

Institut Royal Colonial Belge

SECTION DES SCIENCES NATURELLES
ET MÉDICALES

Mémoires. — Collection in-8°.
Tome XI, fasc. 9 et dernier.

Koninklijk Belgisch Koloniaal Instituut

AFDEELING DER NATUUR-
EN GENESKUNDIGE WETENSCHAPPEN

Verhandelingen. — Verzameling
in-8°. — T. XI, afl. 9 en laatste.

LE
CONTRÔLE BIOLOGIQUE
DES GLYPHÉNARSINES

(Tryparsamide, Tryponarsil, Novatoxyl, Trypothane)

PAR

le Dr J.-F. VAN DEN BRANDEN

Directeur du Laboratoire central de l'Administration de l'Hygiène,
Professeur à l'Institut de Médecine tropicale Prince Léopold,

Membre du Conseil Supérieur d'Hygiène,

Membre du Conseil Supérieur d'Hygiène coloniale,

Membre associé de l'Institut Royal Colonial Belge,

Membre titulaire

de la « Koninklijke Vlaamsche Academie voor Geneeskunde van België »,

Membre titulaire de la Société belge de Biologie,

Membre titulaire de la Société belge de Médecine tropicale,

Membre associé de la Société de Pathologie exotique de Paris.



BRUXELLES

Librairie Falk fils,

GEORGES VAN CAMPENHOUT, Successeur,
22, rue des Paroissiens, 22.

BRUSSEL

Boekhandel Falk zoon,

GEORGES VAN CAMPENHOUT, Opvolger,
22, Parochianenstraat, 22.

1942

LISTE DES MÉMOIRES PUBLIÉS

COLLECTION IN-8°

SECTION DES SCIENCES MORALES ET POLITIQUES

Tome I.

- PAGÈS, le R. P., *Au Ruanda, sur les bords du lac Kivu (Congo Belge). Un royaume hamite au centre de l'Afrique* (703 pages, 29 planches, 1 carte, 1933) . . . fr. 125 »

Tome II.

- LAMAN, K.-E., *Dictionnaire kikongo-français* (XCIV-1183 pages, 1 carte, 1936) . . . fr. 300 »

Tome III.

1. PLANQUAERT, le R. P. M., *Les Jaga et les Bayaka du Kwango* (184 pages, 18 planches, 1 carte, 1932) . . . fr. 45 »
2. LOUWERS, O., *Le problème financier et le problème économique au Congo Belge en 1932* (69 pages, 1933) . . . fr. 12 »
3. MOTTOULLE, le D^r L., *Contribution à l'étude du déterminisme fonctionnel de l'industrie dans l'éducation de l'indigène congolais* (48 pages, 16 planches, 1934) . . . fr. 30 »

Tome IV.

MERTENS, le R. P. J., *Les Ba dzing de la Kamtsha :*

1. Première partie : *Ethnographie* (381 pages, 3 cartes, 42 figures, 10 planches, 1935) . . . fr. 60 »
2. Deuxième partie : *Grammaire de l'Idzing de la Kamtsha* (xxx1-388 pages, 1938) . . . fr. 115 »
3. Troisième partie : *Dictionnaire Idzing-Français suivi d'un aide-mémoire Français-Idzing* (240 pages, 1 carte, 1939) . . . fr. 70 »

Tome V.

1. VAN REETH, de E. P., *De Rol van den moederlijken oom in de inlandsche familie* (Verhandeling bekroond in den jaarlijkschen Wedstrijd voor 1935) (35 bl., 1935) . . . fr. 5 »
2. LOUWERS, O., *Le problème colonial du point de vue international* (130 pages, 1936) . . . fr. 20 »
3. BITREMIEUX, le R. P. L., *La Société secrète des Bakhtimba au Mayombe* (327 pages, 1 carte, 8 planches, 1936) . . . fr. 65 »

Tome VI.

- MOELLER, A., *Les grandes lignes des migrations des Bantous de la Province Orientale du Congo belge* (578 pages, 2 cartes, 6 planches, 1936) . . . fr. 100 »

Tome VII.

1. STRUYF, le R. P. I., *Les Bakongo dans leurs légendes* (280 pages, 1936) . . . fr. 55 »
2. LOTAR, le R. P. L., *La grande chronique de l'Ubangi* (99 pages, 1 figure, 1937) . . . fr. 15 »
3. VAN CAENEGHEM, de E. P. R., *Studie over de gewoontelijke strafbepalingen tegen het overspel bij de Baluba en Ba Lulua van Kasai* (Verhandeling welke in den Jaarlijkschen Wedstrijd voor 1937, den tweeden prijs bekomen heeft) (56 bl., 1938) . . . fr. 10 »
4. HULSTAERT, le R. P. G., *Les sanctions coutumières contre l'adultère chez les Nkundó* (Mémoire couronné au Concours annuel de 1937) (53 pages, 1938) . . . fr. 10 »

Tome VIII.

- HULSTAERT, le R. P. G., *Le mariage des Nkundó* (520 pages, 1 carte, 1938) . . . fr. 100 »

INSTITUT ROYAL COLONIAL BELGE

MÉMOIRES

KONINKLIJK BELGISCH KOLONIAAL INSTITUUT

VERHANDELINGEN

TABLE
DES MÉMOIRES CONTENUS DANS LE TOME XI.

1. Contribution à l'étude de l'enfance noire au Congo belge (82 pages, 2 diagrammes, 1941); par le D^r R. VAN NITSEN.
 2. Recherches sur le Paludisme dans les villages et les camps de la division de Mongbwalu des Mines d'or de Kilo (Congo belge) (75 pages, 1 croquis, 1941); par le D^r J. SCHWETZ.
 3. Recherches morphologiques et systématiques sur les caféiers du Congo (Mémoire couronné au Concours annuel de 1937) (184 pages, 19 planches, 1941); par J. LEBRUN.
 4. Étude d'une souche de *Trypanosoma Cazalboui* (*Vivax*) (38 pages, 1941); par le D^r J. RODHAIN.
 5. L'Érosion. Problème africain (30 pages, 2 planches, 1941); par M. VAN DEN ABEELE.
 6. Les Maladies de l'Hevea au Congo belge (42 pages, 4 planches, 1941); par P. STANER.
 7. Recherches sur la calcémie chez les indigènes de l'Afrique centrale (54 pages, 1941); par R. RESSELER.
 8. Le contrôle biologique des Néoarsphénamines (Néosalvarsan et produits similaires) (71 pages, 5 planches, 1942); par le D^r J.-F. VAN DEN BRANDEN.
 9. Le contrôle biologique des Glyphénarsines (Tryparsamide, Tryponarsyl, Novatoxyl, Trypotane) (75 pages, 1942); par le D^r J.-F. VAN DEN BRANDEN.
-

INSTITUT ROYAL COLONIAL BELGE

Section des Sciences Naturelles et Médicales

MÉMOIRES

KONINKLIJK BELGISCH KOLONIAAL INSTITUUT

Afdeeling der Natuur- en Geneeskundige
Wetenschappen

VERHANDELINGEN

In-8° — XI — 1942

BRUXELLES
Librairie Falk fils,
GEORGES VAN CAMPENHOUT, Successeur,
22, rue des Paroissiens, 22.

BRUSSEL
Boekhandel Falk zoon,
GEORGES VAN CAMPENHOUT, Opvolger,
22, Parochianenstraat, 22.

1942

**M. HAYEZ, Imprimeur de l'Académie royale de Belgique,
rue de Louvain, 112, Bruxelles.**

(Domicile légal : rue de la Chancellerie, 4)

N° réf. 2019

LE
CONTRÔLE BIOLOGIQUE
DES GLYPHÉNARSINES

(Tryparsamide, Tryponarsil, Novatoxyl, Trypothane)

PAR

le Dr J.-F. VAN DEN BRANDEN

Directeur du Laboratoire central de l'Administration de l'Hygiène,
Professeur à l'Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold,
Membre du Conseil Supérieur d'Hygiène coloniale,
Membre associé de l'Institut Royal Colonial Belge,
Membre titulaire
de la « Koninklijke Vlaamsche Academie voor Geneeskunde van België »,
Membre titulaire de la Société belge de Biologie,
Membre titulaire de la Société belge de Médecine tropicale,
Membre associé de la Société de Pathologie exotique de Paris.

Mémoire présenté à la séance du 22 novembre 1941.

LE

CONTRÔLE BIOLOGIQUE

DES GLYPHÉNARSINES

(Tryparsamide, Trypanarsil, Novatoxyl, Trypothane)

Le contrôle biologique des glyphénarsines se borne à l'essai de toxicité. Les glyphénarsines ayant une formule chimique bien définie, et leur fabrication étant stable, on a estimé inutile de compléter le contrôle de la toxicité par l'essai de l'activité biologique thérapeutique.

Depuis l'année 1920, où les premiers essais de l'activité thérapeutique de la tryparsamide ont été effectués, au laboratoire de Léopoldville, ce produit a montré une action constante sur les indigènes et les Européens trypanosés, traités par ce médicament. Cette action constante prouve péremptoirement l'inutilité d'un contrôle thérapeutique sur l'animal trypanosé avant la mise dans le commerce des produits.

Les caractéristiques auxquelles le tryparsamide doit répondre ont été définies en premier lieu par l'Institut Rockefeller de New-York, où le produit a été synthétisé.

Celui-ci doit posséder des propriétés physiques bien déterminées : poudre cristalline blanche, sans odeur, etc., et être exempt d'impuretés provenant de la fabrication.

Les teneurs en arsenic, en azote et en eau doivent correspondre à certaines limites. Enfin, en dernier lieu, un dosage biologique sur le lapin donne la mesure de la toxicité qui doit correspondre à celle que la glyphénarsine possède normalement.

La pharmacopée belge IV, qui décrit le même produit sous le nom abrégé de glyphénarsine, n'a repris, des caractères ci-dessus, que les données physiques; les autres caractères qu'elle décrit ne permettent que l'identification du produit et la recherche d'impuretés grossières telles que l'arsenic minéral, les chlorures et les sulfates solubles.

La pharmacopée signale la teneur théorique en arsenic de la glyphénarsine sans indiquer les limites entre lesquelles cette teneur peut osciller, alors qu'elle donne ces limites pour l'arsacétine. Nous admettons donc qu'il s'agit d'un simple renseignement, le chiffre théorique, à moins d'un hasard et quelle que soit l'origine du produit, n'étant jamais atteint dans une analyse.

Si les réactions de la pharmacopée belge IV, au sujet de la glyphénarsine permettent de garantir la nature de cet arsenical, elles ne sont pas en mesure d'y déceler la présence d'impuretés organiques arsenicales qui proviennent des matières premières ou de réactions secondaires se produisant pendant la fabrication.

Ces impuretés peuvent n'exister qu'en quantité très minime et l'examen chimique ne fournit souvent que fort peu de renseignements à leur sujet. Ni les dosages exigés par les auteurs américains, ni les réactions qualitatives de la pharmacopée belge ne sont susceptibles de déceler leur présence.

Ces facteurs, quelle que soit leur nature, doivent néanmoins exister, puisque certains produits, conformes au point de vue chimique, montrent une toxicité accrue pour l'animal d'essai.

C'est la raison pour laquelle, malgré les investigations chimiques les plus minutieuses et les plus adroites, on conseille d'effectuer un essai biologique pour tous les produits de l'espèce et nous ne pouvons qu'approuver cette manière de voir.

Nous savons, néanmoins, que cette méthode n'est pas

sans reproches, par suite de la tolérance différente de l'animal et de l'homme aux toxiques.

Si elle ne fait que nous rapprocher du but, sans nous le faire atteindre, en considérant que l'animal est certainement le plus sensible des réactifs dont nous disposons, l'essai biologique doit être le complément indispensable des recherches de laboratoire dans le cas d'un médicament arsenical complexe tel que la glyphénarsine.

Des données numériques sur la toxicité de la glyphénarsine ont été publiées par divers auteurs; nous ne citerons que celles de l'Institut Rockefeller et celles de Launoy et Engler. Tous les essais ont été pratiqués sur le lapin et par voie intraveineuse.

L'Institut Rockefeller indique comme dose léthale 0,90 gr. de tryparsamide par kilo de lapin.

La dose qui doit être tolérée pour un produit acceptable est de 0,75 gr. $\frac{\text{gr.}}{1000}$, la mortalité ne pouvant pas dépasser 40 % après 7 jours d'observation, l'essai étant pratiqué sur 5 animaux.

