

Notes sur l'action curative et préventive de la propamidine

PAR

L. VAN HOOF, C. HENRARD et E. PEEL.

La propamidine est le di-isethionate de 4 : 4'-diamidino-diphénoxypropane. Ce composé est considéré comme ayant approximativement les mêmes propriétés thérapeutiques que la pentamidine dans diverses affections parasitaires et notamment dans les leishmanioses et les trypanosomiasés.

1. — *Action curative sur l'homme et toxicité.*

Les injections ont été faites, de préférence dans les muscles, à la dose de 0,001 à 0,002 gr. par Kgr., répétées tous les jours ouvrables à une série de malades hospitalisés au Lazaret de Léopoldville. Le traitement a été conduit d'après la tolérance du malade et en ne dépassant pas la dose limite totale de 2,5 ctgr. par Kgr. pour une série d'injections.

Cinq malades à la première période de la maladie du sommeil et dont le liquide céphalo-rachidien était normal ou très légèrement altéré (leucocytose à 15 ou 20 par mm. c. au plus, albumines normales) ont subi ce traitement en 1943 et n'ont pas fait de rechute depuis lors.

Un malade infecté par un trypanosome résistant à la tryparamide et dont le L.C.R. renfermait 31 cellules par mm. c. et 0,40 % d'albumine (Sicard et Cantaloubé) a supporté 14 injections de 1,5 mmgr. par Kgr. Depuis 1943, il n'y a pas eu de rechute, mais le taux de l'albumine rachidienne ne s'est pas modifié. Le pronostic reste donc réservé.

Un autre malade, au même stade de l'affection, mais infecté par un trypanosome non résistant, a reçu 11 injections de 2 mgr. par Kgr. Rechute après trois mois avec aggravation des altérations du liquide céphalo-rachidien.

Un volontaire, qui venait d'être infecté par un trypanosome arsénorésistant, reçoit 10 injections de 0,001 gr. par Kgr. La stérilisation est obtenue et elle se maintient pendant quelques semaines d'observation. Mais l'état clinique médiocre est une certaine altération du liquide céphalo-rachidien (33 cellules, 0,40 ‰ albumine) nous forcent de le traiter énergiquement par d'autres médicaments.

Une femme de 50 Kgr., cas moyennement avancé (L.C.R.— 130 cellules, 0,56 ‰ albumine, Weichbrodt franchement positif), reçoit une cure prudente de 0,001 gr. par Kgr. que nous devons interrompre dès la quatrième injection à cause de symptômes de parésie, puis de paralysie des membres inférieurs. La malade meurt peu après, cachectique.

Un enfant de 11 ans, poids 29 Kgr., L. C. R: 470 cellules, 0,71 ‰ d'albumine, porteur d'un trypanosome non résistant à la tryparsamide, supporte bien une première série de 10 injections de 1 mmgr. par Kgr. à la suite de laquelle le liquide céphalorachidien ne renferme plus que 194 cellules et 0,45 ‰ d'albumine. Vu l'amélioration clinique, il reçoit une deuxième série d'injections. Mais, deux mois après la fin de celle-ci, il présente un syndrome paralytique flasque des deux membres inférieurs qui en impose pour la paralysie infantile. Il y a, en plus, une parésie des groupes fléchisseurs du bras gauche. Le diagnostic de poliomyélite se justifiait d'autant plus que d'autres cas de cette affection étaient signalés dans l'agglomération et que les symptômes de paralysie étaient apparus brusquement après une période fébrile accompagnée de troubles gastro-intestinaux. Tout rentre néanmoins dans l'ordre après quelques semaines. L'infection trypanosomique n'a pas été influencée; au contraire, les altérations du liquide se sont accentuées et nous entreprenons le traitement par la tryparsamide.

Nous avons observé que la dose de 1 mmgr. par Kgr. ne fait disparaître que lentement les trypanosomes, la stérilisation du sang n'étant obtenue, au plus tôt, que 48 heures après l'infection, parfois seulement après 70 heures.

Les effets toxiques immédiats sont comparables à ceux de la pentamidine, mais moins prononcés. Ils sont négligeables lorsque l'administration se fait par voie intramusculaire.

