

Considérations sur le diagnostic et la thérapeutique de la méningo-encéphalite trypanosomique humaine d'après l'observation de quatre Européens atteints de la maladie du sommeil. Existence dans le sang et le liquide encéphalo-rachidien des malades de sensibilisatrices fixant le complément.

PAR

J. RODHAIN, G. VALCKE et Ch. VAN GOIDSENHOVEN.

Il ne manque certes pas, dans la littérature concernant la trypanosomiase humaine africaine, des observations très détaillées d'Européens arrivés au stade de la méningo-encéphalite de la maladie.

Aussi, en relatant les cas des quatre derniers malades que nous avons eu l'occasion de soigner à la Clinique Léopold II, n'avons-nous pas la prétention d'apporter quelque chose de très nouveau à la symptomatologie bien connue de l'affection.

Si nous les présentons, c'est que l'histoire de leur diagnostic et de leur traitement offre, pensons-nous, quelque intérêt et comporte un certain enseignement.

D'autre part, l'observation de ces malades nous a fourni l'occasion de rechercher dans leur sang et leur liquide encéphalo-rachidien la présence de sensibilisatrice pouvant fixer le complément.

Notre mémoire comporte ainsi une partie clinique et thérapeutique à laquelle ont collaboré G. Valcke et J. Rodhain, et une partie expérimentale dont Ch. Van Goidsenhoven et J. Rodhain sont les auteurs.

I. — PARTIE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE.

Voulant éviter d'allonger trop notre étude nous résumerons le plus possible l'histoire clinique et thérapeutique de nos malades, n'insistant que sur les côtés qui méritent de retenir l'attention.

Cas I. : D., Suisse, 42 ans, entre le 21-2-34 dans le service du Professeur M. Roch à l'hôpital Cantonal de Genève, venant du Congo belge.

Antécédents : C'est un colon qui a plus de 10 ans de résidence dans la colonie et qui fut diagnostiqué atteint de trypanosomiase, à Léopoldville, le 17-7-33. Il venait à ce moment de l'Equateur, et faisait remonter son infection au 3 février 1933, par piqûre de Tsé-tsé à l'épaule, dans la région de Gombe, rivière Tshuapa. Les premiers symptômes dataient, d'après le malade, de mai 1933. Il s'endormait à plusieurs reprises dans la journée et il lui était arrivé de se brûler avec sa cigarette et même de provoquer un commencement d'incendie. Comme autres symptômes sont notés : insomnie nocturne, terreurs, angoisses, hydrophobie.

La ponction lombaire pratiquée le 17-7-33 à Léopoldville fournit un liquide fortement altéré : 332,5 leucocytes par mm. c., 7 grands mononucléaires par mm. c. Albumine 0,85 p. m. La présence de trypanosomes n'est pas renseignée. B. W. du sang et du liquide lombaire : négatif. Il n'est pas spécifié non plus que le sang montrait des trypanosomes, mais il faut croire qu'ils ont été vus.

Le malade fut traité par les soins du Dr Bernard, de Kinshasa, et tout ce que le patient peut renseigner c'est qu'il a reçu deux injections endoveineuses d'une poudre blanche (probablement Trypanarsyl), qui auraient amené une amélioration.

Il n'a pu d'ailleurs recevoir un long traitement, car il est déjà à Genève le 18-8-33. D'après ses déclarations il allait beaucoup mieux, ne s'endormait plus et ne présentait plus de tremblement des doigts. Ce mieux trompeur lui fit négliger d'avoir recours au médecin.

Mais au début février 1934, les accès de sommeil diurne reprennent ainsi que des céphalées. Il entre ainsi en observation à l'hôpital Cantonal de Genève le 21-2-34.

Le Professeur Roch relève : somnolence diurne, insomnie nocturne, réflexes vifs du côté gauche; Babinski de deux côtés; inégalité des pupilles qui réagissent d'ailleurs aux deux modes.

Ponction lombaire : Pression 40 (Claude). Queckenstadt 60. Liquide clair, eau de roche. 180 éléments par mm. c. lymphocytes et monocytes. Albumine 0,60 p. m. Nonne Apelt +, Pandy +. Or colloïdal : courbe du type P. G. affaiblie. Trypanosomes : 0.

(La centrifugation du liquide, si elle a été faite, n'est pas renseignée.)

L'examen du sang révèle de la lymphocytose : 39 %, et de l'éosinophilie très modérée : 6 %. De l'autoagglutination des érythrocytes.

La centrifugation est négative au point de vue Trypanosomes, positive au point de vue microfilaires (*Microfilaria perstans*). Le Bauer Hecht négatif, le

Bordet Wasserman légèrement positif. Le Professeur Roch, bien que la présence de Trypanosomes n'ait pas été constatée, pense qu'il s'agit de Maladie du Sommeil et instaure un traitement au Néosalvarsan. Une cure complète n'amène aucun résultat quant au syndrome sommeil et c'est ce qui détermine le Professeur genevois à nous adresser le malade.

Lors de son entrée à la Clinique, le malade se plaint de céphalée frontale intense; il s'endort à plusieurs reprises dans son lit le jour, il est irritable, l'intelligence est affaiblie et manifestation de temps en temps il déraisonne. Il dit ne plus savoir écrire. La mémoire est encore relativement bonne mais manque de précision. Les réflexes rotuliens sont légèrement exagérés.

L'examen de l'appareil visuel fait par le Dr Van den Briel le 26-5 indique : acuité visuelle Droite 1/2; Gauche 1/3, réflexes oculaires normaux, fond de l'œil normal.

La ponction lombaire le 23-5 donne 330 éléments par mm. c. lymphocytes et grands monos. *Trypanosomes présents*. Albumines totales 0,87, Pandy et Weichbrodt + +.

Le diagnostic étant ainsi formel, nous décidons d'appliquer au malade une thérapeutique combinée intensive, le prévenant de la nécessité de recourir aux fortes doses.

D. reçoit ainsi du 26-5 au 13-7, au cours d'une première série : 7 x 1 gr. de Bayer 205 sous forme de Moranyl. 31,5 gr. de Tryponarsyl en 8 injections; 7 x 0,4 gr. de Tristybine Meurice (Dn. 18) correspondant chacune à 0,10 gr. d'Émétine Na.

Cette cure est bien supportée. Les premières doses de Bayer ont provoqué des démangeaisons généralisées qui n'ont pas duré.

Tout au début d'août le malade accuse des troubles oculaires, la vision au loin, dit-il, a diminué.

L'examen des yeux fait le 22-8 par le Dr Van den Briel renseigne : œil droit : vision normale I champ visuel normal; œil gauche : vision 1/2 rétrécissement nasal du champ visuel.

La ponction lombaire pratiquée le 11-8 donne 50 éléments par mm. c., Albumine 0,80.

L'amélioration clinique au début de ce traitement fut rapide, l'irritabilité disparut et le patient ne dort plus durant la journée; il écrit. Vers la fin pourtant, la somnolence diurne réapparaît.

Les résultats de la ponction lombaire du 11-8 ne nous satisfont pas et nous décidons d'adjoindre au traitement le Tryparosan. Les arsenicaux n'ayant pas suffisamment amélioré le malade furent provisoirement abandonnés, et le Bayer 205 fut combiné à l'émétique de potasse.

Du 31 août au 2 septembre, en 3 jours, le malade qui pèse 65 kilos prend 25 gr. de Tryparosan per os et du 3 au 19, 0,07 + 0,08 + 0,09 + 13 x 0,10 injections d'émétique de potasse, entremêlées le 14 d'un gramme de Bayer. La cure se termine par 25 gr. de Tryparosan administrés du 20 au 22-9.

L'amélioration clinique fut cette fois considérable et la ponction lombaire pratiquée le 10 octobre ne fournit plus que 21,9 éléments par mm. c. et 0,6 p. m. d'albumine.

L'examen de l'appareil visuel fait le 10-10 avant la ponction lombaire révéla une certaine aggravation. Le fond de l'œil droit est resté normal, mais à l'œil

gauche il y a une notable décoloration de la papille et un rétrécissement accentué du champ visuel de cet œil.

Notons que le malade n'a plus reçu d'arsénical depuis le 24 juillet.

D. est alors renvoyé en Suisse aux bons soins du Professeur Roch, avec un schéma pour la suite de son traitement qui devait encore comporter en 22 jours : 3 gr. de Bayer 205; 2 fois 25 gr. de Tryparosan; 12 injections d'Emétique de potasse : $1 \times 0,7$; $1 \times 0,9$ et $10 \times 0,10$ gr.