Launoy et Engler obtiennent 100 % de mortalité avec une dose de 0,85 gr. $\frac{\text{gr.}}{1000}$ de tryparsamide et une mortalité de 50 % avec une dose de 0,75 gr. par kilo, l'observation des animaux devant être poursuivie pendant 30 jours.

Nous avons examiné un nombre important de glyphénarsines (tryponarsyl « Meurice » et tryparsamide « Poulenc ») et nous pouvons affirmer que, pour les produits de bonne qualité, à la dose de 0,75 gr. $\frac{\text{gr.}}{1000}$, tous les animaux survivent après une période d'observation de 7 jours. La dose tolérée 100 % est donc pratiquement de 0,75 gr. pour le lapin tenu en observation durant 7 jours. Nous avons voulu ensuite nous rendre compte si les lapins supportent les doses supérieures à la dose admise et avons mis en expérience les glyphénarsines actuellement fabriquées, c'est-à-dire le tryponarsyl, la tryparsamide, le novatoxyl et le tryprothane. Cet essai était rendu souhaitable par cer-

taines observations médicales qui tendaient à établir une différence possible de la toxicité entre ces diverses marques de glyphénarsine.

Les lapins ont été injectés avec ces divers produits à raison de 1 gr. par kilo de poids.

Lors d'un premier essai, nous avons obtenu les résultats suivants :

TRYPONARSYL « MEURICE ». — 1 gr. par kilo de poids est toléré dans la proportion de 60 %.

TRYPARSAMIDE « POULENC ». — 1 gr. par kilo de poids dans la proportion de 60 %.

NOVATOXYL. — 1 gr. par kilo de poids est toléré dans la proportion de 80 %.

TRYPOTHANE. — 1 gr. par kilo de poids est toléré dans la proportion de 60 %.

Lors d'un second essai, les résultats suivants ont été obtenus :

TRYPONARSYL « MEURICE ». — 1 gr. par kilo de poids est toléré dans la proportion de 80 %.

NOVATOXYL. — 1 gr. par kilo de poids est toléré dans la proportion de 60 %.

TRYPOTHANE. — 1 gr. par kilo de poids est toléré dans la proportion de 60 %.

Il résulte de ces essais que les quatre glyphénarsines actuellement fabriquées possèdent une toxicité comparable.

Il n'y a donc pas lieu si, pour certaines raisons, on désire forcer la dose de 2 gr. couramment admise, de donner la préférence à l'un ou à l'autre de ces médicaments, sous le prétexte qu'il accuserait une toxicité moindre.

Disposant peu de temps après d'un matériel animal en quantité suffisante, nous avons désiré étendre cette expé-

rimentation et atteindre progressivement les doses limites et les doses mortelles 100 %, les chiffres actuellement connus nous paraissant devoir être absolument révisés.

Nous avons augmenté progressivement le dosage et nous avons pu atteindre sans dommage le taux de 1,25 gr. de produit par kilo de lapin. Au delà de cette dose, des irrégularités, provenant de la sensibilité variable de l'animal à la glyphénarsine, commencent à apparaître.

Nous donnons ci-dessous les détails des essais avec la dose indiquée, les doses comprises entre 0,75 gr. et 1,25 gr. n'ayant donné lieu à aucun incident.

Nous avons utilisé trois produits de provenance différente.

Au point de vue chimique les trois produits étaient conformes aux prescriptions américaines et belges.

La durée d'observation des animaux après le délai officiel de 7 jours a été étendue à 1 mois, sans perte appréciable.

Tryponarsyl contrôle, n° 2276.

1,25 gr. par kilo de lapin.

Poids, en grammes, des lapins observés pendant 7 jours :

1.730	—	1.660	1.590	1.760	1.920	1.920	2.000
1.980	1.990	2.050	1.980	2.070	2.160	2.100	2.040
2.000	2.120	2.010	2.060	2.160	2.240	2.280	2.230
1.750	1.710	1.820	1.720	1.830	1.820	1.850	1.900
1.750	1.650	1.850	1.900	1.960	1.970	1.910	2.000

Bilan : les 5 lapins injectés survivent.

Tryparsamide « Poulenc Frères », lot n° 543.

1,25 gr. par kilo de lapin.

Poids, en grammes, des lapins observés pendant 7 jours :

2.360	2.370	2.320	2.390	2.420	2.480	2.480	2.510
2.370	2.310	2.250	2.215	2.160	2.270	2.240	2.200
2.300	2.230	2.220	2.195	2.150	2.150	2.180	2.240
2.010	1.960	1.960	1.905	1.940	2.020	2.030	2.100
1.810	1.790	1.730	1.640	1.820	1.960	2.010	2.050

Bilan : les 5 animaux injectés survivent.

**Tryparsamide « Powers Weightmann-Rosengarten Co
Philadelphia », lot n° 56.**

1,25 gr. par kilo de lapin.

Poids, en grammes, des lapins observés pendant 7 jours :

1.840	1.800	1.885	1.880	1.930	1.940	1.990	2.040
2.220	2.300	2.305	2.385	2.300	2.330	2.500	2.400
2.120	2.200	2.180	2.220	2.230	2.260	2.320	2.330
2.290	2.290	2.400	2.425	2.410	2.460	2.500	2.520
1.820	1.870	1.870	1.880	1.940	2.010	2.040	2.060

Bilan : les 5 animaux injectés survivent.

Obtiendrait-on régulièrement la même tolérance ?

Nous croyons pouvoir répondre par l'affirmative, mais l'expérience devrait être répétée sur une grande échelle à cause de la variabilité bien connue de la tolérance des animaux d'expérience vis-à-vis des toxiques.

Nous faisons pourtant remarquer qu'au delà de la dose de 0,85 gr. qui devrait, d'après Launoy et Engler, donner lieu à une mortalité de 100 %, nous avons, en additionnant les animaux utilisés à chaque palier, fait l'essai sur une soixantaine de lapins, ce qui permet d'exclure l'intervention du hasard.

Nous avons recherché à notre tour la dose léthale 100 %, ce qui nous a amené à des dosages impressionnants.

Nous avons encore obtenu pourtant des résultats très satisfaisants à la dose de 1,50 gr. et une toxicité réelle n'est apparue qu'aux doses de 1,75 gr. et 2 gr. par kilo.

Une léthalité 100 % n'a été atteinte qu'à la dose de 2,50 gr. de tryponarsyl, par kilo de lapin.

Nous reproduisons, ci-dessous, les données numériques de ces essais en faisant remarquer que les essais d'approche n'ont été effectués que sur 3 ou 4 animaux, ainsi que nous en avons l'habitude. Pour ne pas surcharger outre mesure cet exposé, nous ne donnons que le bilan des essais.

Numéro de l'essai.	Dose par kilogramme.	Nombre de lapins injectés.	Bilan après l'intervalle de 7 jours.		Observations. — Mortalité tardive.
			Mortalité en unités et en %.	Gain ou perte de poids chez les animaux vivants.	
1	1 gr. 50	4	2=50 %	perte 440 gr.	—
2	1 gr. 50	3	Néant.	gain 1000 gr.	1 lapin est mort après 3 semaines.
3	1 gr. 75	3	1=33 %	perte 40 gr.	—
4	2 gr. 00	3	1=33 %	perte 290 gr.	1 second lapin est mort le 10 ^{me} jour.
5	2 gr. 25	3	2=66 %	gain 10 gr.	—
6	2 gr. 50	3	3=100 %	—	—
7	2 gr. 50	5	5=100 %	—	—

Nos essais prouvent donc que les doses tolérées et léthales de la glyphénarsine sont nettement supérieures à celles qui furent indiquées par les auteurs américains et français que nous avons cités. Certaines données expérimentales, les index thérapeutiques entre autres, devraient donc être révisés en faveur de ce produit.

Une conclusion très importante, à notre avis, au sujet de l'emploi thérapeutique de la glyphénarsine, se dégage, en outre, de nos essais et sera discutée un peu plus loin.

D'autre part, un fait signalé au cours des années 1931 et 1932, fait que nous eûmes l'occasion de vérifier, retint alors notre attention. Avec Dumont, j'examinai des lots de glyphénarsine de provenances française, allemande et belge qui présentaient une teinte anormale allant du jaune au rose franc.

Parmi ces produits, la plupart avaient fait un séjour plus ou moins prolongé au Congo, un d'entre eux n'avait pas subi l'atteinte du climat tropical.

Or, malgré une modification certaine, mais peut-être très minime, ou la présence d'une impureté de nature

inconnue, ces produits possédaient intacts les caractères chimiques et biologiques de la glyphénarsine normale.

Les lapins, injectés à la dose de 0,75 gr. par kilo, dose officiellement admise, avaient parfaitement supporté cette épreuve.

Cette défaillance apparente de l'essai biologique pouvait provenir, soit d'une altération inappréciable, soit du trop grand écart entre la dose de 0,75 gr. utilisée et la dose mortelle, une toxicité anormale pouvant alors passer inaperçue.

Disposant d'un des produits essayés de couleur jaunâtre, mais néanmoins conforme, sauf cette particularité, aux caractères chimiques de la pharmacopée belge IV, et parfaitement toléré par le lapin à 0,75 gr. $\frac{\text{gr.}}{\text{100}}$, nous l'avons essayé sur le même animal à la dose de 1,25 gr.

Glyphénarsine A jaunâtre.

1,25 gr. par kilo de lapin.

Poids, en grammes, des lapins observés pendant 7 jours :

2.210	2.010	2.010	2.020	mort.	
1.830	1.760	1.750	1.720	1.660	1.570 (diarrhée) — mort.
2.060 crises tonico-cloniques — mort.					
1.920	1.910	1.880	1.890	1.800	1.670 (diarrhée) — mort.
2.200	2.240	2.210	2.120	(diarrhée) — mort.	

Bilan : 5 animaux morts.

L'épreuve pour ce produit a donc été concluante, toléré à 0,75 gr., il est nettement toxique à 1,25 gr.

Disposant d'une autre glyphénarsine dont nous soupçonnons la toxicité légèrement accrue, malgré son apparence normale, nous l'avons soumise aux divers essais officiels.

Les caractères physiques et chimiques étaient conformes tant aux prescriptions américaines que belges.

L'essai biologique sur 6 lapins à 0,75 gr. $\frac{0}{100}$ fournit les résultats suivants :

Glyphénarsine B.

0,75 gr. par kilo.

Poids, en grammes, des lapins observés pendant 7 jours :

2.080	2.200	2.280	2.300	2.160	2.120	2.130	2.150
1.920	1.970	1.970	1.950	1.960	1.990	1.970	1.970
1.980	1.990	2.050	1.980	2.070	—	2.100	2.020
2.110	2.440	2.400	2.430	2.280	2.210	2.140	2.120
2.020	2.170	2.200	2.220	2.320	2.130	2.070	2.100
1.900	2.080	2.020	1.950	1.910	—	2.010	2.010

Bilan : les 5 lapins injectés survivent.

Le même produit essayé à 1,25 gr. par kilo donne les résultats suivants :

Glyphénarsine B.

1,25 gr. par kilo.

Poids, en grammes, des lapins observés pendant 7 jours :

2.100	2.020	1.950	1.910	1.900	1.890	1.950	1.990
1.950	1.920	1.800	+	—	—	—	—
1.920	1.900	1.820	+	—	—	—	—
2.070	2.030	+	—	—	—	—	—
2.010	2.000	1.890	1.850	+	—	—	—
1.900	1.980	1.810	1.860	1.900	1.920	1.920	1.990

Bilan : 4 animaux morts et une chute de poids chez les survivants.

CONCLUSIONS. — Les produits ci-dessus acceptables avec l'essai à 0,75 gr. seraient refusés à la dose de 1,25 gr.

Deux exemples ne suffisent naturellement pas pour conclure définitivement, bien que l'indication qu'ils nous fournissent soit assez formelle en raison de la netteté des résultats obtenus. Il en sera question plus loin.

Qu'il nous soit permis d'exposer à cet endroit quelques considérations que nous tenons pour essentielles et qui concernent le matériel animal utilisé.

Les variations qu'on observe si fréquemment entre les dosages biologiques pratiqués par différents auteurs proviennent principalement des deux causes suivantes :

1. La sensibilité différente des individus d'une même espèce animale vis-à-vis des toxiques, facteur peu réductible, mais qui n'apparaît vraiment que lorsqu'on se rapproche de la dose mortelle. C'est pourquoi il est préférable de se servir toujours d'une même race d'animaux.

