douleurs musculaires, surtout accentuées au niveau du mollet droit.

Il existe à cet endroit une tumeur importante, dure et douloureuse, se prolongeant par un cordon de lymphangite aiguë, aboutissant au groupe ganglionnaire du creux poplité qui est hypertrophié. D'autres tumeurs semblables se situent au mollet gauche et à la main droite.

La température n'est plus que de 37°5 et le pouls bat à 82. L'examen radiologique des poumons ne montre rien d'anormal.

La ponction d'un des abcès donne une culture pure de bacilles morveux: souche N° 1, isolée par les Drs Mofidi et Minou. La polynucleose du début ne s'est pas maintenue.

Au cours du traitement dont le protocole est donné plus loin, on assiste à la transformation du tableau clinique qui revêtira l'allure du farcin chronique. A chaque arrêt du traitement, jusqu'à l'emploi du Tétrasyulfamide, on assiste au réchauffement des abcès en voie de disparition ou à l'apparition d'abcès nouveaux; en même temps qu'à la remontée de la température. Les signes de morve aiguë ont définitivement disparu dès le début de la thérapeutique sulfamidée.

Du 25 Décembre au 3 Janvier 1953, le malade absorbe 60 grs. de Sulfathiazol par jour, soit un total de 80 grs. Devant l'amélioration constatée, le traitement est arrêté, mais doit être recommencé immédiatement après 2 jours en raison de la reprise des signes cliniques.

Du 5 au 11 Janvier, on administre 47 grs. de Sulfatriad MB (Association de Sulfathiazol, Sulfadiazine et Sulfamérazine) à doses décroissantes 9 g. 6 g. et 4 g. par jour.

Au cours du repos de 8 jours, on pratique deux intradermo-réactions à la malléine qui sont fortement positives. Le traitement doit être continué en raison de la montée thermique et de nouvelles localisations.

C'est alors que l'un de nous isole la souche N° 2 de bacille morveux.

Du 21 Janvier au 7 Février, le malade reçoit: d'abord 6 gr. de Tétrasyulfamide (association de sulfathiazol, sulfanilamide, sulfadiazine et sumédine) pendant 3 jours, soit au total 18 g. puis de la sulfadiazine per os, associée à de l'anamorve par voie sous cutanée. La dose totale de sulfadiazine ingérée est de 128 g. 8 g. pendant 16 jours. L'anamorve a été faite en 5 injections (1 cc. 1. 5 cc puis de 2 cc les 2° et 3° étant séparées par un intervalle de 7 jours); les piqûres d'anamorve ont été assez bien supportées, malgré une réaction focale au mollet gauche et à certaines articulations.

Après un repos de deux jours, on institue immédiatement une 5° série médicamenteuse mixte de 9 Février au 6 Mars, la posologie est à peu près identique à celle de la série précédente:

6 g. de Tétrasyulfamide pendant 4 jours, 24 g. au total,

8 g. de sulfadiazine pendant 19 jours, au total 152 g. associées à 2 piqûres de 2 cc d'anamorve.

A la suite des 3° et 4° séries de traitement, on assiste à la régression définitive des signes de farcin, le malade sort 40 jours

après la cessation du traitement apparemment guéri. Il est revu un mois après, en excellente santé.

En résumé, la guérison a été obtenue après ingestion de 469 grammes de sulfamides divers, associés à 12,5 cc d'anamorve. Il semble que la guérison définitive, comme nous la verrons dans la partie expérimentale, soit due au Tétrasyulfamide.

Il faut souligner que le malade a parfaitement toléré les doses énormes de sulfamide administrées, (toujours en association avec une quantité suffisante de bicarbonate de soude) en particulier les nombreux examens de sang qui ont été faits n'ont montré aucune anomalie sanguine, en dehors d'une anémie légère à 4 millions de G. R. et les examens d'urine n'ont jamais rien révélé d'anormal.

COMPORTEMENT DES DEUX SOUCHES ISOLEES VIS-A-VIS DES SULFAMIDES ET DES ANTIBIOTIQUES

Nous donnerons ailleurs les détails de nos expériences, en voici seulement les conclusions :

1) les deux souches sont sensibles *in vitro* à la streptomycine, chloromycétine, auréomycine et terramycine cependant ces antibiotiques n'ont aucune action thérapeutique dans la morve expérimentale du cobaye.

2) Elles sont résistantes à la pénicilline.

3) *In vitro* la souche N° 1 est sensible à la sulfadiazine tandis que la souche N° 2 ne l'est pas; *in vivo* les cobayes infectés avec les deux souches meurent de morve au cours du traitement avec la sulfadiazine.

4) Parmi les 8 sulfamides dont nous disposons la souche N° 2 est seulement sensible, *in vitro*, au tétrasulfamide; les cobayes expérimentalement infectés avec les deux souches guérissent à la suite du traitement avec le tétrasulfamide.

Une souche de bacille de la morve résistant à la plupart des sulfamides a été isolée au cours de la sulfamidothérapie chez ce malade. La guérison ainsi que celle des cobayes expérimentalement infectés avec cette souche a été obtenue par l'administration de Tétrasyulfamide.

Nous remercions le Docteur M. Ballazard, Directeur de l'Institut Pasteur de Téhéran ainsi que le général Deyhimi qui ont mis à notre disposition un stock des divers sulfamides et de l'anamorve pour effectuer ces recherches.

*-(Hôpital Pahlevi-Téhéran),
Institut d'Etat Razi-Hessarek - Iran*

BIBLIOGRAPHIE

- (1) SHENG et CHU-CHINESE J. - of Animal Husbandry and Vet Sc. 5: 58, 1945.
- (2) MILLER, WINSTON B., LOLITA PANELL and MABEL S. INGALLS - Am. J. Hyg. 47 (2): 205-213, 1948.
- (3) MIR CHAMSY H. et NAZARI F. - Archives de l'Institut d'Hessarek, 6: 1-4, 1949.
- (4) ROUHANY A. - Thèse du doctorat en médecine - Faculté de Médecine de Téhéran, 390-209, 1940.
- (5) MUNTIN - Deut. Tierarz Woch - 51-49: 361, 1934.
- (6) SELVI N. et PAYKOC Z. - Türk Hijyen Tecrülu Biyoloji Dergisi 9: 9-16, 1949.
- (7) FALISEVEC J. et BEZJAK. - Liječnicki Vjesnik Zagreb, 72: 288, 1950.
- (8) ANSARI M. et MINOU M. - annales de l'Inst. Pasteur 98: 81, 1951.
- (9) DEYHIMI S. et KHATAI A. - C.R.Ac. Sc. 233: 894, 1951.
- (10) FATHI R. et al - Archives de l'Institut Razi, 7: 22-26, 1953.
- (11) ARGUN T. - Türk Microbiologi Dergisi 5: 91, 1952.
- (12) A paraître dans: Archives de l'Institut d'Hessarek N° 8.
- (13) CHABBERT Y. - La Presse Médicale 60: 1683, 1952.
- (14) VERGE J. - Path. Comp. 51: 583, 1951.