Le traitement fut repris à partir du 22 novembre, mais la dernière dose de 25 gr. de Tryparosan ne fut pas administrée, par crainte pour l'appareil visuel, la paleur du nerf optique s'étant encore accentuée.

L'état oculaire resta depuis lors stationnaire; le champ visuel ne bougea plus; la vision était de 5/5 à droite et 5/10 à gauche au 11 décembre.

La ponction lombaire pratiquée le 22-11-34 avant la reprise du traitement donna : 5 éléments par mm. c. lymphocytes; 0,50 p. m. albumines, or colloïdal + série parenchymateuse.

Il restait donc au point de vue chimique, notablement anormal.

Les dernières nouvelles concernant D. datent du 8 mai 1936. Le Docteur Junet, assistant du Professeur Roch, nous renseigne le malade en excellent état de santé (*).

L'intérêt de cette observation nous paraît résider : 1° dans le diagnostic tardif dû à l'évolution sournoise de l'infection. Il est certain que l'infection de D. remonte plus haut que février 1933. En mai il s'est aperçu des signes non douteux du stade encéphalitique. La première période a donc été silencieuse, car, durant son cours, le malade ne semble pas avoir consulté de médecin; 2° dans le manque d'action manifeste d'une cure complète de Néosalvarsan sur le processus méningo-encéphalitique, et l'action plutôt médiocre du Tryponarsyl (Tryparamide) habituellement efficace.

L'association Bayer-Tryponarsyl Dn. 18 (Trystybyl) se montra manifestement moins active que la combinaison Bayer-Tryparosan-Emétique qui, à notre sens, a guéri le malade.

Relevons enfin que le Tryparosan, et peut-être mieux l'association Bayer-Tryparosan a paru aggraver une lésion du nerf optique amorcée sans doute par le Tryponarsyl.

Cas II : P.

Antécédents : P., Belge, nous fut adressé par le Dr E. psychiatre, le 8-5-39.

(*) Des renseignements plus récents, reçus après le dépôt de notre mémoire, disent qu'en 1939, D. était bien portant, travaillant normalement comme fonctionnaire supplémentaire dans un bureau de l'Etat. Depuis il a été perdu de vue (Pr. Roch).

Une histoire complète de la maladie et des cures instituées nous avait été adressée et nous en extrayons ici les passages principaux. Homme robuste, a fait un terme de service en Afrique comme agent de l'Etat, d'avril 1928 à janvier 1931. A résidé quelques mois à Tchofa, puis le restant du séjour à Pania Mutombo. Accuse 2 petits accès fébriles durant ce terme et rentre en Europe sans se faire examiner, comme le prévoit le règlement.

En 1932 fait un accès de manie aiguë à Alger et est soigné dans une clinique de psychiatrie. Rentré en Belgique en septembre 1934, fait un séjour dans un centre psychiatrique du 4-6-36 au 9-6-37, diagnostic : accès maniaque.

L'examen du sang est négatif au point de vue parasites et B. W. La ponction lombaire ramène un liquide eau de roche avec 35 éléments par mm. c. Albumine 0,35 p. m. Nonne légèrement positif. B. W. et Kahn 0. *Benjoin colloïdal* 222222210000.

On pense à un état symptomatique de P. G. et fait un essai d'impaludation qui avorte.

Le 5-10-36 une nouvelle ponction lombaire confirme la précédente, mais montre 160 éléments par mm. c. avec présence de cellules volumineuses. Un deuxième essai d'impaludation est suivi de succès; le malade fait 10 accès typiques puis reçoit une cure de 6,2 gr. de sulfarsebenyl. Celle-ci influe le liquide lombaire dont la cytologie en février 1937 ne montre plus que 9 éléments par mm. c. En mars-avril 12 injections de lipoquinol. Le malade sort du centre psychiatrique, relativement amélioré, le 8-5-37. Au cours des mois suivants il est traité au Goyl sodique.

Le 9-10-37, à la suite d'un nouvel épisode d'excitation psychomotrice avec violences, P. rentre au sanatorium. Il se calme assez rapidement et sort le 30-1-38.

En mars 1938 est de nouveau pris en observation, une ponction lombaire pratiquée ramène le liquide suivant : Cytologie 32 éléments par mm. c. Albumines 0,45 p. m. B. W. et Kahn négatifs. *Benjoin colloïdal* 222220100000.

Le liquide est cette fois centrifugé, car on pense à la possibilité d'une méningo-encéphalite trypanosomique. L'examen du culot montre : 75 % de lymphocytes, 25 % de grandes formes à noyau volumineux plus pâle, parfois lobulé, protoplasme abondant. (Ce sont nos mononucléaires.) Certains de ces éléments sont remplis de vacuoles refoulant le noyau à la périphérie; aspect mûriformes (en réalité cellules de Mott types). Pas d'éléments microbiens.

Le médecin psychiatre pensait à la trypanosomiase, il n'a pas pu en faire la preuve. A plusieurs reprises il avait insisté auprès des parents pour qu'ils nous envoient leur fils. Celui-ci nous arrive le 10-5-39

C'est un homme robuste, grand, pesant 90 kilos. Il présente du tremblement de la langue et des doigts et une certaine incoordination générale des mouvements. Il existe un semi-signes de Romberg, il tombe à droite, mesure difficilement la ligne droite et ne parvient pas à lacer ses bottines. En mangeant il répand son potage sur la nappe.

Intellectuellement fort diminué, il subit une crise religieuse; euphorique, il nous demande de découvrir le microbe africain dont il souffre lui a-t-on dit.

Pour nous, d'après les antécédents et l'aspect clinique du malade le diagnostic s'imposait, mais il fallait l'assurer.

Le 11-5 nous prélevons 15 c.c. de liquide. La cytologie est typique : 131,9

éléments cellulaires avec mononucléaires, cellules mûriformes et macrophages. Après centrifugations trypanosomes à frais. Albumines totales 60 p. m. Pandy et Weichbrodt positifs. Vu les traitements arsenicaux instaurés, l'arsenico-résistance était fort à craindre. La thérapeutique adoptée fut calquée sur celle employée dans le cas I. Combinaison Bayer 205 (Belganyl) Emétique. Trypanosan et Tryponarsyl (Tryparsamide).

Le résultat clinique fut rapide et excellent et après la première cure le malade était entièrement transformé. Le 3-11-39, la ponction lombaire ramenait le liquide suivant : 1,3 éléments par mm. c. : lymphocytes avec rares mononucléaires; Albumines 0,42 p. m., Pandy et Weichbrodt positifs. Le tremblement de la langue et des doigts, le semi-signes de Romberg ont disparu.

Signalons qu'au cours du traitement, le malade a présenté une éruption érythémateuse généralisée suivie de desquamation et de prurit, phénomènes réactionnels connus comme pouvant être provoqués par le Bayer 205.

Le malade rentre dans sa famille et est laissé provisoirement sans traitement, il est rappelé pour examen le 7-3-40. La ponction lombaire donne 8,7 lympho et mononucléaires moyens par mm. c. Albumines 0,38 p. m., Pandy très légèrement positif, Weichbrodt positif. Cette constatation nous décide à continuer le traitement. P. reçoit à la Clinique 3 gr. de Bayer en 1 semaine et recevra par son médecin traitant 10 × 3 gr. de Tryponarsyl en 10 semaines. Chaque dose de cet arsenical sera accompagnée de 1 gr. d'Hyposulfite de soude endoveineux. L'examen préalable des yeux révèle un état normal.

Lors des événements tragiques du 10 mai, le médecin de la famille était arrivé à la 8^e injection de Tryponarsyl. P. accompagne sa mère en France et ne reçoit plus aucun traitement.

Nous le revoyons le 4-10-40. La ponction lombaire fournit un liquide avec 3,15 lymphocytes et mononucléaires par mm. c. 0,40 d'albumines totales par mm. c. Pandy et Weichbrodt légèrement positifs.

L'état clinique est parfait, l'appareil visuel normal, l'exode en France, au milieu de grandes difficultés, a été fort bien supporté.

La présence de mononucléaires et aussi le taux des albumines nous déterminent à prescrire une nouvelle série de Tryponarsyl. Celle-ci est supportée sans le moindre incident. Le malade est revu le 14-3-41. La ponction lombaire ramène cette fois un liquide normal : 0,6 lymphocytes par mm. c. Albumines 0,25 p. m. Pandy reste très légèrement positif.