2. L'hygiène et la nourriture des animaux.

Nous considérons ces facteurs comme essentiels pour l'obtention de résultats comparables.

Le clapier doit être bien aéré et éclairé, chauffé en hiver; on doit veiller à la propreté parfaite des litières et faire, en outre, désinfecter régulièrement les cages. A noter que tout ceci peut s'exécuter sans recourir à un luxe inutile.

Quant à la nourriture, elle doit être abondante et variée. Il faut veiller à une avitaminose possible qui cause toujours des troubles et influence la tolérance des animaux.

S'il est facile de définir un ensemble de soins à donner au matériel animal, celui-ci étant dans ce cas dans une forme parfaite et égale à elle-même, des négligences, par contre, petites ou grandes, un régime non spécifié, introduisent dans les essais un élément de variation qu'il est impossible de chiffrer et qui causera certainement des surprises aux expérimentateurs. Les lapins dont nous nous servons sont de provenance extérieure et soignés selon la conception ci-dessus, sans aucun excès.

Quelles conclusions pratiques pouvons-nous tirer de nos essais ?

Il nous paraît certain que la majorité des fabricants actuels est parvenue à améliorer notablement la glyphénarsine par rapport au produit dont les premiers expérimentateurs ont pu disposer et à abaisser nettement la toxicité sans que les caractères chimiques aient paru se modifier.

Ceci, ajouté au fait que des produits dont l'altération se manifeste uniquement par un faible changement de coloration sans que les caractères chimiques soient modifiés et qui possèdent une toxicité nettement accrue à la dose de 1,25 gr. ‰, démontre la nécessité d'un dosage biologique de ce produit, dont la pharmacopée belge IV ne fait pas mention.

En second lieu, nous proposons d'élever le taux de l'essai de toxicité chez le lapin par voie intraveineuse, car la dose de 0,75 gr. ‰ officiellement admise jusqu'à présent, trop éloignée de la dose mortelle, ne révèle pas certains accroissements de la toxicité chez la glyphénarsine.

Tenant compte de l'existence toujours possible d'affections chez les lapins, affections non décelées malgré l'observation à laquelle on les soumet et qui diminuent leur tolérance, nous admettrions un déchet de deux cinquièmes après 7 jours d'observation, les survivants ne pouvant présenter aucun trouble appréciable ni aucune chute de poids globale.

Nous proposons provisoirement le dosage de 1 à 1,25 gr. par kilo d'animal et l'essai, à notre avis, devrait être précisé dans les termes suivants :

L'essai sera pratiqué sur 5 lapins d'un poids variant de 1,750 à 2,250 gr. environ.

Les animaux seront de même race et exempts de toute tare visible. On se servira plutôt de lapins mâles sinon on s'assurera que les femelles ne sont pas gravides.

Les animaux subissent au minimum une période d'observation de 15 jours, pendant laquelle ils s'accoutumeront au régime du clapier. Ils seront convenablement soignés, bien nourris et leur local sera chauffé par temps froid.

La dose à injecter est de 1 à 1,25 gr. de glyphénarsine de la pharmacopée belge IV par kilo d'animal; cette dose est dissoute dans dix fois son poids d'eau distillée, stérilisée par ébullition et ramenée à la température de 20 à

25° C. La solution est injectée lentement dans la veine de l'oreille avec les précautions d'usage.

La durée d'observation sera de 7 jours et pendant ce laps de temps pas plus de 2 lapins ne peuvent mourir; les survivants, d'autre part, devront présenter toutes les apparences d'une bonne santé.

Au point de vue thérapeutique nous estimons que l'essai biologique de la glyphénarsine à la dose que nous proposons donnera au médecin une sécurité plus grande. Il lui évitera l'emploi de produits de toxicité anormale, non révélée actuellement à cause du trop grand écart entre la dose létale 100 % et la dose d'essai.

Ces variations de toxicité, dont le fabricant ne pouvait se rendre compte, expliquent peut-être certaines actions secondaires fâcheuses que la littérature signale de temps en temps. Nous croyons qu'on en évitera au moins un certain nombre en augmentant, selon notre proposition, la sévérité de l'essai biologique.

*
* *

L. Launoy et M^{lle} M. Pricur ont repris la question des indices de toxicité de la glyphénarsine.

Nous avons signalé précédemment notre désaccord au sujet des doses léthales de glyphénarsine pour le lapin, les doses que nous avons trouvées étant beaucoup plus élevées que celles que Brown et Pearce avaient publiées. Celles que Launoy et Engler ont indiquées plus tard sont également inférieures aux nôtres. Alors que pour les auteurs américains, 50 % des lapins injectés mouraient après l'administration d'une dose de 1 gr. par kilo d'animal, les auteurs français trouvèrent qu'une dose de 0,85 gr. $\frac{1}{100}$ de tryparsamide tuait 100 % des animaux.

Nous avons montré plus haut que les lapins supportaient aisément des doses beaucoup plus fortes, pouvant atteindre 1,25 gr. au kilo, une léthalité de

100 % ne s'observant régulièrement qu'avec un dosage de 2,5 gr. ‰.

Vu l'écart entre la dose d'essai — 0,75 gr. par kilo — proposée par les auteurs américains et reprise dans le *New and non Official Remedies* et la dose de 1,25 gr., encore bien tolérée, nous avons proposé d'élever la dose officielle de l'essai biologique pour la glyphénarsine à 1,25 gr. ‰ d'abord, définitivement à 1 gr.

Nous avons décrit les dispositifs généraux des essais dans les *Annales de la Société belge de Médecine tropicale*, n° 2, juin 1933.

Avant de pénétrer davantage dans le sujet, nous devons attirer l'attention sur les divergences, si nombreuses et souvent si profondes, qui se manifestent dans les indices de toxicité. Il s'agit d'un fait très important, puisque ces indices servent de base aux prescriptions officielles qui règlent la conformité des produits toxiques, pour la qualité desquels l'essai biologique constitue le critérium le plus sûr.

A cet égard, nous pouvons assurer qu'après avoir mûri les règles qui devraient présider aux essais biologiques des arsenicaux cycliques, — règles dont nous avons publié l'essentiel, — nous n'avons pratiquement plus observé de discordance entre les essais qui s'effectuent sur les mêmes produits dans deux laboratoires complètement distincts.

Dans leur article, Launoy et Prieur relatent une longue série d'expériences qu'ils ont faites sur la toxicité de la glyphénarsine. Ils ont essayé les doses de 0,75 gr. et 1 gr. ‰ de tryparsamide sur un nombre assez considérable de lapins. Les doses de 1,25 gr. et de 1,50 gr. n'ont été injectées qu'à un nombre assez restreint d'animaux.

Ces auteurs nous donnent raison quant au fait que la dose de 0,85 gr. ne tue pas 100 % de lapins; car, avec une dose de 1 gr., ils n'ont constaté, sur 308 lapins, qu'une mortalité de 43,2 % après 7 jours. A fortiori, disent-ils, des doses de 0,90 gr. et de 0,85 gr. ne tuent pas 100 % des

lapins injectés. Avec une dose de 1,25 gr. administrée à 16 lapins, ils ont constaté une mortalité de 75 % après 10 jours. A la dose de 1,50 gr. ‰ , la mortalité monte, en chiffres ronds, à 78 ‰ , tandis qu'à la dose de 0,75 gr. par kilo (dose officielle d'essai), 24,7 % des lapins périssent dans un délai de 7 jours (essai sur 162 lapins).

Launoy et Prieur tirent de leurs essais la conclusion que l'augmentation du dosage de l'essai officiel — dosage que nous avons définitivement fixé à 1 gr. par kilo — doit être rejetée, à cause de la forte léthalité qu'ils ont observée aux doses de 1 gr., 1,25 gr. et 1,50 gr. Ceci leur fait craindre des résultats aberrants, qui seraient dus à la variabilité des individus et du seuil de la toxicité, près duquel ils estiment qu'on se trouve.

Une fois pour toutes, nous nous déclarons d'accord avec Launoy et Prieur sur la durée d'observation de 7 jours, que nous estimons suffisante. Nous avons d'ailleurs fait des observations allant jusqu'à une durée d'un mois, sans en retirer grand avantage.

Avant de fournir des résultats du travail que nous avons exécuté depuis une première publication, nous signalons une petite erreur qui, croyons-nous, s'est glissée dans le travail de Launoy et Prieur (p. 393). Ces auteurs citent la teneur en eau, trop forte à leur avis, de trois tryparsamides d'origine belge (1 gr. 18 %, 2 gr. 1 %).

Or, l'Institut Rockefeller et, après lui, les *New and non Official Remedies*, jusqu'à l'édition de 1934, ont toujours exigé une teneur en eau variant de 2,5 à 3,5 %. La pharmacopée belge IV, qui est récente, stipule un taux de moins de 0,5 %. Une demi-molécule d'eau donne, si nous ne nous trompons, une teneur sensiblement égale à 3 %.

Pour faciliter la comparaison entre nos résultats et ceux obtenus par Launoy et Prieur, nous allons les grouper sous forme de tableau. Ces auteurs fournissant plutôt le chiffre des animaux survivants, nous ferons pareillement. Fai-

sons remarquer qu'après nos premières déterminations, nous avons fait l'essai des doses que nous préconisons sur beaucoup de produits, ainsi que le montre la statistique ci-dessous, qui signale le nombre d'animaux utilisés.

Taux de surveillance des lapins après injection de tryparsamide après une durée d'observation de 7 jours.

Dose par kilogramme.	Launoy et Prieur.		Pottier et Van den Branden.	
	Nombre de lapins.	Survivants %	Nombre de lapins.	Survivants %
0.75 gr.	162	75.3	557	94,6
1.00 gr.	308	56.8	146	88,4
1.25 gr.	16	25,0	447	84,2(1)
1.50 gr.	18	23,0	8	71,0(2)

(1) A la dose de 1.25 gr. nous avons écarté quelques rares produits. Après défalcation, la proportion des survivants pour les produits acceptés s'élève à 86,2 %.

(2) Cette donnée provient de notre publication déjà citée. Comparée avec les chiffres précédents, elle n'a qu'une valeur relative, vu le petit nombre d'animaux utilisés.

Les chiffres du tableau ci-dessus prouvent abondamment, et sur un matériel animal nombreux, qu'en ce qui concerne nos expériences les conclusions de notre premier travail restent vraies et nous persistons à croire qu'en utilisant la dose de 1 gr. par kilo nous ne faisons pas preuve d'une sévérité exagérée. Nous estimons, au contraire, que si nous abaissions notre dosage — nous en avons montré un exemple dans notre travail précédent — nous risquerions d'accepter les produits d'une toxicité anormale. Un autre fait apparaît à la lecture du tableau : la variation dans les indices de toxicité, dont la littérature offre tant d'exemples. Nous sommes persuadé de l'exactitude des chiffres publiés par Launoy et Prieur, tout autant que de la précision de leur méthode. Des discordances de cet ordre et toutes celles qu'on rencontre ailleurs doivent

tenir à des causes matérielles locales. Aussi, ne sommes-nous pas loin de croire qu'il sera toujours difficile d'unifier les méthodes d'examen biologique pour les divers pays et les différents expérimentateurs.

Les races d'animaux, leur résistance propre, leur nourriture, le climat et bien d'autres facteurs encore constituent autant d'éléments variables qui influencent certainement les résultats observés.

La seule solution à ce problème est l'emploi d'un produit adopté comme étalon, modalité qu'on a d'ailleurs recommandée pour des corps (hormones, vitamines, arsenicaux trivalents) dont la chimie ne parvient pas à définir suffisamment la pureté.

Il est assez curieux de constater qu'une même règle s'imposera peut-être — Launoy et Prieur la suggèrent d'ailleurs dans leur article — pour des composés bien définis (tels que la glyphénarsine), non plus à cause du produit lui-même, mais bien par suite des variations introduites par le biologiste, son matériel et ses méthodes.

Essais de toxicité de la glyphénarsine sur la souris.

Nous avons cru également et depuis assez longtemps déjà qu'il pourrait être utile de faire l'essai de toxicité de la glyphénarsine sur la souris. Notre but dépassait pourtant la mesure de la toxicité globale et nous croyons intéressant de l'exposer, dans l'espoir que nos tentatives pourront peut-être ouvrir une voie à d'autres chercheurs.

