ESSAI DE TRAITEMENT DE LA MALADIE DU SOMMEIL,
AU CAMEROUN, PAR LE BAYER 205

Action sur les parasites
Action sur les reins et le foie

Par L. TANON et E. JAMOT

Nous avons pu, grâce à l'obligeance du professeur Brumpt qui nous en avait remis 100 grammes, essayer le Bayer 205 dans la trypanosomiasse humaine, au Cameroun. Cette région se prêtait tout particulièrement à l'expérimentation, car la maladie règne d'une manière endémique dans le secteur du Haut-Nyong qui occupe la plus grande partie du sud du Cameroun.

La lutte engagée depuis la guerre par les D^{rs} Juillermier, Peyronnet de la Fonvielle, Huot, Martin, Lépine, Jojot, Jamot, Letonturier, etc., a eu pour résultat de supprimer le plus grand nombre des porteurs de germes, en les stérilisant ou même en les guérissant avec l'atoxyl. Toutefois, il restait encore quelques villages de la forêt qui n'avaient pas été visités et où nous avons pu trouver des malades nouveaux, sur lesquels nous avons été à même de juger de l'action du Bayer 205.

C'est cette action que nous exposerons ici en nous bornant à l'étude de quelques points seulement afin de ne pas sortir du cadre des *Annales de Parasitologie*. Il en résulte que le 205 est un très bon médicament trypanosomicide, mais que son action sur les reins et sur le foie doit être surveillée. On peut dire qu'il est supérieur à ceux que nous connaissons à cause de sa faible toxicité immédiate qui le rend d'un emploi facile, mais qu'on doit être réservé sur l'appréciation de sa toxicité réelle. L'albuminurie qu'il détermine et que la plupart des auteurs s'accordent à considérer comme bénigne et passagère, peut, en effet s'aggraver et entraîner la mort, comme nous l'avons vu dans 3 cas. Bien que ces faits soient peut-être exceptionnels, ils ne méritent pas moins d'être signalés.

Les malades que nous avons choisis ont été pris dans un village de la subdivision d'Abong-M'Bang qui est dans la grande forêt. Sur les 50 habitants nous en avons retenu 39 qui présentaient les signes cliniques de la maladie du sommeil et chez lesquels l'examen du suc ganglionnaire et du sang démontra la présence des trypanosomes.

Nous n'insisterons pas sur ces signes cliniques qui, comme nous l'avons dit, seront exposés dans un autre travail, en même temps que les observations que nous avons faites sur les variations de la température, du pouls, de la formule leucocytaire, de la pression artérielle, de l'état général, disons seulement qu'ils nous ont servi de bases pour diviser nos malades en 4 catégories correspondant à des degrés divers de l'infection :

1° Ceux qui présentaient tous les signes cliniques de la première période avec parasites dans le sang et liquide céphalo-rachidien normal (13 malades). *Première période.*

2° Ceux qui avaient un léger degré d'infection des méninges, manifesté par une lymphocytose faible avec hyperalbuminose peu marquée (12 malades). *Début de la deuxième période.*

3° Ceux qui avaient une lymphocytose marquée avec hyperalbuminose et quelques trypanosomes dans le liquide céphalo-rachidien (6 malades). *Deuxième période confirmée.*

4° Ceux qui, en plus, présentaient le degré d'amaigrissement, de cachexie, de somnolence et les troubles nerveux qui caractérisèrent la *troisième période* (6 malades).

Ces individus étaient de tout âge, enfants, jeunes gens, femmes et adultes, à partir de 6 ans, sans qu'aucun d'eux parût âgé de plus de 40 ans.

DOSES. — Nous leur avons donné le 205 à des doses moyennes de 3 grammes qui sont bien suffisantes pour amener dans un temps très court la disparition des parasites. Nous les avons administrées :

a) soit en trois fois et tous les trois jours, c'est-à-dire 0,50-1 g., 1 g., 50, à deux jours d'intervalle chez les adultes ;

b) soit en deux fois à raison de 1 g., 50, chaque fois, à 8 jours d'intervalle afin de voir si l'action trypanosomicide serait plus marquée avec des doses plus massives. A ce point de vue nous n'avons pas observé de différences et le médicament a été aussi

bien supporté ; il nous a semblé seulement que l'albuminurie était un peu plus fréquente dans la seconde série.