Nous croyons cette fois à la guérison définitive, mais notre expérience de la Trypanosomiase nous a rendu prudents et vu que le malade tolère fort bien le Tryponarsyl nous décidons de faire donner une cure de consolidation 10 × 3 gr.

Le malade sera revu en juillet prochain (*).

Nous ne voulons relever dans ce cas que le diagnostic tardif. L'erreur a été commise au début, le psychiatre a été conduit

(*) P. a été réexaminé le 21 juillet 1941. Etat clinique parfait. P. L. 1,6 éléments par mm. c. Sur 72 leucocytes, compté 5 mononucléaires moyens. Alb. totales : 0,28 p. m. Pandy et Weichbrodt négatifs. Le traitement est suspendu. P. sera revu dans trois mois.

sur une fausse voie par la réaction du Benjoin colloïdal. Notons que la réaction à l'or colloïdal éprouvée dans le cas I, D. à Genève avait été également positive dans la zone de la P. G. et ceci est conforme à ce que G. Ledentu et M. Vaucel avaient établi dès 1927 (1).

Le traitement arsenical au Néoarsebenyl et Goyl sodique s'il n'a pas guéri le malade a néanmoins prolongé sa vie, mais a rendu également le diagnostic plus difficile. Il aurait pu se faire que nous n'ayons pas rencontré de trypanosomes dans le liquide lombaire dont la cytologie pour nous était absolument typique. C'est ce qui nous a incité à rechercher dans le sang l'existence de sensibilisatrice fixant le complément ainsi qu'il sera exposé dans la deuxième partie de ce travail.

Cas III : R., citoyen suisse, 24 ans, rapatrié de Freetown (Sierra Leone) pour Trypanosomiase. Admis à la Clinique Léopold II, le 10-2-40.

Le malade était porteur de notes rédigées par le médecin-chef de l'hôpital des Européens de Freetown, le Dr W. N. Greer. Nous les résumons :

Admis à l'hôpital le 2-11-39 pour faiblesse générale, douleurs aux chevilles, insensibilité des orteils des deux pieds et des doigts de la main droite. R. présentait de l'engorgement des ganglions du cou, des aisselles et de l'aîne; des placards érythémateux sur la poitrine et le ventre. Rate à peine sensible. Ponction ganglionnaire : trypanosomes ++.

La ponction lombaire montre 80 éléments par mm. c. pas de trypanosomes. Il est traité par un nouveau composé M et B 800 à raison de 1,6 milligramme par kilogramme, injectés dans les muscles. Il reçoit du 5-11 au 17-11, en 13 jours, 650 mgr. Le traitement est arrêté.

L'engorgement des ganglions a diminué, les parasites ont disparu, le malade accuse un mieux sensible. Il persistait un peu de tachycardie et la P. L. faite le 13-11 montre un liquide avec 27 éléments par mm³ et des traces de globulines.

Le malade peut reprendre un léger travail de bureau. La note du médecin traitant, rédigée le 2-1-40, dit : on considère qu'il est nécessaire que M. R. suive un deuxième traitement. Le médicament M. et B. 800 n'est pas encore d'un usage général, mais il est utilisé à l'École de Médecine Tropicale de Liverpool.

Au moment de son entrée à la Clinique Léopold II, le 10-2-40, M. R. était d'une hypersensibilité extrême. Il appréhendait la moindre piqûre, au point que la prise de 10 c.c. de sang pour centrifugation lui fut pénible. Quant à la ponction lombaire, elle dut être pratiquée sous chloroforme. Elle ramena un liquide avec 89 lymphocytes, mononucléaires et cellules muriformes par mm. c. *Trypanosomes rares* dans le culot de centrifugation. Pandy et Weichbrodt positifs. B. W. et Kahn négatifs.

Nous aurions voulu appliquer à ce malade la cure combinée employée chez nos deux précédents patients, mais son hypersensibilité ne le permettait pas. Les injections endoveineuses étaient difficilement acceptées et il fallait en

réduire le nombre. Le patient reçut donc la thérapeutique combinée Bayer 205-Trypanarsyl. Le malade appartenait à ces trypanosés qui ne dorment pas. Nous les connaissons d'Afrique. M. R. non traité serait rapidement devenu un excité violent. Toute la nuit durant il sonnait l'infirmière de garde, il était inquiet. Pour lui procurer un peu de repos on épuisa toute la gamme des hypnotiques et calmants, ce fut le chloral qui donna les meilleurs résultats, certains jours il en absorba jusque 4 gr. L'insensibilité des pieds avait également réapparue, non pourtant avec la même intensité qu'au début.

L'intellect était intact, mais le malade appréhendait de ne pas guérir. L'état d'hypersensibilité ne céda que lentement à la médication; il finit pourtant par disparaître en même temps que le malade gagnait en poids.

Au moment du 10 mai, le malade avait reçu 3 gr. de Bayer 205 et 36 gr. de Trypanarsyl en 12 doses de 3 gr. Il paraissait apparemment guéri; dormait sans soporifique ou calmant et faisait seul des promenades.

Une ponction lombaire ne put être faite avant son départ de la Clinique. En octobre 1940, nous avons obtenu de ses nouvelles. Il était en bonne santé en France. Il a été dûment prévenu de la nécessité de rester sous contrôle médical.

Au point de vue clinique, le cas offre de l'intérêt par l'absence complète du syndrome sommeil et l'extrême hypersensibilité du patient.

Quant au côté thérapeutique de l'observation, nous y relevons la non-activité du M et B 800 sur le processus méningo-encéphalitique. Les doses médicamenteuses administrées avaient été, il faut le dire, très faibles : 6,5 centigrammes, et la durée de traitement très courte.

Le M et B 800 appartient à la série des composés aromatiques comprenant un groupe amidine, étudiés par E. M. Lourie et Warrington Yorke (2).

Parmi un grand nombre de corps examinés par les auteurs anglais, trois surtout ont montré une activité remarquable dans les infections dues au *Trypanosoma rhodesiense* chez les souris et les lapins. Deux ont été expérimentés chez l'homme en vue d'établir la tolérance d'abord et sont à l'essai chez des trypanosés. Ce sont : R—CH : CH — R et R — O (CH₂) 5,0 — R; dans ces formules R représente le groupement amidine.

NH
 $\begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{matrix} \begin{matrix} \text{N} \\ \text{N} \end{matrix} \begin{matrix} \text{C} \\ \text{C} \end{matrix} \begin{matrix} \text{N} \\ \text{N} \end{matrix} \begin{matrix} \text{N} \\ \text{N} \end{matrix}$. Le 800 M et B est le diamideno-diphenoxypentane dont la formule correspond à la formule : R — O (CH₂) 5 O — R.

Dans leur étude précitée, Lourie et Warrington York disent que les premiers rapports reçus concernant les essais de traitement des trypanosés renseignent une activité très prononcée dans les cas récents. Ils ajoutent prudemment qu'il est encore trop tôt pour formuler une opinion définitive (*).

Dans le cas R, il est évident que le M et B 800 appliqué aux doses employées, n'a pas arrêté l'évolution du processus cérébral.

Cas IV : M. Th., Belge, 42 ans. Au Congo belge depuis 1920. Trois ans à l'Union Minière du Haut Katanga; puis à partir de 1923 réside pendant 13 ans au Maniema, d'abord 3 ans à la Compagnie Loa, ensuite 10 ans comme planteur de café près du fleuve à Kibombo.

Troisième départ juillet 1937. Au début de ce terme fait un grand voyage au Sankuru, avec traversée de nombreuses rivières infectées de *Gl. palpalis*. Deux ou trois mois après, il commence à grossir en même temps qu'il se sent fatigué et devient irritable. Il souffrait fréquemment de céphalée occipitale. Pas d'accès de fièvre.

A cette époque il s'est fait examiner environ tous les 3 mois par un médecin ou un agent sanitaire de passage pour la surveillance des travailleurs noirs. On palpait les ganglions mais on ne faisait pas l'examen du sang. *On n'a jamais trouvé de ganglions chez lui.*

Sa plantation occupait une centaine de travailleurs parmi lesquels, en moyenne, il se trouvait 1 à 2 trypanosés en traitement. Les *Gl. palpalis* étaient nombreuses et dans les plantations voisines il y avait un grand nombre de malades.