Les accidents nerveux graves que nous avons observés doivent être attribués probablement à la propamidine. Ils rappellent des cas analogues signalés par Kirk et Henry. (1)

Lorsque la propamidine est administrée dans la veine, il se produit immédiatement une chute de la tension qui s'accompagne de sensations désagréables : suée, vertige, dyspnée, état nauséux allant jusqu'au vomissement. Très souvent, les malades ressentent un fourmillement ou un prurit intense qui se manifeste alors que l'injection n'est pas terminée. Rarement survient la syncope. Tous ces phénomènes sont évités par l'injection intramusculaire et de plus, par cette voie, il est possible de faire supporter à un malade la dose de 0,003 gr. par Kgr. du sel bichlorhydrate ou de 0,005 par Kgr. du sel isethionate.

Dans les heures qui suivent l'injection, nous avons noté assez souvent un état d'abattement et de somnolence. Mais l'accident le plus sérieux a été signalé par le Dr. Eeraerts, à savoir l'avortement chez les femmes enceintes, après une injection préventive intramusculaire de 0,005 gr. par Kgr. D'après Eeraerts (2), l'effet abortif se manifeste une demi-heure à deux heures après l'injection par de fortes contractions de l'utérus. A la dose d'environ 0,0025 gr., il ne se produit que quelques douleurs passagères. L'effet abortif n'est pas général et n'atteint que 50 % des femmes enceintes pour une dose unique de 5 milligr. par Kgr.

2. — *Action curative et préventive de la propamidine chez le cobaye.*

Quelques cobayes infectés ont été soumis à des doses croissantes de pentamidine. Il en résulte que 0,002 gr. par Kgr.

guérissent les infections récentes. Les doses plus fortes, 0,003 à 0,005 gr., sont tolérées sans accident.

Essais de protection :

a) pour une dose unique de 0,004 gr. par Kgr.

Le cobaye 922 est piqué 30 jours plus tard par des glossines infectieuses. Ces piqûres sont répétées à intervalles réguliers. Le cobaye devient positif le 63^e jour. Durée probable de la protection : 30 jours en tenant compte d'une immunisation éventuelle. Sinon : environ 50 jours.

Le cobaye 930 est piqué 14 jours plus tard par des glossines et les repas infectants se continuent jusqu'au 159^e jour. L'animal est positif le 164^e jour. Dans cette expérience il faut tenir compte de l'immunité acquise assez tôt par l'animal en expérience.

Le cobaye 924 reçoit des inoculations de sang infecté à partir du 21^e jour. Ces inoculations sont répétées environ une fois par semaine. Il s'infecte après 51 jours.

Le cobaye 925, traité de la même manière, s'infecte après 66 jours.

b) pour 3 doses successives de 0,004 gr. par Kgr.

Le cobaye 926 reçoit des inoculations de sang infecté à partir du 21^e jour. Il est positif le 111^e jour.

Le cobaye 931 est soumis à des piqûres de glossines infectieuses à partir du 17^e jour. Dans l'espace de 6 mois, 30 glossines infectieuses se nourrissent sur lui. L'animal devient positif le 220^e jour.

Dans l'ensemble, ces résultats sont comparables à ceux que nous (3) avons obtenus avec la pentamidine. Les expériences sont néanmoins sujettes aux remarques dont furent l'objet, de la part de Fulton (4), celles sur l'action préventive de la pentamidine. Le facteur immunisation peut avoir allongé la période de protection. Afin de le vérifier, nous avons soumis une série de cobaye traités par une dose unique de propamidine à une infection unique, soit par inoculation, soit par voie cyclique.

Par inoculation la protection la plus courte fut de 20 jours et la plus longue de 50 jours.

Par piqûre de tsé-tsé: la protection la plus courte fut de 21 jours et la plus longue de 110 jours.

3. — *Essais pratiques de chimioprophylaxie.*

Nous n'avons pu contrôler l'action préventive de la propamidine sur des volontaires. La prévention obtenue chez l'animal semblait d'ailleurs suffisante pour tenter des essais de chimioprophylaxie dans les foyers endémiques de trypanosomiase. Ces essais furent confiés à divers médecins des services de l'assistance médicale aux indigènes.

La Direction des Services Médicaux recommanda d'administrer, à titre préventif, une dose unique de 0,005 gr. de propamidine par Kgr. Bien que sachant, par les essais ci-dessus rapportés, que trois doses cumulatives ont une efficacité incontestablement supérieure, c'est pour des raisons pratiques d'organisation que la dose unique fut préférée. Il faut qu'une équipe médicale du service itinérant puisse, autant que possible, ne convoquer qu'une seule fois un indigène qui, au cours de la même séance, est examiné, identifié, inscrit et injecté. Le noir se soumet facilement à cette mesure qui ne le touche qu'une seule fois, alors que par la méthode de trois injections, entraînant un séjour de 3 ou 4 jours auprès de la résidence provisoire du médecin, on risquait des absences, des difficultés de ravitaillement et de logement et divers autres aléas.