Il est bien connu que tous les arsenicaux cycliques pentavalents peuvent causer des altérations du système nerveux, altérations qui se manifestent, chez l'homme, le plus souvent, par une atteinte de la vision et plus rarement par des troubles auriculaires. La glyphénarsine, bien qu'elle soit nettement moins nocive que l'atoxyl, n'échappe pas à ce reproche et on a signalé, parmi les trypanosés, au stade avancé de leur maladie, un nombre

non négligeable d'individus présentant une atteinte plus ou moins grave de leur nerf optique, à la suite du traitement. Nous ne discuterons pas ici les causes possibles de ces troubles, qui ont été étudiées et publiées ailleurs.

Nous n'ignorons pas que des fautes de technique sont parfois difficiles à éviter et qu'un certain nombre de cas sont certainement attribuables à des erreurs. En second lieu, on incrimine parfois, à tort ou à raison, un lot de fabrication de glyphénarsine, par ailleurs conforme à tous les tests exigés, qui serait doué d'un neurotropisme plus élevé. Certains médecins coloniaux accusent plus particulièrement des produits ayant subi un long séjour sous le climat tropical.

Quoi qu'il en soit et dans l'espoir de pouvoir mettre en évidence le neurotropisme anormal d'une glyphénarsine suspecte, nous avons songé à nous servir de la souris comme réactif. La souris à laquelle on administre des arsenicaux pentavalents à une dose suffisante présente, en effet, des troubles nerveux, avec une fréquence et une intensité très grandes. Cette particularité est connue depuis Ehrlich, qui désignait par l'expression « *Tanzmaüse* » ces souris intoxiquées. Le lapin montre, mais assez rarement, des altérations nerveuses qui se traduisent par des parésies ou des paralysies. L'intoxication arsenicale se manifeste habituellement chez cet animal par des troubles intestinaux et, notamment, par de la diarrhée. Nous nous sommes donc adressé à la souris et nous avons déterminé, pour un certain nombre de produits, la dose optima qui ne tuait aucun animal ou qu'une très faible proportion d'animaux et ne provoquait que quelques troubles nerveux chez 10 animaux en expérience.

Nous avons trouvé qu'une dose de 90 mgr. par 20 gr. de souris était une dose convenable. Cette dose est dissoute dans 10 fois son poids d'eau distillée et injectée sous la peau. Nous avons, à notre demande, reçu du Congo un échantillon de glyphénarsine ayant longuement séjourné

sous les tropiques et qui était accusé (sous réserve) d'avoir provoqué un grand nombre de troubles oculaires; nous l'appelons glyphénarsine A.

D'autre part, nous avons essayé des produits fraîchement fabriqués et des produits intentionnellement altérés. Nous avons dressé le tableau qui suit et qui renseigne sur les résultats numériques de nos expériences.

Il faut bien noter que tous ces produits étaient conformes, tant par les caractères physiques et chimiques que par leur toxicité normale sur les lapins à la dose de 1 gr. par kilo.

**Essais pratiqués sur 10 souris,
avec une dose de 90 mgr. de glyphénarsine, par 20 gr. de souris,
injectée sous la peau.**

	Mortalité.	Troubles nerveux.
	—	—
	%	%
1. Glyphénarsine normale	Néant.	10
2. Glyphénarsine normale	Néant.	20
3. Glyphénarsine normale	Néant.	20
4. Glyphénarsine normale (même produit).	10	40
5. Glyphénarsine viciée en fabrication . .	10	60
6. Glyphénarsine jaunie par l'action fugace du chlore	Néant.	60
7. Glyphénarsine A, suspecte, retour de la colonie	Néant.	100

Nous ne tirons aucune conclusion formelle de ces essais, qui ne possèdent, à notre avis, jusqu'à présent, qu'une valeur indicative. Nous constatons seulement qu'on observe de réelles différences entre les indices neurotropiques de ces quelques produits et il n'est pas impossible qu'en creusant davantage le problème on arrive à discriminer parmi les glyphénarsines des produits à neurotropisme plus accusé. On pourrait peut-être arriver à ce but en provoquant, avec une dose de glyphénarsine à déterminer, une névrite optique arsenicale chez un animal de laboratoire, et faisant usage des produits à neurotro-

pisisme normal et de produits à neurotropisme accentué pour la souris, à vérifier la proportion relative des névrites dans l'un et dans l'autre cas.

Voici, pour terminer, quelques éléments de toxicité qui compléteront le dossier de la glyphénarsine.

Par voie intraveineuse chez les rats, nous avons constaté les faits suivants :

Nombre d'animaux.	Dose par kg.	Survivants après 7 jours.	Troubles nerveux.
15	1,50 gr.	13	2
6	1,60 gr.	5	2
6	1,75 gr.	5	Néant.

La dose de 1,50 gr. par kilo pourrait éventuellement servir au test biologique de la glyphénarsine.

Par voie sous-cutanée chez la souris :

Nombre d'animaux.	Dose par 20 gr.	Survivants après 7 jours.	Troubles nerveux.
68	80 mgr.	55	15
110	90 mgr.	103	23
10	95 mgr.	7	6
10	100 mgr.	7	5

Jusqu'à présent, tous les essais de toxicité des glyphénarsines ont été pratiqués sur lapins exclusivement.

Divers auteurs, notamment l'Institut Rockefeller, ainsi que Launoy et ses collaborateurs, ont cherché à établir quelles sont, en grammes, la dose tolérée et la dose léthale de ces arsenicaux, par kilogramme de lapin.

D'après Launoy et Engler, tous les animaux succombent à la dose de 0,85 gr., tandis qu'à la dose de 0,75 gr. il en reste la moitié en vie 30 jours après l'injection du produit. Toutefois, Launoy a reconnu ultérieurement avec Prieur que ces données doivent être nettement inférieures à la réalité. Selon l'Institut Rockefeller, la dose léthale de tryparsamide est de 0.90 gr.

Il est admis que, pour être acceptable, un produit doit être toléré par les lapins à raison de 0,75 gr. ‰ . Essayé à cette dose sur des séries de 5 lapins, il ne peut provoquer, après 7 jours, une mortalité supérieure à 40 % des animaux en expérience. Nous avons examiné un nombre important de glyphénarsines tryponarsyl « Meurice » et tryparsamide « Poulenc ».

Avec des produits de bonne qualité, tous nos animaux ont survécu, après 7 jours, à la dose de 0,75 gr. Nous pouvons donc affirmer que, pratiquement, cette dose est tolérée par le lapin dans 100 % des cas.

Pour nous rendre compte si cet animal supporte des doses supérieures, nous avons expérimenté les glyphénarsines actuellement fabriquées, c'est-à-dire la tryparsamide, le tryponarsyl, le novatoxyl et le trypothan.

Ces essais étaient d'ailleurs rendus souhaitables du fait que certaines observations médicales tendaient à établir une différence possible de toxicité entre ces diverses marques de glyphénarsines. Nous les avons injectées à raison de 1 gr. ‰ et nous avons constaté qu'elles possèdent une même toxicité. Si on désire dépasser la dose de 2 gr., couramment admise pour le traitement de l'homme, il n'y a donc pas lieu de donner la préférence à l'un ou à l'autre de ces médicaments, par souci de moindre toxicité.

Progressivement, nous avons pu atteindre, sans dommage, le taux de 1,25 gr. par kilo de lapin. Au delà de cette dose, les irrégularités provenant de la sensibilité de chaque animal au médicament commencent à apparaître.

Nous avons néanmoins poursuivi nos essais à des doses supérieures à 1,25 gr. ‰ .

D'après nos expériences, la dose tolérée et la dose létale de glyphénarsine sont supérieures à celles qui furent indiquées par les auteurs américains et français. Aussi, proposons-nous, dans l'article auquel nous nous référons ci-dessus, d'élever provisoirement la dose d'essai à 1 gr. par kilo d'animal. Nous nous basions notamment, en

l'occurrence, sur l'expérience intéressante que nous rapportons ci-après.

En 1931 et en 1932, nous avons signalé que nous avons contrôlé divers lots de glyphénarsines, de provenance étrangère et indigène, ayant, pour la plupart, séjourné au Congo et présentant des teintes anormales, allant du jaune au rose franc, — sauf un seul lot, — qui semblait n'avoir subi aucune atteinte du climat tropical.

Comme l'action occulte d'une impureté de nature inconnue ne pouvait être en cause chez plusieurs produits d'origines diverses, les modifications de teintes constatées étaient donc imputables à une altération de la matière, survenue sous l'influence de la durée, de la température ou de toute autre cause.

Après avoir injecté ces produits à la dose officiellement admise de 0,75 gr. ‰ , nous escomptions, sinon des décès, du moins des troubles chez les animaux qui avaient reçu les produits de teinte altérée. Or, les animaux ont parfaitement supporté l'épreuve, tout comme si les produits avaient conservé intacts les caractères biologiques des glyphénarsines normales. Toutefois, essayés à 1,25 gr. ‰ , deux des produits en question, dont l'un était devenu jaunâtre et dont l'autre nous paraissait suspect d'une augmentation de toxicité, ont tué les animaux, alors qu'ils avaient été bien tolérés, comme nous venons de le dire, à la dose de 0,75 gr. et que, d'autre part, ils possédaient, sauf la teinte anormale de l'un d'eux, les caractères physiques et chimiques d'une glyphénarsine normale.

Que convient-il de dégager de ce qui précède et que faut-il en conclure ?

L'altération organique avait entraîné une augmentation de toxicité des produits essayés, puisque deux d'entre eux ont tué les lapins à la dose, normalement tolérée, de 1,25 gr. ‰ .

Dans ces conditions, si nous n'avons constaté aucune manifestation pathologique particulière chez les animaux

à la dose primitive de 0,75 gr., c'est que cette dose, parce qu'insuffisante, a permis à l'augmentation de toxicité de passer inaperçue, rendant ainsi illusoire l'utilité du contrôle biologique.

Une dose plus forte eût augmenté nos chances de déceler l'accroissement de toxicité des produits injectés. Nous concluons que plus on rapprochera la dose officielle du maximum toléré, plus on diminuera le risque d'un résultat spécieux et plus on augmentera la valeur pratique de l'essai biologique.

Tenant compte de ce que, malgré l'observation préalable, il peut toujours y avoir chez les lapins des affections non décelées, qui diminuent la tolérance des animaux, on admettrait, en cas d'élévation temporaire de la dose officielle, une mortalité de 40 % après une période d'observation de 7 jours, tout comme pour la dose actuelle. Les lapins survivants ne pourraient présenter aucun trouble apparent, ni aucune perte de poids appréciable à la fin de l'essai.

Voici, en résumé, comment nous pratiquons actuellement l'essai biologique des glyphénarsines, essai dont nous recommandons l'adoption. Nous l'avons décrit en détail dans des publications antérieures (5 et 6).

Cinq lapins, de même race, de préférence des mâles (sinon, des femelles non gravides), d'un poids de 1.750 à 2.250 gr., exempts de toute tare visible, reçoivent, après une période d'observation minimum de 15 jours, 1 gr. de glyphénarsine de la pharmacopée belge IV par kilo d'animal. Cette dose est dissoute dans 10 fois son poids d'eau distillée, stérilisée par ébullition et ramenée à la température de 20° à 25 ° C. La solution est injectée lentement dans la veine de l'oreille, avec les précautions d'usage. Pendant les 7 jours qui suivent l'injection, pas plus de 2 lapins ne peuvent mourir et les survivants doivent présenter toutes les apparences d'une bonne santé.

Depuis environ 2 ans que nous procédons de la sorte

(un certain nombre de produits ont été même essayés à 1,25 gr. ‰), nous n'avons rencontré aucune difficulté. Les seuls inconvénients de l'épreuve résident dans le coût élevé des animaux, qui ne peuvent servir qu'une fois, et dans le nombre assez considérable de lapins atteints de coccidiose, ce qui oblige à recommencer l'essai lorsque l'autopsie d'un animal décèle une parasitose très élevée. Pour ces raisons, nous avons tenté de substituer le rat blanc au lapin.

Cet animal sert, en effet, couramment pour l'essai de toxicité de divers médicaments et notamment des arsénobenzènes. Le rat blanc, d'un prix modique, est facile à élever et son entretien est peu coûteux.

Voici la technique que nous appliquons pour nos essais sur cet animal :

Cinq rats blancs, de préférence des mâles (sinon, des femelles non gravides), d'un poids de 100 à 150 gr., exempts de toute tare visible et soumis à une observation préalable, reçoivent 1,50 gr. de glyphénarsine par kilo d'animal. Cette dose est dissoute dans 10 fois son poids d'eau distillée, stérilisée par ébullition et ramenée à la température du laboratoire. La solution est injectée dans la veine crurale, avec les précautions d'usage, au moyen de l'appareil décrit par nous (7) : Pendant les 6 jours qui suivent l'injection, pas plus de 2 rats ne peuvent mourir. Les 3 rats survivants doivent présenter toutes les apparences d'une bonne santé.