Fin 1938, M. Th. a été pris brusquement d'une forte oppression sans douleur ni toux, rendant la position couchée impossible. Il a été hospitalisé pendant un mois à la Mission Américaine à Tunda, où il fut soigné pour pneumonie et affection cardiaque. Il ne se souvient que de 3 symptômes : dyspnée, fièvre et œdème des deux jambes.

Au retour de Tunda l'irritabilité avait disparu, mais le malade souffrait d'asthénie croissante. Il était un peu somnolent le matin, vers 9 heures après sa tournée dans les plantations, mais non pendant le restant de la journée. Il ne faisait même pas la sieste.

Six ou sept mois après le retour de Tunda, donc au mois d'août 1939, M. Th. s'est décidé à rentrer en Europe.

A l'arrêt du steamer, à Alberta, il se rendit au dispensaire du Dr Clemen, médecin des Huileries, pour demander un peu de digitaline.

Le Dr Clemen, apercevant au cou des trypanides que le malade avait un peu partout, a pris une goutte de sang au lobule de l'oreille et constaté la présence de trypanosomes.

(*) Nous avons l'intention de signaler le cas à nos confrères anglais après l'achèvement de la cure instituée. L'éclosion brutale de la guerre nous rendit la chose impossible.

Il a fait une injection de 2 gr. de Bayer 205 et a conseillé au malade de s'arrêter à Léo pour examen complet.

A noter que les trypanides avaient été constatés par l'intéressé avant son séjour à l'hôpital de Tunda, soit environ un an avant son départ pour l'Europe.

Le malade a montré ces plaques érythémateuses (en forme de rondelles et de lunes, dit-il) à deux médecins de passage, mais ils n'y nont pas attaché d'importance.

A signaler toutefois, qu'une prise de sang (goutte au doigt) a été faite à Tunda par un infirmier noir. L'examen a été négatif, mais le malade ne sait pas qui l'a fait. A son arrivée à Léopoldville, la ponction lombaire pratiquée le 30-8-39 ramène un liquide présentant 264 éléments par mm. c. 0,48 albumines pour mille. Cabitto + Weichbrodt +. Présence de trypanosomes. *Traitement* du 30-8 au 6-11-39 :

10 injections hebdomadaires de 2 gr. de Tryponarsyl alternant avec 10 injections de Tristybine (Dn. 18).

Il est examiné le 20-12-39 à la Clinique Léopold II à Anvers : *Ponction lombaire* : Cytologie 84,2 leucocytes par mm. c. Lymphocytes et mononucléaires. Albumines 0,36 p. m. Pandy et Weichbrodt légèrement positifs. Centrifugation : Tryps. O. B. W. et Kahn négatifs.

Traitement du 22-12-39 ou 5-1-40 : 3,50 Bayer 205 ; 1 gr. émétique endoveineux. Du 9 au 11-1-40 : 40 gr. Tryparosan *per os*. Du 16-1 au 12-3-40, 12 injections intraveineuses hebdomadaires de 3 gr. de Tryponarsyl avec chaque fois 1 gr. hyposulfite Na.

Le 12-3-40 prise de 10 c.c. de sang pour réaction de la déviation du complément. Résultat +.

Le traitement achevé, le malade devait revenir fin mai pour réexamen ; les événements de la guerre l'en ont empêché. Il s'est réfugié en France, et se trouvant bien y a prolongé son séjour jusqu'au début de novembre. Il n'est revenu à la Clinique qu'en février, et ce, inquiété par la diminution de ses facultés sexuelles. Il connaissait ce signe par les noirs trypanosés.

Examen le 11-2-41. *Ponction lombaire* : Cytologie : 233,4 lymphocytes par mm. c. Grands monos. Cellules mûrifformes, liquide type. Albumine Sicard et Cantaloube : 0,44 p. m. Réaction de Pandy et Weichbrodt + Trypanosomes présents. Il est repris en traitement du 12-2-41 au 21-2-41, il reçoit 6 gr. de Bayer et 2 fois 3 gr. de Tryponarsyl. A ce moment il se plaint de ce qu'une partie de son champ visuel s'est obscurci. Il est soumis à l'examen du D^r Van den Briel avec résultat suivant : 18-3-41. Notable rétrécissement concentrique du champ visuel de l'œil droit. Le fond est encore normal. L'acuité visuelle *centrale* est normale aux verres. La tension de l'artère centrale de la rétine est de 35 (45 la fois précédente). L'ophtalmologue met en garde contre la continuation du traitement arsenical.

Remarquons que le 3-1-40, avant de reprendre les injections de Tryponarsyl, l'examen du fond des yeux par le D^r Van den Briel n'avait rien révélé d'anormal. Acuité visuelle normale aux verres ; fond normal.

Le Tryponarsyl est suspendu et remplacé par le präparat As. 9736, nouveau produit fabriqué à Hoechst et qui chez les animaux s'est montré capable d'influencer les souches de trypanosomes brucei et gambiense résistantes aux arsenobenzols.

Il s'administre comme le Neosalvarsan, du 21-3-41 au 20-5 ; Th. a reçu 7,45

en 11 injections, dont 5 de 0,90. Le malade est mis au repos pour 4 semaines. La ponction lombaire du 10-6-41 indique une amélioration mais commande la reprise du traitement. Ponction lombaire : 96,5 leucocytes par mm. c. lymphocytes et mononucléaires Trypanosomes : 0. Albumines : 0,40. Présence de gl. rouges 6,8 par mm. c.

L'état des yeux s'est amélioré le 7-4. Le champ visuel s'est agrandi dans tous les méridiens. La tension de l'artère centrale de la rétine a augmenté : 40. L'œil gauche est resté tout à fait normal.

Ce malade guérira-t-il ? Nous n'oserions l'affirmer aujourd'hui.

L'intérêt de cette observation réside dans le diagnostic tardif en rapport avec *l'absence de ganglions*. Le malade n'accuse pas d'accès fébriles. Il est assez fruste. Le moment de son infection est difficile à fixer. Lui-même le fait remonter à la deuxième moitié de 1937 et il est possible qu'il en soit ainsi. Les trypanides qui font partie de la symptomatologie classique de la Trypanosomiase africaine ne paraissent pas avoir retenu l'attention de ceux qui l'ont examiné au Maniema.

Le traitement à Léopoldville, où l'on trouva un liquide déjà altéré avec trypanosomes, a amélioré le malade, mais la thérapeutique intensive pourtant qui a été appliquée dès son retour en Europe ne l'a pas guéri.

Le 12-3-40, à la fin de ce traitement, la réaction de la déviation du complément pratiquée avec le sang restait d'ailleurs fortement positive. Il est trop tôt pour porter un jugement sur l'efficacité réelle du nouveau produit 9736 As.

L'échec du Bayer et de la Tryparsamide (Tryponarsyl) dans ce cas de méningo-encéphalite est patent.

En ce qui concerne le premier de ces produits, il est connu qu'il ne pénètre pas dans le liquide encéphalo-rachidien, du moins en quantité appréciable. Nous ne croyons pas sans intérêt de rappeler à ce sujet un essai fait par l'un de nous avec le liquide encéphalo-rachidien de D. (cas 1).

Le 9-8, D. a reçu 1 gr. de Bayer 205, c'était le 7^e depuis le 28-5.

Nous pratiquons, le 11-8, une ponction lombaire qui indique encore : 50 éléments par mm. c. et 0,80 % d'albumines totales. Ce qui commanda la continuation du traitement.

Nous avons ensuite éprouvé l'action préventive du liquide lombaire vis-à-vis d'un *Trypanosoma brucei* en inoculant dans

le péritoine de souris un mélange de liquide lombaire plus trypanosomes.

Les deux souris qui ont reçu 2 cc. de liquide lombaire plus trypanosomes dans le péritoine ont succombé aussi rapidement que les témoins.

Les deux souris qui ont reçu 1 cc. de liquide lombaire auquel nous avons ajouté 0,000025 et 0,00005 gr. de Bayer 205 ont survécu.

Mais chez Th. le Tryponarsyl n'a pas non plus jugulé l'infection et nous appréhendons fort que le Trypanosome soit devenu arsenico-résistant. L'adjonction du Tryparosan plus émétique n'a pas non plus été efficace.

