TRAITEMENT DE L'INFECTION DE LA SOURIS PAR SP. DUTTONI AU MOYEN DU SOLGANAL ET SOLGANAL « B »

PAR

A. DUBOIS

Bien que les observateurs ne soient pas unanimes sur l'effet du 914 dans la fièvre récurrente centro-africaine, il y a assez bien de travaux qui montrent la difficulté de stériliser le sujet par ce produit et les résultats cliniques insuffisants obtenus.

Rappelons seulement ici la note de Limbor (1) à ce sujet. (Voir aussi le travail de Jenk cité plus loin.)

Il apparaît bien que le 914 est moins actif dans l'infection par sp. Duttoni que dans l'infection par sp. Reccurentis.

Dans les essais sur les animaux on a souvent noté des rechutes rapides et l'absence de stérilisation profonde démontrée par l'infectiosité du cerveau.

On le voit, la nécessité d'une arme supplémentaire contre cette infection n'est pas douteuse et justifie les recherches sur la chrysothérapie de la fièvre récurrente que nous devons en particulier à A. Feldt (2) et Steiner et Fischl (3).

J'ai cru utile de vérifier l'activité de ces composés d'or sur nos souches de Sp. Duttoni et d'attirer l''attention des médecins d'Afrique sur l'intérêt de cette médication.

J'ai employé uniquement le Solganal et Soganal « B », produits qui ont été mis libéralement à ma disposition par la firme Schering-Kahlbaum que je remercie sincèrement.

Les produits ont toujours été employés par la voie sous-cutanée. Les souches de Sp. Duttoni sont notre souche ancienne

(1) *Annales Soc. Belge Médec. Tropicale*, 1929, t. IX, n° 1.
(2) *Klinische Wochenschrift*, 1926, Bd. 5; *Ibidem*, 1927, Bd. 6.
(3) *Klinische Wochenschrift*, 1929, Bd. 8.

Kwango (Kw) conservée sur tiques et la souche Kitega (Ki) que j'ai isolée récemment de tiques en provenance de cette localité.

Les souris font avec ces souches des infections de type classique; les quinze premiers jours on trouve des spirochètes plus ou moins nombreux dans le sang pendant environ la moitié du temps. Ultérieurement les rechutes se raréfient et sont plus courtes. L'infection cérébrale tardive paraît régulière. La mortalité est nulle. L'infection du rat est plus discrète, plus courte et laisse aussi de l'infection cérébrale latente.

Tolérance des Produits. — Elle a été excellente dans tous les cas sans aucune intoxication grave, avec des doses variant entre 2 et 5 mgr .pour 20 grammes (Feldt (4) indique comme dose maxima 10 mgr. pour le Solganal et 25 pour le Solganal « B »).

Une seule fois une souris a présenté une sorte d'érythmodermie partielle avec perte de poils qui a du reste guéri sans suite.

Action thérapeutique. — Les résultats sont résumés dans le tableau.

Chez le rat (souche Kitega) l'infection sanguine a été coupée complètement, 4 fois sur 5, au moins en tant qu'infection apparente à l'ultra-microscope. A dire vrai cette stérilisation n'est pas complète comme le démontrent l'infectiosité du cerveau du n° 2 et l'immunité présente chez le n° 9 et qui est sans doute en relation avec la persistance de l'infection cérébrale. (Il s'agit d'un animal traité tout au début de l'infection apparente.) L'animal 10 paraît par contre avoir été stérilisé définitivement comme le montre son manque d'immunité.

Chez la souris avec la souche Kwango, il y a eu sur 6 essais, 4 stérilisations définitives et sans doute complètes comme le montre l'absence d'infectiosité des cerveaux 2 et 3 et d'autre part, deux rechutes périphériques d'un caractère du reste assez abortif.

Avec la souche Kitega on constate que sur 20 souris traitées en période d'infection apparente il y a eu 6 stérilisations périphériques durables et 14 rechutes à plus ou moins brèves échéances.

(4) *Arch. f. Dermat. u. Syphilis*, Bd. 161, 1930.

Ici aussi les rechutes ont été bénignes, le sang ne montrant plus que passagèrement des spirochètes assez rares. Il se pourrait même que l'animal, en cet état, arrive à se déparasiter complètement, s'il faut en juger par l'exemple des souris 15 et 21, (Kwango) où les cerveaux et même la rate se sont montrés incapables d'infecter les animaux neufs.

Pourtant dans d'autres cas (n° 19), le cerveau se montre infectieux et dans le cas (n° 43) le sang montre une rechute encore très tardivement et il semble bien qu'en général l'infection suive dans ces conditions la marche naturelle mais atténuée.