L'essentiel est de faire précéder l'injection protectrice par un examen très sérieux. L'examen clinique, la palpation et la ponction des ganglions engorgés ne suffisent pas. Il faut y joindre obligatoirement l'examen du sang en goutte épaisse ou par la centrifugation dans les cas douteux. Malgré ces précautions, des malades, soit récents, soit avancés, peuvent échapper au triage préliminaire. Ce seront, par exemple, des cas récents en période négative, des malades chroniques anciens traités dont l'état clinique et le liquide céphalo-rachidien sont normaux, mais qui feront ultérieurement une récidive, et des cas chroniques dont on n'aura pas fait la ponction lombaire parce que leur psychisme et leur état clinique ne sont pas sensiblement altérés.

Dans un foyer endémique soumis à la chimioprophylaxie, les chances d'infection diminuent fatalement par le fait du premier recensement de toute la population au cours duquel la totalité (ou presque la totalité) des malades sont repérés et mis en traitement. Le réservoir humain de flagellés est supprimé et il ne reste comme virus circulant que celui que portent les glossines ou les hôtes vertébrés éventuels, tels que les animaux domestiques. Il s'ensuit que si l'on ne conserve pas dans la communauté indigène une petite réserve d'individus servant de témoins, il sera bien difficile d'apprécier la valeur de la méthode.

Par analogie avec la pentamidine, il a été estimé que la durée de protection pour l'homme s'étendrait à 6 mois, mais en l'absence d'essais sur volontaires, il a été demandé de pratiquer les premiers contrôles 3 mois après l'injection protectrice. C'est sur ces bases générales que 23.450 indigènes se trouvaient en surveillance en 1946, dont 8.450 dans la province de Léopoldville, 10.000 dans la province de Lusambo, 4.000 dans la province de Costermansville et 1.000 au Ruanda-Urundi. D'après les premiers rapports reçus, les résultats sont satisfaisants. Citons celui du Dr. Eeraerts qui a observé 8.000 indigènes pendant 18 mois et administré deux injections protectrices à intervalle de 6 mois sans trouver un seul cas nouveau de trypanosomiase, et celui du Dr. Claessens, qui a traité plus de 4.000 noirs et n'a observé qu'un seul indigène suspect d'être infecté à la fin de la période de 6 mois de protection. Ces deux rapports ont trait à des régions où l'endémicité de la trypanosomiase est particulièrement grave.

RÉSUMÉ.

La propamidine a une action curative et préventive de l'infection par *T. gambiense* qui peut être comparée à celle de la pentamidine. La propamidine est cependant plus toxique. A doses cumulatives, elle a provoqué des accidents parésiques et paralytiques qui suggèrent une atteinte des cordons antérieurs de la moelle. A dose préventive, il nous a été rapporté qu'elle

agit sur les fibres musculaires lisses de l'utérus au point de provoquer fréquemment l'avortement.

Samenvatting. — De therapeutische werkzaamheid der propamidine, hetzij als geneesmiddel der gambiae trypanosomiasis, hetzij als beschermingsmiddel dezer infectie mag vergeleken worden met de werking der pentamidine. Nochtans heeft de propamidine eene meerdere toxiciteit. Oplopende dosissen hebben tijdelijke verlammingen veroorzaakt welke op een letsel der motorische bundels van het ruggemerg doen denken. Volgens het verslag van een ander navorsers zou soms propamidine, in beschermingsdosis toegediend, het abortus hebben veroorzaakt.

*Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold, Anvers.
Institut Princesse Astrid, Léopoldville.*

BIBLIOGRAPHIE.

1. R. Kirk and A. J. Henry. — Observations on the toxicity of stilbamidine. *Ann. Trop. Med. and Paras.*, 1942, vol. 38, n° 2, p. 99.
 2. W. Eeraerts. — La propamidine comme préventif dans deux foyers de trypanosomiase humaine au Congo Belge. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1947, vol. XXVII, n° , p.
 3. L. Van Hoof, C. Henrard et E. Peel. — Chimio prophylaxie de la maladie du sommeil par la pentamidine. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1946, t. XXVI,
 4. J. D. Fulton. — The prophylactic action of various aromatic diamidines in trypanosomiasis of mice. *Ann. of Trop. Med. and Paras.*, 1944, vol. 38, n° 1, p. 78.
-