Discussion. — Résumant les résultats de la *thérapeutique* chez ces quatre trypanosés arrivés au stade de la méningo-encéphalite, nous obtenons 3 succès, 1 échec. Si nous y ajoutons 2 autres Européens traités par l'un de nous avec feu A. Broden et qui tous deux ont guéri par la combinaison : Bayer 205-Tryparsamide-Émétique, nous enregistrons 5 succès sur 6 chez des malades ayant des trypanosomes dans leur liquide encéphalo-rachidien avec troubles nerveux accusés.

Ce résultat montre à quel point la thérapeutique est actuellement puissante contre les infections relevant du *Trypanosoma gambiense* lorsqu'il est possible de suivre attentivement les malades. Hâtons-nous d'ajouter que l'application d'une thérapeutique souvent très compliquée ne serait guère applicable dans la pratique de la brousse.

Les bons résultats obtenus ne nous ont pas fait sentir la nécessité d'appliquer la méthode de la synergie médicamenteuse du Professeur Lannoy. En réalité d'ailleurs, lorsque nous entremêlons des injections de fortes doses de Bayer avec celles de l'émétique ou de Tryponarsyl, nous pratiquons la synergie. Le Bayer ne s'élimine que lentement et est certainement présent dans le sang lorsque l'émétique et le Tryponarsyl y sont introduits. Néanmoins la nouvelle méthode offre un intérêt incontestable, celui de mettre à l'abri d'accidents oculaires. En cas d'échec du As. 9736 nous y aurons recours chez le malade Th.

La méthode a d'ailleurs donné de bons résultats ainsi qu'il résulte des statistiques de Sicé et Torresi (3). La combinaison synergique Emétique-Tryparsamide leur a donné 69,23 % et celle Emétique-Tryposcyl, 45,88 % de succès dans des cas de méningo-encéphalite. Les résultats seraient encore meilleurs quand la synergie Bayer-Tryparsamide serait mise en jeu. Ajoutons qu'à Léopoldville Van den Branden (4) signalait en 1927 obtenir, par l'emploi de la Tryparsamide seule, 51 % de guérisons chez les trypanosés arrivés au stade nerveux de l'infection.

En ce qui concerne le *diagnostic*, les observations I et II mettent en évidence la non-spécificité des réactions de floculation : or colloïdal, Benjoin colloïdal. Elles ne peuvent servir à séparer la méningo-encéphalite syphilitique de la méningo-encéphalite trypanosomique.

Ce fait avait été dûment reconnu par G. Ledentu et M. Vaucel (1) qui les premiers ont étudié la réaction du benjoin colloïdal dans la trypanosomiase humaine africaine. En ce qui concerne les liquides avec hyperalbuminose et hyperleucocytose, ils arrivent à la conclusion que la floculation est la règle avec les variantes suivantes :

a) La floculation de la « zone méningitique seule » est tout à fait rare; b) la réaction paralytique jusqu'au 12^e ou 13^e tube est beaucoup plus fréquente; et c) dans la majorité des cas seule « la zone syphilitique » est précipitée.

H. Fairbank (5), appliquant le test de Lange à l'or colloïdal, au liquide encéphalo-rachidien d'un certain nombre de malades infectée du *T. rhodesiense*, conclut que dans les périodes avancées de l'affection on peut rencontrer les courbes de la paralysie générale.

Les réactions de floculation étant en réalité en rapport avec l'augmentation des globulines ou mieux avec la diminution de la valeur albumines/globulines ne peuvent avoir une spécificité réelle.

A ce sujet, il nous faut relever que les publications quelquefois très étendues qui traitent des altérations du liquide encéphalo-rachidien au cours des divers états pathologiques ne font

souvent qu'effleurer celles qui relèvent de la trypanosomiase humaine africaine, si tant est qu'elles en font mention. Cette constatation est d'autant plus étrange que les modifications du liquide encéphalo-rachidien au cours de l'infection à *Trypanosoma gambiense* ont été décrites avec précision et étudiées quant à leurs variations au cours du traitement dès 1908 et 1909. Il n'est peut-être pas inutile de rappeler ici que ce sont deux auteurs belges, Broden et Rodhain (6) qui, ainsi que le relève A. Dubois (7), sont les vrais codificateurs de la ponction lombaire en matière de trypanosomiase, bien avant que la méthode fût de pratique courante en syphiligraphie.

La reconnaissance tardive de la nature vraie de l'affection chez trois de nos malades est certainement en rapport avec l'évolution latente de l'infection, et il semble bien que chez l'un des patients le signe classique de l'engorgement ganglionnaire n'ait pas existé ou du moins ait été très peu apparent.

Fourmials (8) a récemment insisté sur les erreurs de diagnostic en matière de trypanosomiase et présenté une série d'exemples intéressants, relevés parmi les malades de l'hôpital militaire Michel Levy, à Marseille.

Sans doute, même un observateur attentif peut laisser échapper le parasite, mais la méconnaissance réelle de l'infection réside presque toujours dans un défaut d'examen. Il en fut certainement ainsi pour les médecins qui n'attachèrent pas aux plaques érythémateuses du malade Th. l'importance qu'il eût fallu.

En région où la trypanosomiase est endémique, il faut toujours y songer; aussi bien qu'en contrée paludéenne, la possibilité de l'infection malarienne doit être présente à l'esprit du médecin. L'examen du sang en étalement et en goutte épaisse doit être pratiqué qu'il y ait engorgement ganglionnaire ou non, ce à chaque examen du consultant.

En cas de doute, la ponction lombaire s'impose; mieux que les signes cliniques elle révélera une atteinte débutante du névraxe. En l'absence de trypanosomes du sang, du suc ganglionnaire et du liquide, et en face d'une altération cytologique et chimique liquidienne, le Bordet-Wasserman, s'il est négatif, éliminera la syphilis ou la spirillose de Dutton. En cas de posi-

tivité de la réaction, la difficulté d'un diagnostic exact augmente; l'étude cytologique attentive du liquide, la présence de cellules mûrifomes peut encore orienter le diagnostic.

La réaction de la déviation du complément faite avec un antigène trypanosome pourra faire reconnaître la nature exacte de l'affection, ainsi que nous le verrons dans la deuxième partie de notre étude.

Un dernier point à discuter est celui de savoir si l'atteinte légère du nerf optique d'un œil chez deux des malades (I et IV) doit être mise uniquement sur le compte du traitement arsenical : Tryparsamide-Tryponarsyl, employé à haute dose 2,50 et 3 gr. ? ou si les autres combinaisons médicamenteuses : Bayer-Emétique-Tryparosan y ont joué un certain rôle ?

L'action toxique des arsenicaux organiques pentavalents sur le nerf optique est connue, et il semble bien que dans nos cas ce soit le Tryponarsyl qui doit être rendu responsable des troubles visuels. Il nous faut relever pourtant que chez le malade D. la reprise d'un traitement d'où l'arsenic était exclu et qui comportait une combinaison Tryparosan-Bayer 205 Emétique, ait paru aggraver un début d'atrophie papillaire de la rétine.

Ni le Bayer ni l'émétique ne sont réputés toxiques pour le nerf optique, et le Professeur Roch s'est montré prudent en suspendant l'emploi du Tryparosan.

Il doit cependant rester un doute sur l'action réelle de cette matière colorante sur le nerf optique. Son emploi dans la thérapeutique des trypanosomiasés est du reste exceptionnel et risque d'être abandonné entièrement dans la suite.

II^e PARTIE.

Sur la présence de sensibilisatrices fixant le complément dans le sang et dans le liquide encéphalo-rachidien de malades atteints de méningo-encéphalite trypanosomique.

La recherche de l'existence dans le sang d'animaux infectés de trypanosomes de sensibilisatrices fixant le complément en présence d'un antigène spécifique, a fait l'objet de très nom-

breux travaux. Les essais de Citron (9) datent de 1907 et furent suivis de près par ceux de toute une série d'autres : Weber, Manteufel, Landsteiner, Müller Pötzl, Hartoch, Yaki-moff, Levaditi, C. Schilling, pour ne citer que les tout premiers. Les résultats obtenus furent divergents. Il faut dire que la plupart des auteurs de cette première période employaient comme antigène des extraits divers d'*organes riches* en trypanosomes.

Dès le début pourtant, un fait général se dégagait de ces travaux ; c'est que la réaction positive n'était pas strictement spécifique, mais constituait une *réaction de groupe*. D'autre part, des constatations précises furent relevées quant à la précocité de l'apparition de réactions positives pour certaines trypanosomiasis. Ainsi chez les lapins parasités de *Trypanosoma equiperdum*, il fut constaté que la réaction devenait positive déjà après 11 jours d'infection. Dans la suite, la haute importance prophylactique, et les difficultés réelles du diagnostic précoce de la dourine amena les chercheurs à concentrer leur attention sur la découverte d'une méthode pratique, autre que la recherche du Trypanosome dans le sang ou les humeurs.