Chez les enfants, les doses ont été naturellement moindres. Nous donnions de 6 à 10 ans, 0 g., 20, 0 g., 40. Chez ceux de 10 à 13 ans, 0 g., 50, 0 g., 70 et 1 g. Nous avons cependant souvent dépassé ces quantités sans inconvénient. Nous nous basions, en l'absence de données exactes, sur l'âge que nous étions obligés d'évaluer approximativement d'après l'aspect général. C'est ainsi qu'un garçon de 12 ans, bien développé, a reçu 3 g. en tout, comme un adulte et n'en a été, en aucune façon, incommodé.

Les premières injections étaient faites sous la peau, avec une solution à 10 pour cent, dans de l'eau bouillie, préparée au moment de l'emploi. Elles ont été absolument indolores. Devant leur innocuité, nous n'avons plus fait ensuite que des injections intra-veineuses qui sont très faciles et ne causent jamais aucun accident, même lorsque l'aiguille sort de la veine.

Quant aux injections intra-rachidiennes, nous les avons tentées, mais nous les avons abandonnées après deux échecs consécutifs. Les malades sont en effet morts peu de temps après l'injection. Le premier était une femme de 20 ans, en 3^e période et atteinte depuis deux ans. Elle reçut une dose forte : 0 g., 50 ; la mort survint au bout de 7 heures au milieu de troubles cardiaques terminés par une syncope brusque. Le second était un homme vigoureux de 25 ans, au début de la 2^e période. Nous ne lui injectâmes que 0 g., 25. La mort survint au bout de 4 heures, au milieu des mêmes symptômes que pour la première. Il n'existait aucune lésion cardiaque ou rénale avant. Nous avons, à la suite de ces deux cas malheureux, abandonné cette thérapeutique. Les autopsies n'ont pu être faites.

Les autres ont été traités par les injections intraveineuses aux doses que nous avons indiquées. Nous avons ensuite suivi l'évolution des trypanosomes dans le sang à des heures d'abord rapprochées, puis plus éloignées. Ces observations, que nous ne pouvons rapporter ici dans le détail, portent sur un laps de temps de 9 mois. Les malades ont été gardés au camp de ségrégation pendant les 4 premiers mois et ont été ensuite renvoyés dans leur village où ils ont été visités à des périodes un peu plus éloignées. Ils nous ont permis de faire les constatations suivantes :

ACTION SUR LES PARASITES. — Les trypanosomes commencent à disparaître dès les 3 premières heures ; au bout de ce temps, on n'en trouvait plus chez la moitié des malades. Après 18 heures, on n'en rencontrait plus chez la plupart ; après 24 heures, ils avaient

disparu chez tous. Les recherches étaient faites par la méthode de la goutte épaisse.

Cette disparition s'est ensuite maintenue complète chez 30 malades et, au bout de 9 mois, elle persistait ; mais chez 7 nous avons observé des récidives, le plus habituellement passagères, dans les conditions suivantes :

Récidive après 24 jours chez une malade ; se maintenant 25 jours. Disparition qui paraît définitive ensuite.

Récidive après 17 jours chez un malade, persistant 4 mois. Disparition ensuite.

Récidive après 17 jours chez deux autres ; persistant 5 mois. Puis disparition.

Récidive après 5 mois chez un 5^e et, après 8 mois, chez un 6^e, persistant 1 mois, puis disparaissant.

Récidive chez une femme après 1 mois 1/2, disparition après 15 jours, réapparition 2 mois après ; les parasites persistent ensuite aussi nombreux qu'avant.

Les trypanosomes ne sont donc pas tous détruits définitivement dès le début, comme on l'avait d'ailleurs signalé et peuvent réparaître à des intervalles variables, pour être de nouveau détruits ; mais ils peuvent, exceptionnellement, persister même après deux disparitions successives, comme dans le dernier cas.

L'autoagglutination n'a d'ailleurs été modifiée en aucune façon.

ACTION SUR LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN. — Le liquide céphalo-rachidien ne semble pas subir de modifications. Les parasites persistent ; la lymphocytose n'est pas influencée ; l'hyperalbuminose ne change pas ou subit des modifications passagères très faibles. Il ne paraît pas que le médicament puisse agir sur les trypanosomes de l'espace arachnoïdien.

ACTION SUR LES URINES. — Le 205 détermine toujours de l'albuminurie et celle-ci est variable, s'élevant depuis 0,25 jusqu'à 1 g. ou 1 g., 50. Elle apparaît dès les premières 24 heures qui suivent l'injection. Elle ne semble pas incommoder le malade. Elle n'est pas plus marquée chez ceux qui présentaient quelques traces d'albumine dans leurs urines avant le traitement que chez les autres.