Association du Solganal avec le 914. — Trois essais seulement ont été faits dans cette voie qui paraît des plus intéressantes comme Jenk (5) l'a noté récemment. On constate, en effet, que sur trois animaux traités, deux sont guéris et paraissent stérilisés complètement à en juger par leur manque d'immunité. Il y a là encore une fois un exemple de l'efficacité de ces thérapeutiques combinées qui s'imposent de plus en plus en chimiothérapie. On remarquera que les doses employées sont fort modérées.

Action du Salvarsan seul. — Divers produits usuels de la série du 914 ont été essayés; à dose modérée, la stérilisation n'a pas été atteinte. Dans un cas avec une dose très forte (myosalvarsan par la voie sous-cutanée) une stérilisation définitive et complète (manque d'immunité) a été obtenue (n° 35).

Influence du moment du traitement. — Feldt (6) a attaché une grande importance théorique au fait que, le Solganal agit d'autant mieux que la réaction spontanée de l'organisme est déjà organisée, ou en d'autres termes que l'infection dure déjà depuis quelques jours.

Mes résultats ne sont pas absolument concordants. En effet, les souris 18, 20, 35 (celle-ci avec du myosalvarsan) 40, ont été stérilisées après que l'infection avait duré un certain temps. Il y a par contre des insuccès dans des conditions analogues (n° 19), et surtout des succès dans des conditions opposées; c'est-

(5) *Arch. für Sch. u. Tropen Hyg.*, 1931, Bd. 35, n° 2.
(6) *Centralbl. für Bakt. O.*, 1929.

à-dire au début de l'infection ou même par traitement lors de l'inoculation (Nos 1, 2, 3, 16, 46, et 48; à l'inoculation 50, 52, 53).

Ce qui dans nos résultats justifierait peut-être l'opinion de Feldt, c'est la grande activité que le Solganal paraît exercer sur l'infection cérébrale latente chez les souris infectées depuis longtemps.

On notera que les souris 23 à 29 traitées ainsi tardivement n'ont plus montré d'infectiosité du cerveau. Peut-être pourrait-on expliquer ce fait par une aptitude spéciale de l'or à pénétrer dans le cerveau, ou une sensibilité spéciale des parasites à ce stade.

Des essais comparatifs avec le 914 seraient intéressants.

Influence de la grandeur de la dose. — Feldt a signalé aussi (loc. cit.) « l'effectus contrarius » : moindre action des doses moyennes.

L'effet en question se voit peut-être avec des doses voisines de la limite toxique, mais n'est pas appréciable nettement avec nos doses modérées. Les souris 41 à 45 traitées à doses variables n'ont pas montré de différences, les souris 16 et 17, les rats 9 et 10 montrent l'avantage de la dose forte.

Immunité après traitement. — L'immunité paraît varier selon deux circonstances; d'une part, l'effet thérapeutique complet ou non, d'autre part, la date de l'infection au moment du traitement. Il semble que lorsqu'un animal est traité au début de son affection et ne présente plus de rechute il ne possède pas d'immunité. (Rat n° 10, souris 16 et 35 (celle-ci myosalvarsan) 46, 48). S'il y a rechute il y a immunité à la longue; souris 17, 45, 47 et vraisemblablement cette immunité est liée à l'infection latente sans doute cérébrale (voir plus haut).

Si l'animal est traité à la fin de son infection (souris 30 à 34) et cet état paraît à en juger par les contrôles s'accompagner de stérilisation cérébrale (souris 23 à 29) l'immunité est complète.

Il ne m'est pas possible pour l'instant de dire si cette immunité sera durable. Elle existe pourtant encore 17 jours après le traitement.

Dans la conception que Bruynhoge et moi-même nous sommes formés de l'immunité dans l'infection naturelle, l'absence de

réinfection nous apparaît comme due à des anticorps (et de fait le sérum est protecteur) mais ces anti-corps eux-mêmes seraient entretenus par l'infection cérébrale latente. Ici on peut s'imaginer que faute d'infection cérébrale l'immunité sérique est destinée à disparaître plus ou moins rapidement. La vérification expérimentale de cette hypothèse est facile, mais un prochain voyage en Afrique ne me donne pas les délais nécessaires pour ces essais.

Mécanisme de l'action thérapeutique. — Feldt (loc. cit.) estime que le Soganal fournit une excellente démonstration de l'activité indirecte des médicaments chimiques, c'est-à-dire par stimulation des défenses organiques et non par action sur les parasites. Il en cite comme preuve la période de latence s'écoulant avant stérilisation et le manque d'action *in vitro*. Ces faits fréquents en chimiothérapie peuvent s'expliquer tout aussi simplement par la nécessité de transformation des produits dans l'organisme. Cet auteur attache, d'autre part, une grande valeur démonstrative à l'action plus forte après un certain temps d'infection. On l'a vu plus haut, mes observations à ce sujet ne sont pas absolument concordantes. L'efficacité du traitement sur l'infection cérébrale latente paraît cependant bien réelle. J'ai tendance à y voir plutôt une action élective du produit plutôt que la stimulation d'anticorps; en effet, ceux-ci normalement sont incapables de stériliser le cerveau.