Peu à peu, grâce surtout aux travaux des auteurs américains et canadiens, se dégagait une technique précise qui, appliquant à la dourine la réaction de Bordet Gengou, permet un diagnostic certain et précoce de l'affection.

De même que dans le mal du coït, la rareté des parasites dans le sang des malades se retrouve chez l'homme atteint de la trypanosomiasis américaine. Aussi voyons-nous également ici une série de tentatives faites en vue du diagnostic par la mise en œuvre de la réaction de la déviation du complément. Ces tentatives furent également couronnées de succès.

La principale difficulté pratique des techniques employées réside toujours dans la préparation de l'antigène.

Pour la dourine, Watson (10) emploie un extrait aqueux glycérolé. Zotner (11) un extrait alcoolique de corps de *Trypanosoma equiperdum* préalablement lavés. Pour la trypanosomiasis américaine, la méthode de A. Machado et C. Gueriro (12) prépare un extrait aqueux de rate contenant de nombreuses formes de multiplication intracellulaires du *Trypano-*

soma cruzi. Plus récemment, Kelsner (13) se sert de formes culturales et Liem Soei Diong (14) prétend que, en desséchant les cultures, on obtient un antigène stable qui conserve ses propriétés pendant plus d'un an.

Pour ces deux trypanosomiasés, l'une animale, l'autre humaine, la réaction a une haute portée pratique. A première vue, il peut paraître étrange que jusqu'ici personne ne se soit appliqué à rechercher chez l'homme atteint de léthargie africaine l'existence de sensibilisatrice fixant l'alexine en présence d'un antigène spécifique ou de groupe. La raison principale réside certainement dans le fait que, en général, le diagnostic de l'infection est relativement aisé : les *Trypanosoma gambiense* et *rhodesiense* peuvent, dans la généralité des cas, être mis en évidence, sans grande difficulté, dans le sang, la lymphe ou le liquide cérébrospinal des malades.

Il faut y ajouter que l'antigène spécifique est difficile à préparer et peu stable ; et enfin, que la réaction n'est pas absolument spécifique.

L'idée des essais que nous exposons dans ce travail nous est venue à la suite de l'observation du cas P. (II) relaté dans la première partie de ce mémoire. En face des signes cliniques et en l'absence de trypanosomes dans le sang et dans le liquide encéphalo-rachidien, le B. W. étant négatif, la réaction au Benjoin colloïdal positive, le neurologue, qui l'a examiné avant nous, conclut à la Paralyse Générale. La pensée nous est venue que la réaction de la déviation du complément avec un antigène trypanosome aurait peut-être éclairé le diagnostic. De fait, la réaction pratiquée d'abord avec le sang se montra fortement positive. Nous avons voulu, dès lors, étendre nos essais. Ceux-ci ont porté jusqu'ici sur trois malades atteints de méningo-encéphalite trypanosomique (cas II-III-IV). Comme contrôle, nous avons disposé de deux anciens trypanosés guéris.

Les trois malades, P., R. et T. ont contracté leur infection : deux au Congo belge, le troisième dans le territoire de Sierra Leone, dans l'aire de répartition de *Trypanosoma gambiense*. C'est donc du *Trypanosome gambiense* que relève leur maladie.

TABLEAU 1. — Résultat des réactions de déviation du complément chez le malade P. (

Date des réactions.	Résultats		Etat cytologique et chimique du liquide encéphalo-rachidien.	Observations
	Sérum sanguin.	Liquide encéphalo-rachidien.		
16-5-1939	Empêchement complet de l'hémolyse avec 0,3, 0,2, 0,01 0,05 sérum chauffé.	Non éprouvé.	131 leucocytes par mm. c. lymphocytes. Alb. tot. 0,6 ‰ Pand y et Weichbrodt positifs. Tryps. présents.	Signes cliniq encéphalo-mo te. A partir d date subit un ment combin Belganyl-Em Tryponarsyl-rosan jusqu'a 1939.
2-12-1939	Sérum chauffé 0,2 cc. anticomplémentaire. Empêchement complet à 0,15 cc. partiel à 0,1 et 0,05 cc.	Pas éprouvé.	1,3 leuc. par mm. c. Vu 2 mononucléaires Alb. tot. 0,42. Pand y et Weichbrodt positifs.	Etat clinique ment amélior
21-3-1940	Sérum chauffé. Empêchement complet de l'hémolyse à 0,3, 0,2 cc. presque complet à 0,1 et 0,02 cc. non chauffé.	Empêchement complet de l'hémolyse à 0,3 et 0,2 presque complet à 0,1. Hémolyse complète à 0,02 cc. non chauffé.	8,7 lymphocytes et mononucléaires moyens par mm c. Albumines totales 0,38 g. ‰. Pand y et Weichbrodt très légèrement positifs.	
5-11-1940	Sérum chauffé : Empêchement presque complet de l'hémolyse : à 0,3 +++ partiel ++ à 0,2 et 0,1. Sérum non chauffé : empêchement partiel à 0,02 et 0,01.	Hémolyse à 0,3, 0,2 et 0,1 chauffé. 0,02 et 0,01 non chauffé.	3,15 lymphocytes et et mononucléaires par mm. c. Alb. tot. 0,40 ‰ Pand y et Weichbrodt légèrement positifs.	A continué le ment et au po vue clinique guéri. Une fr du liquide enc lo-rach. du 21- servé à la glac servi de contr la réaction; il encore empêcl 0,1 cc.
2-4-1941	Antigène équiperdum. Sérum chauffé. Empêchement complet: 0,3, 0,2, 0,1. Hémolyse 0,01. Sérum non chauffé empêchement 0,01 hémolyse. Antigène rhodesiense. Sérum chauffé : empêchement complet 0,3 et 0,2 presque complet à 0,1. Hémolyse 0,01. Sérum non chauffé : hémolyse 0,02 et 0,01.	Chauffé: trace d'empêchement à 0,2 cc. +. Hémolyse à 0,1 et 0,01. Non chauffé : hémolyse complète 0,01. Pas de traces d'empêchement aux mêmes doses que ci-dessus.	0,6 lympho. par mm. Alb. tot. 0,25 ‰ Pand y très légèrement positif.	L'état clinique maintient p Suivra une c consolidation, voir en juillet
21-7-1941	Chauffé : empêchement presque complet de l'hémolyse à 0,3 et 0,2 cc., empêchement partiel à 0,01. Hémolyse com à 0,0. De même à 0,02 et 0,01 non chauffé.	Négatif à 0,3 cc. et toutes doses plus faible	2 éléments par mm. c. 5 mononucléaires moyens pour 72 leucocytes. Albumines totales 0,28 ‰. Pand y et Weichbrodt négatifs.	Etat clinique n

TABEAU II. — Résultats des réactions chez les malades trypanosomés et les deux témoins guéris de leur trypanosomiase.

Désignation du malade.	Date de la réaction.	Résultats		Etat du liquide lombaire.	Observations.	
		Sérum sanguin.	Liquide encéphalo-rachidien.			
Th.	21-3-40	0,2 ++++ 0,1 +++ 0,02 +++	non éprouvé.	Le 20-12-39 : 84,2 leucoc. mm. c. Album. tot. 0,36 ‰ B. W. et Kahn : — Pas vu de trypanomes.	Etait en traitement depuis le 22-12-39.	
	28-2-41	<i>Antigène equiperdum.</i> S. chauffé : 0,3 et 0,2 ++++ 0,1 et 0,01 +++ non chauffé : 0,02 et 0,01 ++++		Liquide chauffé : 0,3, 0,2, 0,1 et 0,01 : +++ non chauffé : 0,02 et 0,01 +++	6-2-41 : 233,4 éléments par mm. c. Liq. type. Pandy et Weichbrodt : + Trypanosomes présents.	Sérum et liq. prélevés le 6-2-41 & conservés en glacière. Traitement interrompu depuis le 12-3-40.
		<i>Antigène rhodcsiense.</i> S. chauffé : 0,3 et 0,2 ++++ 0,1 et 0,01 — non chauffé : 0,02 ++++ 0,01 —		0,3-0,2 et 0,1 0,01 et 0,02 négatifs.		
	18-7-41	S. chauffé : 0,3 trace d'empêchement de l'hémolyse. légèrement anticomplémentaire. 0,2 trace d'empêchement de l'hémolyse. hémolyse complète aux doses plus faibles.	pas prélevé.			
R.	21-3-40	0,3, 0,2, 0,1 ++++ 0,02 non chauffé ++++	0,3 + 0,2, 0,1, 0,02 négatifs.	14-2-40: 89 élém. par mm. c. Liq. type. Alb. 0,5 gr. ‰. Pandy et Weichbrodt : + Trypanosomes présents.	Le liq. C. R. a été prélevé le 14-2-40 et conservé à la glacière 35 j. avant que la réaction n'ait pu être pratiquée.	
L.	21-3-40	négatif. B. W. négatif.	négatif.	7-12-37 : normal. 20-11-39 : normal.	Infection contractée en 1937 et traitée dès le début. Guéri.	
M.	3-7-40	négatif. B. W. négatif.	négatif.	1,6 élém. lymph. par mm. c. Alb. 0,24 ‰. Pandy et Weichbrodt négatifs.	Ancien malade avec liq. lombaire type et tryps. présents en avril 1927. Guéri par Trypanarsyl - Bayer 206.	