Trente-deux essais comparatifs, auxquels nous avons procédé sur lapins et sur rats blancs simultanément, nous ont donné 30 résultats concordants, soit 93,75 % et 2 résultats discordants, soit 6,25 % seulement.

Nous en concluons que, pour l'essai de toxicité des glyphénarsines, on peut pratiquement remplacer le lapin par le rat blanc.

Afin de rendre plus sévère encore le contrôle biologique des glyphénarsines, nous avons pratiqué l'essai de toxicité

sur des lapins infectés de *Trypanosoma « brucei »* depuis plusieurs mois, donc, sur des animaux chez qui l'affection est devenue chronique. Nous nous rapprochions ainsi des conditions dans lesquelles se trouvent les trypanosomes humains chroniques traités à la tryparsamide ou aux produits similaires : tryponarsyl, novatoxyl ou trypothan.

La durée maxima de l'infection par *Trypanosoma « brucei »* chez les lapins est de 58 jours.

Pour tenir les lapins en vie au delà de cette limite, tout en entretenant l'infection, nous avons eu recours à l'artifice suivant : les animaux recevaient de petites doses de néo-antimosan (fouadine), dès que leur état général laissait à désirer.

Ainsi avons-nous pu conserver en vie, pendant 5 mois, 18 lapins infectés de *Trypanosoma « brucei »*. Notons que chez ces animaux l'infection a évolué; aucun n'a été guéri.

Les lapins trypanosomés ont servi aux essais suivants :

Première expérience.

Cinq lapins infectés de *Trypanosoma « brucei »* depuis 5 mois reçoivent chacun, par kilo, 1 gr. de tryponarsyl n° 2363, qui était accusé, à tort ou à raison, d'avoir provoqué chez des trypanosomés un nombre anormal de troubles visuels.

Voici les résultats de cette expérience : les 5 lapins sont restés en vie les 7 jours d'observation; 3 animaux avaient perdu en poids respectivement 480, 300 et 200 gr.

Deuxième expérience.

Cinq lapins infectés de *Trypanosoma « brucei »* depuis 5 mois reçoivent chacun, par kilo, 1 gr. de tryponarsyl n° 2436 renseigné comme n'ayant pas provoqué d'accidents chez le noir trypanosomé.

Les 5 lapins sont restés en vie pendant les 7 jours d'observation.

Les mêmes animaux reçoivent encore, le 28 octobre et le 4 novembre 1937, chacun 1 gr. par kilo. Ils survivent tous les 5, malgré 3 injections administrées à intervalles rapprochés.

Dans la suite, nous avons procédé aux essais suivants, avec le tryponarsyl n° 2364, accusé d'avoir provoqué au Congo belge, chez les indigènes trypanosomés, plusieurs accidents graves.

Le n° 2364 avait été fabriqué au mois d'août 1935, selon une méthode conforme à celle de Jacobs et Heidelberger, de l'Institut Rockefeller, de New-York.

Au moment de l'expédition en Afrique, l'aspect du produit était normal.

Un essai effectué sur 5 lapins, à la dose de 1 gr. par kilo, avait donné les résultats suivants : au 7^e jour, 4 lapins avaient survécu, dont 3 avaient nettement grossi; 1 animal avait subi une faible chute de 4,50 gr. par kilo; ils ont tous survécu.

Nous avons observé une crise nerveuse chez un seul animal.

Le produit était, d'autre part, entièrement conforme du point de vue chimique, aux exigences de la pharmacopée belge IV.

Faisons, ici, la remarque que certains médecins émettent parfois l'opinion que dans un même lot de tryponarsyl quelques flacons contiendraient un produit de toxicité anormale.

Nous tenons à réfuter cette assertion. En effet, les lots de tryponarsyl étant parfaitement homogènes au départ; il est impossible de comprendre et d'admettre un accroissement de toxicité du contenu de certains flacons, si des facteurs étrangers, et tout particulièrement les conditions de conservation, n'interviennent pas pour l'altérer accidentellement. Aussi, croyons-nous utile d'attirer l'attention sur les causes possibles d'altération.

Ainsi que toutes les firmes et les pharmacopées le recommandent, le produit doit être maintenu strictement à l'abri de l'humidité et d'une chaleur excessive.

La tryparsamide, comme tous les produits similaires, est assez avide d'humidité; alors qu'au départ elle ne contient, au maximum, que 2,5 % d'eau, exposé largement à l'air humide, il absorbe la vapeur d'eau jusqu'à une teneur d'environ 13 %. Ainsi hydraté, le produit devient certai-

nement moins stable entre autres, la chaleur tropicale peut parfaitement produire une altération du produit.

Nous n'insisterons pas sur les causes extérieures qui peuvent accroître la toxicité du tryponarsyl, telle l'eau de dissolution qui, même lorsqu'elle est distillée, peut se polluer rapidement dans une atmosphère chaude.

L'emploi d'antiseptiques pour la stérilisation des seringues peut aussi amener des incidents.

En conséquence, nous croyons pouvoir assurer qu'un lot de produit, divisé en flacons, ne peut normalement présenter aucune altération d'un récipient à l'autre, lorsqu'il est maintenu dans des conditions normales de conservation.

*
**

Le tryponarsyl n° 2364, renvoyé du Congo Belge, a été examiné au point de vue chimique. Ensuite il a été soumis au contrôle biologique, d'une part, sur lapins normaux et, d'autre part, sur lapins trypanosomés.

Il résulte de l'examen chimique que le produit est conforme aux exigences de la pharmacopée belge IV. La teneur en eau légèrement trop forte s'explique par le fait qu'il s'agissait d'un poudrier en vidange.

En ce qui concerne le contrôle biologique, nous avons d'abord injecté 5 lapins normaux, à raison de 1 gr. par kilo.

Les 5 animaux sont restés en vie pendant les 7 jours d'observation; 2 avaient maigri de 10 gr.

Ensuite, 5 lapins infectés de *Trypanosoma « brucei »* depuis plus de 5 mois ont été injectés à la même dose.

Les 5 lapins sont restés en vie pendant les 7 jours d'observation; 3 lapins ont maigri respectivement de 20, 80 et 30 gr.

Les animaux mis en expérience reçoivent encore chacun, à intervalle de 8 jours, deux injections de 1 gr. de produit par kilo.

Ces injections sont bien supportées et tous les animaux gagnent en poids par la suite.

*
* *

Il résulte donc de nos essais que nous n'avons pas observé de différence de comportement entre les animaux normaux et les animaux trypanosomés soumis au contrôle de la toxicité de la glyphénarsine, même avec des produits qui semblaient avoir montré une toxicité anormale chez l'homme trypanosomé.

Nous maintenons donc nos règles de contrôle sur lapin, complétées par le contrôle sur la souris blanche.

Les règles de contrôle sur lapin ont été exposées antérieurement.

Quant au contrôle sur la souris blanche, il est effectué comme suit :

10 souris blanches de poids de 20 gr. environ, exemptes de toute tare visible, reçoivent par voie sous-cutanée 0,09 gr. par 20 gr. (4,5 gr. ‰). Cette dose est dissoute dans 10 fois son poids d'eau distillée stérile et maintenue à la température de 20°. 60 % doivent survivre après 10 jours; pas plus de 40 % ne peuvent présenter des crises nerveuses.

En conclusion : les données qui précèdent nous autorisent à émettre l'opinion que si les glyphénarsines soumises à ces règles de contrôle, provoquent des troubles visuels en nombre anormal ou d'autres accidents, la cause doit en être imputée à l'état du malade (affections intercurrentes, épuisement, etc.) ou à des fautes de technique, y compris les erreurs commises dans la conservation du médicament.

*
* *

Des données numériques sur la toxicité de la glyphénarsine ont été publiées par divers auteurs. Nous ne citerons que celles de l'Institut Rockefeller et celles de Launoy et Engler. Jusqu'à présent, tous les essais ont été pratiqués

sur le lapin par la voie intraveineuse. La dose létale indiquée par l'Institut Rockefeller et de 0,90 gr. de tryparsamide par kilo de lapin.

La dose qui doit être tolérée pour un produit acceptable est de 0,75 gr. par kilo.

En pratiquant l'essai à cette dose sur des séries de 5 animaux, la mortalité ne peut dépasser 40 % après 7 jours d'observation.

Launoy et Engler signalent que la mortalité atteint 100 % avec une dose de 0,85 gr. et 50 % avec une dose de 0,75 gr. de tryparsamide par kilo après 30 jours d'observation.

Par après, Launoy et Prieur ont reconnu que cette dose devait être nettement plus élevée.

Ayant eu à examiner un nombre important de glyphénarsines (Tryponarsyl « Meurice » et Tryparsamide « Poulenc »), nous avons pu affirmer qu'avec des produits de bonne qualité, administrés à la dose de 0,75 gr. par kilo, tous les animaux survivent après une période d'observation de 7 jours. La dose tolérée 100 % est donc pratiquement de 0,75 gr. pour le lapin tenu en observation pendant 7 jours.

Nous avons voulu nous rendre compte si les lapins supportent des doses supérieures en injection intraveineuse.

A cette fin, nous avons expérimenté les glyphénarsines actuellement fabriquées, c'est-à-dire la tryparsamide, le tryponarsyl, le novatoxyl, et le trypothan.

Cet essai était rendu souhaitable par certaines observations médicales qui tendaient à établir une différence possible de toxicité entre ces diverses marques de glyphénarsines.

Ces divers produits ont été injectés à des lapins à raison de 1 gr. par kilo d'animal. Il résulte de ces essais que les quatre glyphénarsines actuellement fabriquées possèdent une toxicité comparable.

Si, pour certaines raisons, on désire dépasser la dose de 2 gr., couramment admise pour le traitement chez l'homme, il n'y a donc pas lieu de donner la préférence à l'un ou l'autre de ces médicaments, sous prétexte qu'il serait de toxicité moindre que les autres.

Dans la suite, nous avons augmenté progressivement la dose de glyphénarsine et nous avons pu atteindre sans dommage le taux de 1,25 gr. par kilo de lapin. Au delà de cette dose, des irrégularités, provenant de la sensibilité variable de l'animal à ce médicament, commencent à apparaître.

Le tableau ci-après résume les résultats de nos essais avec des doses supérieures à 1,25 gr. Nous faisons remarquer que les essais n'ont été effectués que sur 3 ou 4 animaux.

Les doses tolérée et létale de glyphénarsine sont donc nettement supérieures à celles qui furent indiquées par les auteurs américains et français. Dans ce même article, nous proposons d'élever la dose d'essai provisoirement à 1 gr. ou à 1,25 gr. par kilo d'animal, en nous appuyant, entre autres, sur des constatations intéressantes que nous mentionnons ci-après.

L'un de nous, avec Dumont, a signalé, en 1931 et en 1932, que certains lots de glyphénarsines, de provenances française, allemande et belge, présentaient une teinte anormale, allant du jaune au rose franc. La plupart de ces produits avaient fait un séjour plus ou moins prolongé au Congo. Un d'entre eux n'avait pourtant subi aucune atteinte du climat tropical.

Or, malgré une modification certaine mais peut-être minime, ou la présence d'une impureté de nature inconnue, ces produits possédaient intacts les caractères chimiques et biologiques de la glyphénarsine normale.

Les lapins injectés à la dose de 0,75 gr. par kilo, dose officiellement admise, avaient parfaitement supporté cette épreuve.

Numéro de l'essai.	Dose par kilogramme.	Nombre de lapins injectés.	Bilan après l'intervalle de 7 jours.		Observations. — Mortalité tardive.
			Mortalité en unités et en %.	Gain ou perte de poids chez les animaux vivants.	
1	1 gr. 50	4	2=50 %	perte 440 gr.	—
2	1 gr. 50	3	Néant.	gain 1000 gr.	1 lapin est mort après 3 semaines.
3	1 gr. 75	3	1=33 %	perte 40 gr.	—
4	2 gr. 00	3	1=33 %	perte 290 gr.	1 second lapin est mort le 10 ^{me} jour.
5	2 gr. 25	3	2=66 %	gain 10 gr.	—
6	2 gr. 50	3	3=100 %	—	—
7	2 gr. 50	5	5=100 %	—	—

Cette défaillance apparente de l'essai biologique pouvait provenir soit d'une altération inappréciable, soit du trop grand écart entre la dose de 0,75 gr. utilisée et la dose mortelle, une toxicité anormale pouvant alors passer inaperçue.