Par contre, j'ai montré qu'employé à dose suffisante tant au début de l'infection où même à l'inoculation le produit peut guérir complètement et sans laisser d'immunité. Il y a là purement et simplement ictus chimiothérapique. Qu'à l'occasion les deux procédés de défense puissent s'additionner et se montrer particulièrement actifs, on peut l'admettre d'autant que la libération des antigènes des spirochètes détruits intervient comme stimulant de la production d'anticorps.

Enfin, « l'effectus contrarius » n'apparaît nullement dans les limites de nos expériences. Apparaîtrait-il à des doses très élevées, que j'aurais tendance à y voir, comme cause, une altération toxique des organes qui président à l'activation du produit. Pour toutes ces raisons, la thèse de Feldt me paraît sujette à cau-

TRAITEMENT

Rats Nos	Souche	Jours après inoculation	Jours après infection apparente	Produit	Dose
					par 100 gr.
1	Kitega	6	2	Solganal « B »	= 13 mgr.
2	»	6	2	»	= 8 mgr.
3	»	6	2	»	4 mgr.
4	»	6	2	Arsebenyl	8 mgr.
5	»	6	1	»	5 mgr.
6	»	7	1	Néo	8 mgr.
7	»	7	1	Néo	4 mgr.
8	»	— — —	— — —	— — —	témoin
9	»	6	1	Solganal « B »	8 mgr.
10	»	»	1	»	16 mgr.
11	»	»	1	Myosalvarsan	16 mgr.
12	»	»	1	»	16 mgr.
13	»	— — —	— — —	— — —	témoin
Souris					par 20 gr.
1	Kwango	5	1 1/2	Solganal « B »	5 mgr.
2	»	»	1 1/2	»	3 mgr.
3	»	»	1 1/2	»	2 mgr.
4	»	»	1	Rhodarsan	1 mgr. 5
5	»	»	1	»	1 mgr.
6	»	— — —	— — —	Néant	mort
7	»	— — —	— — —	— — —	témoin

RÉSULTATS				
Sg. périph.	Cerveau	Rate	Immunité	Observations
0	?	— — —	— — —	L'animal de passage. Cerveau est mort.
0	+	— — —	— — —	
0 (21 jours)	— — —	— — —	— — —	Mort stérile après 21 jours.
0 (14 jours)	— — —	— — —	— — —	Mort stérile après 14 jours.
0	+	— — —	— — —	
0	0	— — —	— — —	
0	+	— — —	— — —	
— — —	— — —	— — —	— — —	
+ (13 jours)	— — —	— — —	présente	L'épreuve d'immunité est faite avec la même souche. Il y a bien entendu un animal témoin de la deuxième inoculation.
0	— — —	— — —	absente	
0	— — —	— — —	présente	
0	— — —	— — —	présente	L'épreuve est faite environ deux mois après première inoculation et 50 jours après traitement.
— — —	— — —	— — —	présente	
0	— — —	— — —		
0	0	— — —		
0	0	— — —		
0 (5 jours)	— — —	— — —		Mort 6 jours après traitement.
+ (3 jours)	— — —	— — —		
— — —	— — —	— — —		
— — —	+	— — —		

TRAITEMENT

Animaux Nos — Souris	Souche	Jours après inoculation	Jours après infection apparente	Produit	Dose en mgr. par 20 gr.
8	Kitega	5	1	Solganal	1 mgr.
9	»	»	2	»	3 mgr.
10	»	»	1	Néo	0,5 mgr.
11	»	»	1	»	1 mgr.
12	»	»	»	Arsebenyl	0,5 mgr.
13	»	»	»	»	1 mgr.
14	»	»	»	— — —	Témoin.
15	»	18	6	Solganal « B »	1 mgr.
16	»	8	1	»	5 mgr.
17	»	8	2	»	3 mgr.
18	»	18	11	»	2 mgr.
19	»	11	6	»	3 mgr.
20	Kwango	18*	8	»	2 mgr.
21	»	8	2	»	3 mgr.
22	»	8	»	»	1 mgr.4
23	K. + K.	ancienne infection latente	»	»	4 mgr.
24		»	»	»	»
25		»	»	»	»
26	K. + K.	»	»	»	5 mgr.
27	»	»	»	»	»
28	Kw.	30	24	»	»
29	»	56	52	»	2 mgr.5
30	Kite	30	21	Solganal	4 mgr.
31	»	»	»	»	2 mgr.