Explication des signes : ++++ Empêchement total de l'hémolyse.
 +++ » quasi total de l'hémolyse.
 ++ » partiel de l'hémolyse.
 + Trace d'empêchement.
 — Hémolyse-totale.

Comme antigène, nous nous sommes servis de *Trypanosoma equiperdum*, et dans un cas, à titre de comparaison, de *Trypanosoma rhodesiense*. Pour sa préparation nous avons suivi la technique de Mohler, Eichhorn et Buck, dont l'un de nous avait l'expérience, l'ayant employée maintes fois pour le diagnostic de la dourine. Les trypanosomes, *equiperdum* ou *rhodesiense*, sont isolés du sang des rats infectés, par centrifugation fractionnée, puis lavés à l'eau salée à 8,5 %. Les corps flagellés réunis dans le dernier culot sont additionnés de deux fois leur volume d'un mélange à parties égales de glycérine pure et neutre et d'eau physiologique.

Les sérums et les liquides encéphalo-rachidiens ont tous été éprouvés aux doses de 0,3, 0,2, 0,1 après inactivation à 56° pendant 30 minutes et pour certains à 0,02 et 0,01. En ces cas, à titre de comparaison, nous avons également essayé des doses de 0,02 et 0,01 des mêmes liquides non inactivés.

La dose d'antigène employée a été régulièrement 0,15 cc. de l'antigène préparé comme il est dit plus haut, dilué au 1/10° (La réaction pratiquée au bain-marie à 40° (2 périodes de 20 minutes) est confirmée le lendemain sur les tubes maintenus à la température du laboratoire.

Nous avons pu, chez deux malades, répéter les réactions au cours du traitement et nos observations seront continuées chez le premier (P.); elles portent déjà sur une période de deux ans et vu l'intérêt particulier qu'elles présentent nous les résumons dans un tableau à part. Celles qui concernent les deux autres patients et les témoins sont réunies dans un deuxième tableau.

L'analyse des résultats montre : que dans le sang du malade P. la réaction se maintient positive depuis deux ans, malgré l'amélioration clinique considérable. La quantité de sensibilisatrice a pourtant diminué, car au 21-3-40 l'empêchement était complet à 0,02 cc. ++++ non chauffé; à la même dose, le 2-4-41, c'est à peine s'il y a encore une trace d'empêchement +.

En ce qui concerne le liquide encéphalo-rachidien, la réaction qui était positive à 0,3 et 0,2 et même 0,1, le 21-3-40, est

négative le 5-11-40 et peut être considérée comme telle le 2-4-41 (*).

Il résulte de l'examen de ces résultats que chez deux anciens trypanosés guéris il n'existe de sensibilisatrice ni dans le sang ni dans le liquide céphalo-rachidien. La guérison de ces malades remonte pour l'un à plus de 10 ans, pour l'autre à 2 ans. Ils servent donc aussi comme témoins normaux.

D'autre part, il appert clairement aussi, que dans le sang des deux trypanosés Th. et Ri. il existe des sensibilisatrices déviant le complément en présence de l'antigène Trypanosome et que la réaction est encore positive avec 0,02 cc. de sérum non chauffé.

Le liquide encéphalo-rachidien du malade Th. empêche également l'hémolyse; toutefois à un degré notablement moindre que le sang; le liquide céphalo-spinal du malade Ri. qui montrait des trypanosomes ne possède qu'un faible pouvoir empêchant. Ce dernier eût sans doute été plus grand si la réaction avait pu être faite immédiatement après la ponction lombaire.

Si nous considérons l'ensemble des résultats compris dans les deux tableaux nous pouvons dire :

1. — Que le sang de trois malades atteints de trypanosomiase au stade méningo-encéphalitique a montré une réaction de Bordet-Wasserman pratiquée avec un antigène *T. equiperdum* positive.

2. — Que chez deux de ces malades, la réaction pratiquée dans le liquide encéphalo-rachidien s'est montrée également positive. Chez le troisième malade le résultat fut douteux. La teneur de sensibilisatrice est moins élevée dans le liquide encéphalo-rachidien que dans le sang.

3. — Chez le malade P. qui sous l'influence de la thérapeutique s'améliora au point que son liquide encéphalo-rachidien redevint normal, la réaction positive du liquide lombaire devint négative alors que persistaient encore dans le sang des sensibilisatrices.

(*) Les réactions faites le 21-7-41, après le dépôt de notre mémoire, confirment et accentuent encore ces données.

Discussion. — Nous ne voulons provisoirement conclure rien de plus de ces observations. Elles suggèrent pourtant certaines considérations qui, au point de vue diagnostic et immunologique, ne sont pas dépourvues d'intérêt.

Elles montrent d'abord que chez l'homme trypanosé la réaction de Bordet-Gengou pratiquée avec un antigène de *Tr. equiperdum* peut être utilisée pour le diagnostic, du moins chez les patients arrivés au stade encéphalitique de l'infection.

Tous nos trois malades avaient subi des traitements, deux en vue de guérir leur infection reconnue, un troisième afin de juguler une paralysie générale progressive, le diagnostic étiologique n'ayant pu être fixé. Ces thérapeutiques avaient été insuffisantes, ainsi que le prouvaient l'état clinique de deux des patients et l'examen du liquide lombaire chez tous les trois.

Or, c'est précisément chez ces malades traités avec des arsenicaux que le diagnostic étiologique (ou sa confirmation parasitaire) est souvent particulièrement difficile. Sous l'influence des anticorps élaborés par l'organisme, le trypanosome peut rester absent du sang, en quantité décelable au microscope du moins, pendant de longues périodes et sa présence dans le liquide lombaire est sujette à de grandes variations. Dans ces cas, la réaction de Bordet Wasserman avec un antigène *T. equiperdum*, peut constituer un procédé utile de diagnostic. Comme les sensibilisatrices sont plus abondantes dans le sang, c'est avec le sérum sanguin qu'il conviendrait de pratiquer la réaction.

Nous avons voulu pourtant éprouver si l'antigène fourni par le *Trypanosoma rhodesiense*, qui pour la plupart des parasitologues ne diffère pas spécifiquement de *Trypanosoma gambiense*, ne donnerait pas des résultats meilleurs que celui extrait de l'agent causal de la dourine.

Les résultats obtenus chez deux de nos malades, aussi bien avec le sang qu'avec le liquide encéphalo-rachidien, ont montré que l'antigène *equiperdum* était en réalité supérieur à l'antigène *rhodesiense*. Déjà Bessemans (15) avait signalé que pour le diagnostic de la dourine l'antigène *rhodesiense* était inférieur à celui de *Tr. brucei*, néanmoins il était intéressant de vérifier

le fait chez l'homme infecté d'un trypanosome qui au point de vue zoologique appartient à la même espèce que celle qui fournit l'antigène. La notion de réaction du groupe s'en trouve certes singulièrement renforcée. La persistance de la réaction positive dans le sang du malade P., cliniquement guéri, fait naturellement poser la question de savoir : *après combien de temps, en cas de guérison effective, les sensibilisatrices envisagées disparaissent-elles du sang ?*

D'après Ciucca (16), cette disparition serait rapide chez le cheval douriné, guéri et récemment Van den Branden (17) a signalé que chez les lapins infectés de *Trypanosoma brucei*, la réaction de Bordet-Gengou devenait négative déjà trois semaines après la dernière dose curative du Bayer 205. La réaction pourrait ainsi devenir un critérium de guérison et permettre, comme le propose Ciucca, la conservation d'animaux dourinés autrement voués à l'abattage.