Un des produits essayés était de couleur jaunâtre, mais à part cette particularité, il était néanmoins conforme aux caractères chimiques de la pharmacopée belge IV et il avait été parfaitement toléré par le lapin à 0,75 gr. par kilo. Nous avons essayé ce produit sur le même animal à la dose de 1,25 gr. A cette dose, il s'est montré toxique pour ce lapin, alors que les animaux injectés à raison de 0,75 gr. par kilo restaient en vie.

Nous avons soumis une autre glyphénarsine, dont nous soupçonnions que la toxicité était légèrement accrue, aux divers essais officiels. Les résultats des essais physiques et chimiques étaient conformes tant aux prescriptions américaines qu'aux prescriptions belges.

L'essai biologique sur lapin à la dose de 0,75 gr. par kilo a donné de bons résultats, tandis que l'essai à la dose de 1,25 gr. a révélé une toxicité très nette pour cet animal.

Ainsi que nous le signalons plus haut, à la suite de ces constatations nous avons proposé d'élever le taux de l'essai de toxicité chez le lapin par voie intraveineuse, car la dose de 0,75 gr. par kilo officiellement admise jusqu'à présent, trop éloignée de la dose mortelle, ne révèle pas certains accroissements de toxicité de la glyphénarsine.

Tenant compte de ce qu'il peut toujours y avoir chez les lapins des affections non décelées, malgré l'observation à laquelle on soumet les animaux, et qui diminuent leur tolérance, un déchet de deux cinquièmes après 7 jours d'observation serait admis, les survivants ne pouvant présenter aucun trouble appréciable ni aucune chute de poids globale.

Voici, en résumé, comment nous pratiquons actuellement l'essai biologique de la glyphénarsine, essai dont nous recommandons l'adoption. Cet essai a été décrit en détail dans nos publications antérieures :

Cinq lapins d'un poids variant de 1.750 à 2.500 gr., de même race, de préférence des mâles (sinon, des femelles non gravides), exempts de toute tare visible et ayant subi au minimum une période d'observation de 15 jours, sont injectés de 1 gr. de glyphénarsine de la pharmacopée belge IV par kilo d'animal. Cette dose sera dissoute dans 10 fois son poids d'eau distillée, stérilisée par ébullition et ramenée à la température de 20° à 25° C. La solution sera injectée lentement dans la veine de l'oreille, avec les précautions d'usage.

La durée de l'observation sera de 7 jours et pendant ce laps de temps pas plus de 2 lapins ne pourront mourir; les survivants devront présenter toutes les apparences d'une bonne santé.

Depuis environ 2 ans que nous nous servons de ce test (un certain nombre de produits ont même été essayés à 1,25 gr. ‰), nous n'avons rencontré aucun ennui réel. Les seules objections que nous ayons à lui faire résident dans le coût élevé du matériel d'essai, qui ne peut servir

qu'une seule fois et dans le nombre assez considérable de lapins atteints de coccidiose, ce qui oblige à recommencer l'essai lorsqu'une autopsie a prouvé qu'un animal mort présentait une parasitose très élevée.

Aussi, ces considérations nous ont-elles amené à tenter de substituer le rat blanc au lapin. Cet animal sert, en effet, couramment de réactif pour doser la toxicité de diverses substances et notamment des arsénobenzènes. Le rat blanc est d'un prix modique, facile à élever et son entretien n'est pas très coûteux.

Le tableau ci-après résume les résultats obtenus. Nous signalons que, pour des raisons d'opportunité, nous n'avons pas toujours utilisé 5 rats et 5 lapins. Nous estimons néanmoins que nos résultats sont comparables. Pour toute garantie, nous avons administré au rat blanc 1,50 gr. par kilo et au lapin 1 gr.

Sur 32 lots examinés, nous avons obtenu 30 résultats concordants, soit 93,75 % et 2 résultats discordants, soit 6,25 %.

Nous concluons de nos essais que, pour l'essai de toxicité des glyphénarsines, on peut remplacer impunément le lapin par le rat blanc et nous préconisons l'essai comme suit : il sera pratiqué sur 5 rats blancs, d'un poids de 100 gr. à 150 gr. L'injection aura lieu par voie veineuse, à l'aide de l'appareil décrit par nous, et à une vitesse lente et uniforme. La dose sera de 1,50 gr. de glyphénarsine par kilo d'animal, dissoute dans 10 fois son poids d'eau distillée, stérile et à la température du laboratoire. On se servira de préférence de rats mâles, sinon on s'assurera que les femelles ne sont pas gravides. La durée d'observation sera de 6 jours, pendant lesquels pas plus de 2 rats ne pourront mourir, les 3 autres étant très alertes.

*
* *

Afin de rendre plus sévère encore le contrôle biologique des glyphénarsines, nous avons pratiqué l'essai de toxicité

sur des lapins infectés de *Trypanosoma « brucei »* depuis plusieurs mois, donc sur des animaux chez qui l'affection est devenue chronique. Nous nous rapprochions ainsi des conditions dans lesquelles se trouvent les trypanosés humains chroniques traités à la tryparsamide ou aux produits similaires (tryponarsyl, novatoxyl ou trypothan).

Nous tenons d'abord à donner quelques renseignements sur la souche de *Trypanosoma « brucei »* avec laquelle nous avons fait nos expériences.

D'après Kanthack, Durham et Blandford, la période d'incubation chez les lapins infectés avec le trypanosome est de 8 jours; chez nos animaux elle a été en moyenne de 10 jours.

La marche de la température est extrêmement variable. Quelquefois, chez les lapins cachectiques, qui succombent vite, on note une poussée au moment de l'apparition des trypanosomes dans le sang. Chez les lapins les plus résistants la température reste au-dessous de 40° dans les 8 à 10 jours qui suivent l'inoculation; puis, on constate une fièvre intermittente, avec poussée irrégulière entre 40 et 41°, dépassant rarement 41°. Les poussées de température ne paraissent pas coïncider nécessairement avec des accroissements du nombre de trypanosomes.

La durée totale de l'infection varie entre 13 et 58 jours. Chez les lapins qui résistent plus de 20 jours on note un certain nombre de symptômes locaux. Il se produit tout d'abord un peu de blépharo-conjonctivite, aussi du coryza; bientôt surviennent des oedèmes qui se localisent surtout à la tête (en particulier à la base des oreilles), à la muqueuse anale et aux organes génitaux externes. On observe des congestions de testicules ou de véritables orchites. Le poil tombe autour des yeux et du nez, à la base des oreilles, parfois dans certaines régions du ventre et du dos.

Si l'animal résiste longtemps, les plaques dénudées peuvent s'ulcérer et laisser suinter un liquide purulent,

Comparaison des essais biologiques sur rate et sur lapins.

Abbréviations. — Le signe + signifie : augmentation de poids. — Le signe — signifie : diminution de poids. — Les mots « crise nerveuse » signifient : l'animal présente des manifestations nerveuses (Tanzmäuse de Ehrlich).

N ^o	Essais sur rats. Injection intraveineuse, 1,50 gr. $\frac{v}{100}$.	Appré- ciation.	Mélanges injectés.	Essais sur lapins. Injection intraveineuse, 1 gr. $\frac{v}{100}$.	Appré- ciation.
4	114 gr., 6 ^e jour, —29 (crise nerveuse)	Toxique.	1174-1175	1,980 gr., 7 ^e jour, — 50.	Toxique.
	114 gr., 6 ^e jour, —14 (crise nerveuse)			2,240 gr., 7 ^e jour, mort.	
	114 gr., 6 ^e jour, —19 (crise nerveuse)			2,000 gr., 7 ^e jour, —450 (crise nerveuse)	
2	92 gr., 6 ^e jour, +19 (crise nerveuse)	Toxique.	1200-1201	2,280 gr., 7 ^e jour, mort.	Toxique.
	125 gr., 6 ^e jour, + 5.			1,880 gr., 7 ^e jour, +360.	
	118 gr., 6 ^e jour, + 2 (crise nerveuse)			2,000 gr., 7 ^e jour, mort.	
				2,090 gr., 7 ^e jour, —410.	
				2,020 gr., 7 ^e jour, mort.	
3	140 gr., 6 ^e jour, 0.	Toxique.	1212-1200	2,190 gr., 7 ^e jour, —250.	Toxique.
	102 gr., 6 ^e jour, + 3 (crise nerveuse)			1,900 gr., 7 ^e jour, mort.	
	102 gr., 6 ^e jour, mort			1,970 gr., 7 ^e jour, mort.	
				2,110 gr., 7 ^e jour, mort.	
4	140 gr., 6 ^e jour, —30 (crise nerveuse)	Toxique.	1214-1215	2,150 gr., 7 ^e jour, —570 (mort 8 ^e jour)	Toxique.
	110 gr., 6 ^e jour, — 5.			2,230 gr., 7 ^e jour, —360.	
	100 gr., 6 ^e jour, mort			2,050 gr., 7 ^e jour, —370.	
				2,130 gr., 7 ^e jour, mort.	
				2,020 gr., 7 ^e jour, mort.	
5	115 gr., 6 ^e jour, —10 (crise nerveuse)	Toxique.	1216-1217	2,000 gr., 7 ^e jour, mort.	Toxique.
	115 gr., 6 ^e jour, mort			2,070 gr., 7 ^e jour, mort.	
	125 gr., 6 ^e jour, 0			2,100 gr., 7 ^e jour, mort.	

6	107 gr., 6 ^e jour, mort 133 gr., 6 ^e jour, mort 138 gr., 6 ^e jour, —13.	Toxique.	1218-1219	1,950 gr., 7 ^e jour, —420. 2,050 gr., 7 ^e jour, —460 (mort 9 ^e jour). 2,020 gr., 7 ^e jour, —80. 2,000 gr., 7 ^e jour, mort. 1,980 gr., 7 ^e jour, mort.	Toxique.
7	105 gr., 6 ^e jour, —5. 145 gr., 6 ^e jour, 0. 115 gr., 6 ^e jour, 0.	Bon.	1223-1223	2,150 gr., 7 ^e jour, +210. 2,040 gr., 7 ^e jour, +140. 1,990 gr., 7 ^e jour, +120. 2,190 gr., 7 ^e jour, —330. 2,150 gr., 7 ^e jour, —60.	Bon.
8	112 gr., 6 ^e jour, —10. 110 gr., 6 ^e jour, 0. 114 gr., 6 ^e jour, +5.	Bon.	1226-1227	1,990 gr., 7 ^e jour, +310. 2,290 gr., 7 ^e jour, —150. 2,260 gr., 7 ^e jour, +50.	Bon.
9	120 gr., 6 ^e jour, —10. 110 gr., 6 ^e jour, +10. 105 gr., 6 ^e jour, +15. 122 gr., 6 ^e jour, +8. 112 gr., 6 ^e jour, +13. 125 gr., 6 ^e jour, +5.	Bon.	1228-1229	<i>Premier contrôle.</i> 2,090 gr., 7 ^e jour, mort. 1,990 gr., 7 ^e jour, mort. 2,100 gr., 7 ^e jour, —480 (mort 10 ^e jour). <i>Deuxième contrôle.</i> 1,920 gr., 7 ^e jour, —230 (mort 8 ^e jour). 1,950 gr., 7 ^e jour, mort. 1,950 gr., 7 ^e jour, —20. 1,880 gr., 7 ^e jour, +420. 1,850 gr., 7 ^e jour, mort.	Toxique.
10	106 gr., 6 ^e jour, +14. 104 gr., 6 ^e jour, +16. 120 gr., 6 ^e jour, 0.	Bon.	1236-1237	2,030 gr., 7 ^e jour, +10. 2,000 gr., 7 ^e jour, +260. 1,900 gr., 7 ^e jour, mort. 2,310 gr., 7 ^e jour, +360. 2,000 gr., 7 ^e jour, +70.	Bon.