RÉSULTATS

Sang Périph.	Cerveau	Rate	Immunité	*Observations.*
+ 9	— — —	— — —	— — —	
+ 15	— — —	— — —	— — —	
+	— — —	— — —	— — —	Pas de stérilisation sanguine.
+ 6	— — —	— —	— — —	
+	— — —	— — —	— — —	» » »
+	— —	— — —	— — —	» » »
— — —	+	— — —	— — —	
+ 6	0	— — —	— — —	Longue incubation (trace sang).
0	— — —	— — —	absente	
+ 7	— — —	— — —	présente	
0			»	
+ 9	+	— — —	— — —	
0				* Inoculation trace sang.
+ 11	0	0	— — —	Rechute abortive.
+ 11	?*	— — —	— — —	* Passage mort.
— — —	0	— — —	— — —	
— — —	0	— — —	— — —	
— — —	0	— — —	— —	
— — —	0	— — —	— — —	
— — —	0	— — —	— — —	
— — —	0	— — —	— — —	
— — —	0	— —	— — —	
			présente présente	Une souris neuve recevant 5 mgr. par 20 gr. 8 jours avant l'inoculation d'épreuve sert de témoin pour éliminer l'influence du produit. Elle s'infecte normalement.

TRAITEMENT

Animaux Nos — Souris	Souche	Jours après inoculation	Jours après infection apparente	Produit	Dose en mgr par 20 gr.
32	Kitega	23	17	Solganal	2 mgr.
33	»	24	20	»	4 mgr.
34	»	38	33	»	2 mgr.
35	»	6	4	Myosalvarsan	6 mgr.
36	»	»	3	»	»
37	»	»	»	»	3 mgr.
38	»	»	»	Solganal « B »	»
39	»	»	»	»	2 mgr.
40	»	12	8	»	2 mgr.5
41	»	4	1		5 mgr.
42	»	»	»	»	»
43	»	»	»	»	2 mgr.5
44	»	»	»	»	»
45	Kitega	4	1	Solganal « B »	1 mgr.25
46		6	1	Solganal Sulfarsénol	S. 2 mgr. As. 1 mgr.
47		»	»	»	S. 1 mgr.
48		»	»	»	As. 2 mgr.
49	Kitega	0	— — —	Solganal	1 mgr.
50		»	— — —	»	2 mgr.
51		»	— — —	Néant	Témoin
52	Kitega	0	— — —	Solganal	2 mgr.
53		0	— — —	»	2 mgr.
54		0	— — —	»	2 mgr.
55				Néant	Témoin

RÉSULTATS				
Sang Périph.	Cerveau	Rate	Immunité	*Observations.*
			présente	Une Souris neuve reçevant 5mgr. par 20 gr, 8 jours avant l'inoculation d'épreuve sert de témoin pour éliminer l'influence du produit Elle s'infecte normalement.
			»	
			»	
0	— — —	— — —	absente	
Mort				
+ 5				Mort.
+ 9				
+ 7				
0	— — —	— — —	incomplète	Réinfection abortive.
+ 9				
+ 9				
+ 14				
+ 9				
+ 5	— — —	— — —	présente	
0	— — —	— — —	absente	S = Solganal. As = 914 Sulfarsénol).
+ 5	— — —	— — —	présente	
0	— — —	— — —	absente	
+ 3				Traitement à l'inoculation, 3 jours retard sur le témoin.
0			absente	Traitement à l'inoculation.
+				
0				» »
0				» »
+ 3				3 jours retard sur le témoin.
+				

tion et moins probable que l'ancienne conception de Erhlich admettant l'action directe sur le parasite.

Conclusion. — I. La Chrysothérapie de l'infection par Sp. Duttoni (Solganal, Solganal « B ») apparaît comme une médication active et bien tolérée. Les résultats varient cependant, selon l'espèce animale en expérience, et surtout la souche de spirochètes. L'association au 914 paraît à conseiller.

II. — L'infection cérébrale latente est particulièrement sensible à la médication.

III. — L'emploi chez l'homme me paraît bien digne d'intérêt, d'une part, à cause de la résistance assez fréquente au 914, d'autre part, parce qu'on peut espérer une action neurotrope dans les cas à réaction méningée marquée (Rodhain et Collaborateurs (7) et peut-être dans les affections oculaires.

IV. — Le mécanisme curatif ne me paraît pas essentiellement différent de ce qu'admet la conception ancienne de Erhlich. Ici également un traitement effectif et précoce empêche le développement de l'immunisation; procédé artificiel de guérison la chimiothérapie, à condition d'être efficace, laisse l'organisme dans de tout autres conditions qu'après la maladie naturelle.

Ecole de Médecine Tropicale, Bruxelles.

(7) *Travaux Mission Scientifique du Katanga*, Bruxelles, 1913.