Ceci suppose que la négativation de la réaction une fois obtenue soit définitive, mais il n'est pas impossible que la positivité ne puisse disparaître temporairement pour réapparaître au cours de rechutes.

Nos quelques observations ne permettent évidemment pas de répondre à ces questions.

Ce que nous avons observé, c'est que chez le malade P. les sensibilisatrices avaient disparu du liquide encéphalo-rachidien lorsque celui-ci était devenu normal, et alors qu'elles persistaient encore dans le sang. Ce fait n'est évidemment pas étonnant, il est conforme à ce que l'on sait sur l'origine et la présence des anticorps dans le liquide encéphalo-rachidien. C'est dans le sang que se forment d'abord les anticorps, et toute modification de la perméabilité méningée favorise leur passage dans le liquide encéphalo-rachidien. D'après cela on peut prévoir qu'au début de l'infection chez les trypanosés dont le liquide encéphalo-rachidien est peu altéré, les sensibilisatrices envisagées ici ne seront pas trouvées. Chez les malades dont le traitement a ramené à la normale la constitution cytologique et chimique du liquide lombaire, les sensibilisatrices disparaîtront. Il sera sans doute intéressant de rechercher si la dispari-

tion des anticorps du liquide lombaire précèdera toujours leur disparition du sang ou si, comme dans la syphilis cérébro-spinale tertiaire (P. G. P. et tabès) avec laquelle la trypanosomiase présente tant d'analogie clinique, il se trouvera des cas où la réaction sera ou deviendra négative dans le sang alors qu'elle persistera dans le liquide encéphalo-rachidien.

Nous ne croyons pas qu'il en sera ainsi, car, bien plus que la syphilis, la trypanosomiase chez l'homme est une infection sanguine, et l'antigène trypanosome ne disparaît jamais du sang au même point que ne le fait le tréponème pâle.

En ce qui concerne l'apparition primitive dans le sang des sensibilisatrices dont question ici, à en juger de ce qui est connu pour *Trypanosoma equiperdum* chez les lapins et les chevaux, on peut prévoir qu'elle sera précoce. Rappelons qu'un de nous, avec Schoenaers (18), a pu montrer que chez le cheval expérimentalement infecté de *Trypanosoma equiperdum* la réaction était positive déjà au 7^e jour après l'inoculation des parasites. Ajoutons d'ailleurs que la méthode comme procédé de diagnostic à la période de début de la trypanosomiase africaine humaine, où les flagellés sont en général faciles à déceler dans le sang ou la lymphe, n'aura que rarement un intérêt réel.

L'obtention d'un antigène stable faciliterait grandement son application pratique et, sous ce rapport, il serait curieux de connaître ce que donnerait chez l'homme trypanosé l'antigène alcoolique de Zottner.

Les recherches qui depuis 1940 s'effectuent au laboratoire de Léopoldville, disposant d'un matériel humain considérable, apporteront sans doute, sur toutes ces questions, plus de lumière que les quelques essais fragmentaires que nous avons exposés ici.

*Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold, Anvers.
Ecole de Médecine Vétérinaire de l'Etat, Cureghem.*

Samenvatting. — In het eerste deel van het schrift wordt nadruk gelegd op de bijzonderheden aangaande de diagnostiek en de behandeling van 4 gevallen van Trypanosomiasis bij

Europäers allen met Trypanosomen in het lombaalvocht. Bij eene der lijdens (geval II) werd de etiologische diagnostiek eerst vastgesteld 8 jaar na de terugkeer uit Belgisch Kongo. De zieke was intusschen behandeld geworden voor Dementia paralytica.

Geval III betreft een Zwitser geïnfecteerd nabij Freetown. Hij werd plaatselijk behandeld door het produkt M. en B. 800, de « diamideno-diphenoxypentane » eene der talrijke verbindingen beproeft door E. M. Lourie en Warrington Yorke. Het middel genas echter de zieke niet.

Drie patienten werden door eene gecombineerde therapie Bayer 205-Tryponarsyl-Emetiek en Tryparosan behandeld. Bij de vierde kon enkel de combinatie Bayer 205-Tryponarsyl worden aangewend.

Eene der zieken vertoonde recidief en zal waarschijnlijk niet genezen.

Wat de diagnostiek aangaat, drukken de schrijvers op de hooge waarde der « cellen van Mott » in het lombaalvocht en de niet specifieke beteekenis der flocculatiereacties van Lange en Guillain.

Het tweede deel handelt over de komplement binding reactie in het bloed en het lombaalvocht der zieken. De techniek gebruikt is deze in voege voor de serodiagnostiek der Dourine.

In de sera van 3 patienten werd de reactie positief gevonden alsook in het lombaalvocht van twee der lijdens.

BIBLIOGRAPHIE.

1. — G. Ledentu et M. Vaucel. — *La réaction du benjoin colloïdal dans la Trypanosomiase humaine*. Bull. Soc. Path. Exot., 1927, t. XX, p. 865.
2. — E. M. Lourie et W. Yorke. — *Ann. Trop. Med. et Paras.*, 1939, t. XXXIII, pp. 289-312.
3. — A. Sice et Torresi. — *L'application des synergies médicamenteuses au traitement de la trypanosomiase humaine*. Bull. Soc. Path. Exot., 1938, t. XXXI, p. 946.
4. — F. Van den Branden. — *Rapport sur le fonctionnement du laboratoire de Léopoldville et ses services annexes pendant l'année 1927*. Ann. Soc. Belge Méd. Trop., t. VIII, 1928.
5. — H. Fairbank. — *Lange's colloïdal gold reaction and the estimation of*

- total proteins in the cerebrospinal fluid of Rhodesian Sleeping Sickness and their signification in prognosis.* Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg., 1934, t. XXVII, p. 471.
6. — A. Broden et J. Rodhain. — *Le liquide cérébrospinal dans la trypanosomiase humaine.* Bull. Soc. Path. Exot., 1908, t. I, p. 496. *Idem.* Nevraxe, 1901, t. X, p. 63 et p. 171.
 7. — A. Dubois. — *Remarques d'ordre historique à propos de la rachi-centèse dans la trypanosomiase humaine.* Bull. Soc. Path. Exot., 1930, t. XXIII, p. 289.
 8. — Fourmials. — *Des erreurs de diagnostic en matière de trypanosomiase.* Bull. Soc. Path. Exot., 1938, t. XXXI, p. 772.
 9. — Citron, dans Kraus et Levaditi. — *Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung*, 2^e vol., pp. 1112, 1909.
 10. — Watson. — *Dourine and the complement fixation test.* Parasitology, 1915, t. 8, p. 156.
 11. — Zotner. — *Valeur pratique de la déviation du complément par antigène alcoolique stable dans le diagnostic de la dourine.* Bull. Soc. Path. Exot., 1934, t. XXVII, p. 159.
 12. — A. Machado et C. Guerero. — *Brasil Medico*, 1913.
 13. — Kelser. — *A complement fixation test for Chagas disease, employing artificial culture antigen.* Am. Jl. Trop. Med., 1936, vol. 16, pp. 47-57.
 14. — Lien Soei Diong. — *Onderzoekingen over Triatoma infestans als overbrenger van enkele pathogene organismen en over de complement binding reactie bij de ziekte van Chagas.* Utrecht, 1938.
 15. — A. Bessemans et E. Leynen. — *Valeur antigénique de certains spirochètes et de différentes souches de Trypanosomes pour le diagnostic de la Dourine chez les équidés, par la réaction de Bordet-Gengou.* C. R. Soc. Biol., 1922, t. LXXXVII, p. 797.
 16. — Ciucca. — *Bull. off. intern. des épizooties*, 1933, t. VII, n^o 1, p. 172.
 17. — F. Van den Branden. — *Considérations au sujet du séro-diagnostic de la trypanosomiase.* Bull. Soc. Path. Exot., 1940, t. XXXIV, p. 81.
 18. — L. Van Goidsenhoven et F. Schoenaers. — *Infection expérimentale du cheval par Trypanosoma equiperdum entretenu sur cobaye.* Ann. Soc. Belge de Méd. Trop., 1939, t. XIX, n^o 2, p. 245.
-