N°	Essais sur rats. Injection intraveineuse, 1,50 gr. %/100.	Appré- ciation.	Mélanges injectés.	Essais sur lapins. Injection intraveineuse, 1 gr. %/100.	Appré- ciation.
11	109 gr., 6 ^e jour, 0	Bon.	1238-1239	2,020 gr., 7 ^e jour, +180.	Bon.
	103 gr., 6 ^e jour, + 2.			1,880 gr., 7 ^e jour, +190.	
	115 gr., 6 ^e jour, +15.			1,820 gr., 7 ^e jour, + 30.	
				1,830 gr., 7 ^e jour, +220.	
				2,150 gr., 7 ^e jour, -330.	
12	104 gr., 6 ^e jour, - 4 (crise nerveuse) .	Bon.	1246-1247	1,850 gr., 7 ^e jour, +120.	Bon.
	105 gr., 6 ^e jour, + 5.			1,870 gr., 7 ^e jour, +150.	
	107 gr., 6 ^e jour, -17 (crise nerveuse) .			1,940 gr., 7 ^e jour, +110.	
	125 gr., 6 ^e jour, + 5.			1,900 gr., 7 ^e jour, +170.	
	122 gr., 6 ^e jour, + 5.			1,850 gr., 7 ^e jour, mort.	
13	92 gr., 6 ^e jour, - 2.	Bon.	1279-1280	2,110 gr., 7 ^e jour, -130.	Bon.
	105 gr., 6 ^e jour, -30 (crise nerveuse) .			1,980 gr., 7 ^e jour, + 10.	
	115 gr., 6 ^e jour, +10.			2,070 gr., 7 ^e jour, +240.	
14	137 gr., 6 ^e jour, - 5.	Bon.	2265	2,020 gr., 7 ^e jour, -190.	Bon.
	142 gr., 6 ^e jour, - 2.			2,100 gr., 7 ^e jour, mort (1,25 gr. au kilo) .	
	125 gr., 6 ^e jour, - 5.			1,970 gr., 7 ^e jour, + 60.	
				2,050 gr., 7 ^e jour, -310.	
				2,080 gr., 7 ^e jour, mort.	
15	125 gr., 6 ^e jour, - 5.	Bon.	2266	2,350 gr., 7 ^e jour, +290.	Bon.
	120 gr., 6 ^e jour, -10.			2,240 gr., 7 ^e jour, 0	
	110 gr., 6 ^e jour, -10.			2,100 gr., 7 ^e jour, + 20.	
				2,150 gr., 7 ^e jour, 0	
				2,250 gr., 7 ^e jour, +100 (1,25 gr. au kilo) .	

16	115 gr., 6 ^e jour, + 5. 90 gr., 6 ^e jour, —15 (crise nerveuse) . 107 gr., 6 ^e jour, + 5.	Bon.	1266-1267	2,110 gr., 7 ^e jour, mort. 1,930 gr., 7 ^e jour, mort. 2,140 gr., 7 ^e jour, +100. 1,880 gr., 7 ^e jour, +310. 1,990 gr., 7 ^e jour, +160.	Bon.
17	104 gr., 6 ^e jour, + 1. 95 gr., 6 ^e jour, —15 (crise nerveuse) . 92 gr., 6 ^e jour, + 8.	Bon.	1273-1274	1,970 gr., 7 ^e jour, +170. 2,030 gr., 7 ^e jour, + 50. 2,060 gr., 7 ^e jour, —110.	Bon.
18	116 gr., 6 ^e jour, — 4. 95 gr., 6 ^e jour, 0. 120 gr., 6 ^e jour, — 5.	Bon.	1275	2,000 gr., 7 ^e jour, +250. 2,080 gr., 7 ^e jour, mort. 1,870 gr., 7 ^e jour, +300. 1,960 gr., 7 ^e jour, mort. 1,880 gr., 7 ^e jour, +190.	Bon.
19	122 gr., 6 ^e jour, — 7. 110 gr., 6 ^e jour, —10 (crise nerveuse) . 95 gr., 6 ^e jour, —20 (crise nerveuse) .	Toxique.	1287-1288	2,000 gr., 7 ^e jour, mort. 2,100 gr., 7 ^e jour, mort. 2,080 gr., 7 ^e jour, +210. 2,000 gr., 7 ^e jour, mort. 2,050 gr., 7 ^e jour, —370.	Toxique.
20	125 gr., 6 ^e jour, + 5. 102 gr., 6 ^e jour, 0. 110 gr., 6 ^e jour, + 5.	Bon.	1303-1304	2,200 gr., 7 ^e jour, —580. 2,080 gr., 7 ^e jour, mort. 2,010 gr., 7 ^e jour, — 10. 2,060 gr., 7 ^e jour, +190. 1,980 gr., 7 ^e jour, +220.	Mort.
21	95 gr., 6 ^e jour, +15. 120 gr., 6 ^e jour, — 5. 120 gr., 6 ^e jour, — 5.	Bon.	1323-1324	1,860 gr., 7 ^e jour, —130 (regress. p. après) . 2,080 gr., 7 ^e jour, mort. 1,950 gr., 7 ^e jour, +280. 1,830 gr., 7 ^e jour, +230 (regress. p. après) . 1,930 gr., 7 ^e jour, + 70.	Bon.

N ^o	Essais sur rats.		Appré- ciation.	Mélanges injectés.	Essais sur lapins.		Appré- ciation.
	Injection intraveineuse, 1,50 gr. ‰/‰.				Injection intraveineuse, 1 gr. ‰/‰.		
22	114 gr., 6 ^e jour, —14.	Bon.	1331-1340	1,830 gr., 7 ^e jour, +440.	Bon.
	128 gr., 6 ^e jour, —18.			1,940 gr., 7 ^e jour, +290.	
	125 gr., 6 ^e jour, —5.			2,040 gr., 7 ^e jour, —660.	
				1,930 gr., 7 ^e jour, +290.	
				2,090 gr., 7 ^e jour (mort 6 ^e jour)	
23	140 gr., 6 ^e jour, —10.	Bon.	1320-1321	1,940 gr., 7 ^e jour, +160.	Bon.
	122 gr., 6 ^e jour, —2.			1,900 gr., 7 ^e jour, +580.	
	117 gr., 6 ^e jour, +3.			1,900 gr., 7 ^e jour, +300.	
		
24	130 gr., 6 ^e jour, +5.	Bon.	1320-1321	2,020 gr., 7 ^e jour, +410.	Bon.
	110 gr., 6 ^e jour, 0.			2,160 gr., 7 ^e jour, mort 7 ^e jour.	
	127 gr., 6 ^e jour, +3.			2,250 gr., 7 ^e jour, mort 1 ^{er} jour.	
				1,810 gr., 7 ^e jour, +300.	
25	160 gr., 6 ^e jour, —10.	Bon.	1320-1322	2,150 gr., 7 ^e jour, +180.	Bon.
	102 gr., 6 ^e jour, —2.			1,900 gr., 7 ^e jour, +240.	
	105 gr., 6 ^e jour, —10.			1,990 gr., 7 ^e jour, +10.	
				2,070 gr., 7 ^e jour, +110.	
				2,000 gr., 7 ^e jour, +360.	
26	125 gr., 6 ^e jour, —20.	Bon.	1325-1328	1,940 gr., 7 ^e jour, +380.	Bon.
	115 gr., 6 ^e jour, —5.			2,130 gr., 7 ^e jour, +80.	
	130 gr., 6 ^e jour, 0.			2,150 gr., 7 ^e jour, +40.	
				1,930 gr., 7 ^e jour, +320.	
27	123 gr., 6 ^e jour, —4.	Bon.	1332-1333	2,010 gr., 7 ^e jour, +290.	Bon.
	110 gr., 6 ^e jour, +5.			2,080 gr., 7 ^e jour, +160.	
	117 gr., 6 ^e jour, +6.			2,000 gr., 7 ^e jour, +270.	

28	112 gr., 6 ^e jour, — 2. 120 gr., 6 ^e jour, —10 (crise nerveuse) . 125 gr., 6 ^e jour, —15 (crise nerveuse) .	Toxique.	1349-1350	2,090 gr., 7 ^e jour, —590 (mort 8 ^e jour) . . . 2,100 gr., 7 ^e jour, —340 (mort 12 ^e jour) . . . 2,000 gr., 7 ^e jour, +200. 2,100 gr., 7 ^e jour, mort 1 ^{er} jour 1,910 gr., 7 ^e jour, —190 (crise nerveuse) . . .	Bon.
29	102 gr., 6 ^e jour, — 2. 107 gr., 6 ^e jour, — 3. 107 gr., 6 ^e jour, — 7 (crise nerveuse) .	Bon.	1351-1352	2,080 gr., 7 ^e jour, + 20. 2,060 gr., 7 ^e jour, + 60. 2,050 gr., 7 ^e jour, + 50.	Bon.
30	104 gr., 6 ^e jour, —14 (crise nerveuse) . 120 gr., 6 ^e jour, — 5. 132 gr., 6 ^e jour, —17 (crise nerveuse) .	Toxique.	1313-1318	2,070 gr., 7 ^e jour, + 10. 2,200 gr., 7 ^e jour, mort 1 ^{er} jour 1,900 gr., 7 ^e jour, mort 3 ^e jour 2,130 gr., 7 ^e jour, —300. 1,930 gr., 7 ^e jour, mort 1 ^{er} jour	Toxique.
31	119 gr., 6 ^e jour, —14 (crise nerveuse) . 96 gr., 6 ^e jour, — 1. 130 gr., mort 3 ^e jour (crise nerveuse) .	Toxique.	1370	2,000 gr., 7 ^e jour, + 20. 2,300 gr., 7 ^e jour, mort 3 ^e jour 1,200 gr., 7 ^e jour, —240 (regress. p. après) . 2,160 gr., 7 ^e jour, — 10 (regress. p. après) . 2,360 gr., 7 ^e jour, — 40 (regress. p. après) .	Bon.
32	114 gr., 6 ^e jour, — 4. 105 gr., 6 ^e jour, — 5. 109 gr., 6 ^e jour, + 1.	Bon.	1343-1344	1,830 gr., 7 ^e jour, +290. 2,040 gr., 7 ^e jour, +160. 1,980 gr., 7 ^e jour, +270.	Bon.

Un second contrôle a été pratiqué par après; il a donné :

Essai n° 31.

120 gr., 6^e jour, 0.
117 gr., 6^e jour, —7 (crise nerveuse).
107 gr., 6^e jour, —2.

le produit pouvant être accepté.

notamment dans la région du nez (voir photographie). Dans ces conditions, la blépharo-conjonctivite s'aggrave et devient purulente; il se forme des croûtes qui s'agglutinent aux paupières; le pus s'accumule derrière les paupières et la cornée ne tarde pas à s'ulcérer, s'opacifie et la cécité peut suivre.

Chez les animaux qui succombent rapidement, les trypanosomes sont assez fréquemment observables au microscope, mais ils ne deviennent assez nombreux que dans les 2 ou 3 jours qui précèdent la mort. Dans le cas où la maladie suit une marche relativement lente, l'examen microscopique peut être constamment négatif; mais l'inoculation à une souris prouve l'existence de trypanosomes dans le sang.

Cette extrême rareté des trypanosomes dans la circulation des lapins infectés a donné l'idée à plusieurs observateurs de les rechercher dans les organes. Durham en a trouvé dans la moelle osseuse; mais c'est à Van Durme que nous devons nos connaissances sur la distribution des trypanosomes dans le sang.

Le parasite se multiplie d'abord à l'endroit de l'inoculation (péritoine ou sang). Une poussée se produit ensuite dans les testicules, les ganglions sont attaqués; puis la conjonctive, la peau aux endroits oedématisés, la muqueuse nasale. Dans tous ces organes ou tissus, le nombre de trypanosomes suit d'abord une progression croissante, pour décroître ensuite, à mesure que les altérations s'accroissent. Les sécrétions (sperme, pus conjonctival) se sont montrées exemptes de parasites.

Dans la rate, les glandes salivaires, le foie, les reins, les capsules surrénales, les poumons, le cerveau, la moelle épinière, les glandes lacrymales et thyroïde, le thymus, la moelle osseuse et l'ovaire, l'examen a été toujours négatif.

Comme nous l'avons dit précédemment, la durée

maxima de l'infection par *Trypanosoma « brucei »* chez les lapins est de 58 jours.

Pour tenir les lapins en vie au delà de cette limite, tout en entretenant l'infection, nous avons eu recours à l'artifice suivant : les animaux recevaient de petites doses de néo-antimosan (fouadine) dès que leur état général laissait à désirer. Ils ont reçu, en règle générale, 0,25 gr. de produit sous la peau de la cuisse, tous les quinze jours.

Un essai a été fait d'abord sur 10 lapins; au bout de 11 mois, nous n'avions pu tenir en vie que 2 animaux. Les deux survivants ont servi au contrôle du tryponarsyl de la série 2363, accusé d'avoir provoqué chez l'homme un nombre anormal de troubles visuels.