Elle semble dépendre d'une action directe du médicament sur l'épithélium rénal et non, comme on pourrait le croire, de l'élimination des albuminoïdes accompagnant ou manifestant la destruction des parasites, car elle est persistante, variable et indépendante de la trypanolyse. Elle subsiste pendant plusieurs semaines et plusieurs mois, alors même que les trypanosomes ont dis-

paru depuis longtemps. Elle augmente avec les fatigues et peut même dans des cas, heureusement rares, être la manifestation d'une insuffisance rénale définitive.

C'est ce qui s'est produit chez 3 de nos malades. Deux sont morts rapidement au milieu de phénomènes urémiques (vomissements, diarrhée, angoisse respiratoire, faiblesse cardiaque, augmentation brusque de l'albuminurie, diminution de la sécrétion urinaire). Le troisième a présenté tous les signes de la dermatite exfoliatrice aiguë, avec une albuminurie de 3 g., 25. Chez aucun d'eux on n'avait constaté d'albumine ni de lésion organique avant.

Les symptômes en sont apparus rapidement, 1 mois ou 1 mois 1/2 après les injections de 205, sans qu'aucune autre cause morbide pût être invoquée. Etant donné la gravité de ces cas, nous croyons utile de les signaler et nous rapporterons les résultats des autopsies qui nous paraissent plaider en faveur d'une lésion toxique du foie et des reins.

Nous avons, en effet, constaté des lésions identiques dans les deux premiers cas ; pour le 3^e nous n'avons pu faire d'examen, la famille ayant retenu le cadavre dans la case pour le surveiller. Ces deux observations se superposent cependant exactement à deux autres dans lesquelles nous avons constaté des lésions analogues, mais où la mort était survenue par maladie intercurrente (tuberculose et dysenterie) et que nous n'avons pas retenues pour cette raison.

Elles se résument ainsi :

Pas de lésions aux *poumons*, qui n'offrent que des adhérences anciennes aux bases et de l'emphysème disséminé.

Cœur : petit, normal, 30 cc. de liquide citrin dans le péricarde.

Foie : congestionné, pas de périhépatite, larges taches jaunâtres à la surface. A la coupe, dégénérescence graisseuse totale, la surface de la coupe a une coloration jaune, uniforme, sans taches hémorragiques.

Rate : un peu hypertrophiée (12 × 9), sans péricapsulite. Surface granuleuse à la coupe, coloration sombre.

Reins : un peu augmentés de volume, congestion légère, capsule normale, décortication facile.

A la coupe, congestion corticale, étoiles veineuses marquées, taches hémorragiques ponctiformes, disséminées dans la région corticale.

Congestion marquée du bassinet et de la partie supérieure de l'uretère, sans hémorragies macroscopiques, couleur rougeâtre, uniforme de la muqueuse dans ces deux régions.

Capsules surrénales : normales en apparence.

Pancréas : coloration jaune d'or, quelques taches hémorragiques dans la tête, de la grosseur d'une lentille à une pièce de 1 fr. On trouve une autre tache dans le corps et deux dans la queue, auprès du bord supérieur.

Intestin grêle : congestion marquée de la surface péritonéale. Villosités congestionnées, sans altérations ni hémorragies. La congestion vasculaire est plus intense près du bord libre.

Gros intestin : congestion vasculaire, piqueté hémorragique disséminé sur la muqueuse, surtout au niveau du colon ascendant. Pas de sang dans les matières.

On retrouve là toutes les lésions qu'on observe dans l'urémie aiguë, mais, en plus, des lésions de néphrite aiguë, on remarque une dégénérescence totale du foie et des lésions du pancréas, caractérisées par les îlots de stéatoneose avec couleur jaune d'or de tout l'organe. Enfin, une congestion marquée de tout l'intestin. De plus, le sang était visqueux et poisseux, les muscles avaient une coloration jaune, les urines renfermaient du pigment brun et de l'urobiline. Malgré que l'on ne pût juger de la coloration des téguments puisqu'il s'agissait de noirs et que les conjonctives fussent à peine teintées, on peut reconnaître tous les signes d'un ictère toxique, sous la dépendance d'une dégénérescence hépatique et de lésions rénales aiguës, c'est-à-dire d'une hépato-néphrite toxique.

L'examen cytologique des urines, fait au moment où les symptômes apparaissaient, avait montré la présence de cellules du basinet, de globules sanguins et de cylindres granuleux en grande abondance.

Cliniquement, il nous paraît que ces constatations sont parfaitement comparables à celles des intoxications par les composés arsénicaux organiques et elles nous semblent dépendre du médicament lui-même ce qui se conçoit assez aisément. On a dit, en effet, que celui-ci était retenu dans l'organisme par les cellules des tissus et qu'il passait à certains moments dans le sang puisqu'il faisait disparaître les trypanosomes quand ceux-ci réapparaissaient. Il nous paraît que cette persistance dans l'organisme implique son action permanente sur les cellules de tous les organes et leur irritation puisqu'il a une composition chimique qui n'est pas celle des humeurs organiques. Des recherches du corps dans le sang et les urines nous auraient éclairés à ce point de vue, mais elles ne pouvaient être faites puisque nous ignorions complètement sa composition.

Pourquoi de tels accidents n'ont-ils pas encore été signalés ?

Nous nous le sommes demandé. Il est possible que le 205 que nous avons employé ait été modifié par le transport dans ces régions chaudes et par la conservation, malgré toutes les précautions. Dans ces corps très complexes il peut, en effet, se produire des changements moléculaires que l'on peut prévoir. Le produit que nous avons employé ne paraissait pourtant pas différent de celui que les auteurs avaient décrit et avait été gardé à l'obscurité jusqu'au moment de l'emploi. On a dit que c'était une poudre blanche, inodore, or, le nôtre, qui était contenu dans des flacons de verre jaune, portant l'étiquette de la maison Bayer, était une poudre blanc-rosé, avec une assez forte odeur éthérée. Nous pensons cependant que c'était bien le produit d'origine car les flacons étaient soigneusement bouchés et paraffinés.

Dans tous les cas, ces constatations justifient ce que nous avons dit plus haut, c'est qu'il convient encore de se montrer prudent dans l'appréciation de la valeur du médicament.

Chez les autres malades, l'albuminurie, qui s'était élevée à 0,25 et plus rarement à 1 g. ou 1 g., 50, ou même 3 grammes, disparut progressivement après s'être maintenue, avec de légères variations, au même taux pendant 2 mois. Ce n'est que vers le 3^e qu'elle nous a semblé diminuer régulièrement.

Après 9 mois, elle avait complètement disparu cliniquement, chez tous les malades, sauf 3, qui en présentaient encore des traces.

Ainsi, comme nous le disions au début, cette albuminurie semble bénigne dans la plupart des cas ; elle peut quelquefois être la manifestation de lésions rénales progressives et il eût été intéressant de voir dans quelles conditions et avec quelle fréquence ces dernières pouvaient se produire. Malheureusement, la faible quantité de produit dont nous disposions ne nous a pas permis de traiter plus de malades.

Mais, en dehors de ces cas, il sera intéressant de suivre les autres malades, car on peut se demander si ces albuminuries guéries ne laissent pas des lésions chroniques latentes qui se manifesteront plus tard à la faveur d'une infection quelconque. A ce point de vue nous ne pouvons que poser la question, car il est bien difficile de suivre les indigènes de la forêt pendant plusieurs années à cause de leurs habitudes nomades, mais nous considérons cette évolution ultérieure comme bien probable. Une albuminurie qui persiste sous l'influence d'une médication toxique pendant plusieurs

mois, ne laisse pas que de léser le rein et de ne guérir qu'apparemment, à la faveur d'une sclérose rénale, laquelle n'est que le début masqué d'une néphrite évolutive latente. Il en serait ici, à notre avis, comme il en est avec les néphrites scarlatineuses, qui guérissent la plupart du temps, cliniquement, mais laissent après elles une insuffisance rénale relative qui prépare lentement une néphrite chronique ultérieure.

CONCLUSIONS

De tout ce qui précède, nous croyons pouvoir conclure que le 205 est un bon trypanosomicide, dont l'activité ne le cède en rien à celle des autres médicaments employés et qui offre l'avantage d'être peu toxique ; mais, qu'à cause de l'albuminurie qu'il détermine, il convient encore d'être prudent dans ses appréciations sur sa valeur thérapeutique dans tous les cas, car il est fort probable, étant donné sa rétention, qu'il irrite les reins. En outre, il ne paraît pas avoir une action curative comme on l'a prétendu, car il ne fait pas disparaître la lésion principale qui est la source des récidives et la cause de la gravité de la maladie, c'est-à-dire la lésion méningée. Nous avons vu que dans nos cas, celle-ci ne s'était pas modifiée, or, elle a été, jusqu'ici, l'écueil de tous les traitements.

A notre avis, la valeur définitive d'un médicament dans la trypanosomiase humaine se jugera sur ce critérium : *que seul un produit qui fera régresser la réaction méningée pourra être considéré comme un médicament curatif.*