Nous faisons remarquer que le tryponarsyl n° 2363 avait subi deux contrôles de toxicité sur lapin (1 gr. par kilo d'animal) avant le départ au Congo Belge et deux contrôles avaient tous donné des résultats favorables, c'est-à-dire que tous les animaux sont restés en vie après une période d'observation de 7 jours pour les produits contrôlés avant le départ et de 15 jours pour l'échantillon revenu de la Colonie, après un séjour d'environ 2 ans sous le climat tropical.

Pour les essais d'approche, les 2 lapins avaient reçu progressivement les doses suivantes :

Le 1^{er} avril 1937, 0,50 gr. par kilo;

Le 7 avril 1937, 1 gr. par kilo;

Le 14 avril 1937, 1 gr. par kilo.

Immédiatement après la dernière injection, les deux animaux ont des crises convulsives violentes et meurent. L'autopsie décèle, outre des lésions caractéristiques de la trypanosomiase, la congestion des poumons et une augmentation notable du volume du foie.

Dans ce premier essai, nous avons omis de pratiquer, en même temps, aux mêmes doses les injections sur des

lapins témoins, c'est-à-dire indemnes d'infection trypanosomique.

*
**

Dans la suite nous avons pu conserver en vie, pendant 5 mois, 18 lapins infectés de *Trypanosoma « brucei »*, en forçant légèrement la dose de néo-antimosan chaque fois que cela nous paraissait nécessaire.

Notons que chez ces animaux l'infection a évolué, aucun n'a été guéri.

Les 18 lapins ont servi aux essais suivants :

Première expérience.

Cinq lapins infectés de *Trypanosoma « brucei »* depuis 5 mois reçoivent chacun par kilo un gramme de trypanarsyl n° 2363, que nous avons expérimenté précédemment et qui, comme nous l'avons déjà fait observer, était accusé à tort ou à raison d'avoir provoqué chez les trypanosés un nombre anormal de troubles visuels.

Voici les résultats de cette expérience :

Numéro d'ordre.	1937						
	18.X	19.X	20.X	21.X	22.X	23.X	24.X
	Gr.						
Lapin n° 72.	2.700	2.700	2.720	2.750	2.500	2.400	2.320
» 73.	2.200	2.200	2.230	2.250	2.280	2.300	2.370
» 74.	2.850	2.850	2.800	2.870	2.650	2.600	2.550
» 75.	2.700	2.700	2.720	2.720	2.750	2.650	2.500
» 76.	1.970	1.970	2.000	2.050	2.130	2.200	2.220

CONCLUSION. — Des 5 lapins restés en vie pendant les 7 jours d'observation, les n° 72, 74 et 75 ont perdu en poids respectivement 380, 300 et 200 gr.

Les mêmes animaux reçoivent encore, le 28 octobre 1937 et le 4 novembre 1937, chacun 1 gr. par kilo de poids.

Ils survivent tous, malgré les trois injections administrées à intervalles rapprochés.

Deuxième expérience.

Cinq lapins infectés de *Trypanosoma « brucei »* depuis 5 mois reçoivent chacun 1 gr. par kilo de tryponarsyl n° 2336, renseigné comme n'ayant pas provoqué des incidents chez le noir trypanosé.

Résultats de l'expérience :

Numéro d'ordre.	1937						
	18.X	19.X	20.X	21.X	22.X	23.X	24.X
	Gr.						
Lapin n° 77.	2.400	2.400	2.400	2.420	2.450	2.500	2.530
» 79.	2.750	2.750	2.750	2.770	2.670	2.700	2.730
» 81.	2.600	2.600	2.700	2.700	2.600	2.650	2.650
» 82.	2.300	2.300	2.320	2.350	2.430	2.450	2.470
» 83.	3.100	3.100	3.080	3.100	2.920	2.900	2.880

CONCLUSION. — Les 5 lapins sont restés en vie pendant 7 jours d'observation, le n° 79 a maigri de 20 gr., le n° 83 de 220 gr.

Les mêmes animaux reçoivent encore, le 28 octobre et le 4 novembre 1937, chacun 1 gr. par kilo. Ils survivent tous les cinq, malgré trois injections administrées à intervalles rapprochés.

Dans la suite, nous avons procédé à des essais biologiques avec le tryponarsyl 2364, accusé d'avoir provoqué, au Congo Belge, chez les indigènes trypanosés, plusieurs accidents mortels.

Disons tout de suite que nos expériences ont prouvé d'une façon péremptoire que les accidents n'étaient pas imputables à une toxicité anormale du produit.

Le n° 2364 avait été fabriqué au mois d'août 1935, selon une méthode conforme à celle de Jacobs et Heidelberger, de l'Institut Rockefeller à New-York.

Le contrôle, au moment de l'expédition en Afrique,

avait permis de constater l'aspect normal du produit. En outre, un essai sur 5 lapins à la dose de 1 gr. par kilo avait donné les résultats suivants : au 7^e jour, 1 lapin était mort, et des 4 survivants, 3 avaient nettement grossi, tandis que le 4^e avait subi une faible chute de poids.

Dix souris blanches ont été injectées à la dose de 4,50 gr. par kilo par voie sous-cutanée; toutes ont survécu; nous avons observé une crise nerveuse chez un animal.

Le produit était, d'autre part, entièrement conforme du point de vue chimique, aux exigences de la pharmacopée belge IV.

Faisons ici la remarque que certains médecins émettent parfois l'opinion que dans un même lot de tryponarsyl quelques flacons contiendraient un produit de toxicité anormale.

Nous tenons à réfuter cette assertion; en effet, les lots de tryponarsyl étant parfaitement homogènes au départ, il est impossible de comprendre et d'admettre un accroissement de toxicité du contenu de certains flacons si des facteurs étrangers et tout particulièrement les conditions de conservation n'interviennent pas pour l'altérer accidentellement.

Aussi, croyons-nous utile d'attirer l'attention sur les causes possibles d'altération.

Ainsi que toutes les firmes et les pharmacopées le recommandent, le produit doit être maintenu strictement à l'abri de l'humidité et d'une chaleur excessive.

La tryparsamide, comme tous les produits similaires, est assez avide d'humidité; alors qu'au départ, elle ne contient, au maximum, que 2,5 % d'eau, exposée largement à l'air humide, elle absorbe la vapeur d'eau jusqu'à une teneur d'environ 13 %.

Ainsi hydraté, le produit devient certainement moins stable et, entre autre facteurs, la chaleur tropicale peut parfaitement l'altérer.

Nous n'insistons pas sur les causes extérieures qui peuvent accroître la toxicité du tryponarsyl, telle que l'eau de dissolution qui, même lorsqu'elle est distillée, peut se polluer rapidement dans une atmosphère chaude.

L'emploi d'antiseptiques pour la stérilisation des seringues peut aussi amener des incidents.

En conséquence, nous croyons pouvoir assurer qu'un lot de produit, divisé en flacons, ne peut normalement présenter aucune altération, d'un récipient à l'autre, lorsqu'il est maintenu dans des conditions normales de conservation.

Le tryponarsyl 2364, renvoyé du Congo Belge, a été examiné au point de vue chimique, ensuite il a été soumis au contrôle biologique, d'une part, sur lapins normaux, et, d'autre part, sur lapins trypanosés

Nous indiquons ci-après les résultats de ces examens :

Aspect : normal.

Essai de solubilité : le produit est complètement soluble dans 2,5 parties d'eau.

Essais d'identification : normaux.

Recherche des métaux lourds : néant.

Recherches des impuretés minérales : chlorures, sulfates, nitrates : néant.

Dosage de l'humidité : 4,6 %.

Dosage de l'arsenic : 24,26 %.

Dosage de l'azote : 8,75 %.

CONCLUSION. — Ce produit est conforme aux exigences de la pharmacopée belge IV. (La teneur en eau légèrement trop forte s'explique par le fait qu'il s'agissait d'un poudrier en vidange).

Résultats du contrôle biologique.

A. Sur lapins normaux. — Les animaux ont été injectés par la voie intraveineuse, à raison de 1 gr. par kilo.

Numéro d'ordre	1 ^{er} jour.	2 ^e jour.	3 ^e jour.	4 ^e jour.	5 ^e jour.	6 ^e jour.	7 ^e jour.
	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.
Lapin n° 1 . .	2.350	2.320	2.350	2.350	2.300	2.250	2.340
» 2 . .	2.050	2.070	2.100	2.050	2.050	2.020	2.100
» 3 . .	2.000	2.020	2.030	2.100	2.050	1.950	1.990
» 5 . .	2.300	2.300	2.300	2.300	2.300	2.300	2.050
» 6 . .	1.920	1.930	1.950	2.030	2.030	1.980	2.070

Les 5 lapins sont restés en vie pendant les 7 jours d'observation; le n° 1 et le n° 3 ont maigri de 10 gr.

B. Contrôle sur lapins infectés de *Trypanosoma « brucei »* depuis plus de 5 mois. — Ces animaux ont été injectés par voie intraveineuse à raison de 1 gr. par kilo.

Numéro d'ordre	1 ^{er} jour.	2 ^e jour.	3 ^e jour.	4 ^e jour.	5 ^e jour.	6 ^e jour.	7 ^e jour.
	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.
Lapin n° 86. .	2.700	2.670	2.700	2.750	2.750	2.800	2.680
» 87. .	3.050	3.070	3.100	3.030	3.000	2.950	2.970
» 88. .	2.300	2.270	2.300	2.570	2.500	2.390	2.430
» 92. .	3.000	3.020	3.030	3.070	3.070	3.170	3.200
» 93. .	2.550	2.520	2.550	2.550	2.550	2.560	2.520

Les 5 lapins sont restés en vie pendant les 7 jours d'observation; les n°s 86, 87, 93 ont maigri respectivement de 20, 80 et 30 gr.

Les animaux mis en expérience reçoivent encore chacun, à intervalle de 8 jours, 2 injections de 1 gr. de produit par kilo.

Ces injections sont bien supportées et tous les animaux gagnent en poids par la suite.

*
* *

Il résulte donc de nos essais que nous n'avons pas observé de différence de comportement entre les animaux

normaux et les animaux trypanosés, soumis au contrôle de la toxicité de la glyphénarsine, même quand il s'agit de produits ayant apparemment montré une toxicité anormale chez l'homme trypanosé.

Nous maintenons donc nos règles de contrôle sur le lapin, complétées par le contrôle sur la souris blanche. Nous les rappelons à nouveau :

1. Contrôle sur le lapin.

Cinq lapins, de même race, de préférence des mâles (sinon, des femelles non gravides), d'un poids de 1,750 à 2,250 gr., exempts de toute tare visible, reçoivent, après une période de stabulation minimum de 15 jours, 1 gr. de glyphénarsine pharmacopée belge IV par kilo d'animal. Cette dose est dissoute dans 10 fois son poids d'eau distillée, stérilisée par ébullition et ramenée à la température de 20 à 25°. La solution est injectée lentement dans la veine de l'oreille, avec les précautions d'usage. Pendant les 7 jours qui suivent l'injection, pas plus de 2 lapins ne peuvent mourir et les survivants doivent présenter toutes les apparences d'une bonne santé.

2. Contrôle sur la souris blanche.

Dix souris blanches du poids de 20 gr. environ, exemptes de toute tare visible, reçoivent, par voie sous-cutanée, 0,090 gr. par 20 gr. (4,5 gr. ‰), dissous dans 10 fois leur poids d'eau distillée, stérile, à la température de 20 à 25°. 60 % doivent survivre après 10 jours; pas plus de 40 % ne peuvent présenter des crises nerveuses.

En conclusion, les données qui précèdent nous autorisent à émettre l'opinion que, si les glyphénarsines soumises à ces règles sévères de contrôle provoquent des troubles visuels en nombre anormal ou d'autres accidents, la cause doit en être imputée à l'état du malade (affections intercurrentes, épuisement, etc.) ou à des fautes de technique, y compris les erreurs commises dans la conservation du médicament.

Conclusions.

Les conclusions générales auxquelles nous sommes arrivé aux cours de nombreuses recherches, s'échelonnant sur une période de dix années, sont les suivantes.

Le contrôle de la toxicité des glyphénarsines peut se faire sur lapin, sur rat blanc ou sur les souris blanches.

1. Sur le lapin.

Cinq animaux, de préférence des mâles, ou, à défaut de mâles, des femelles non gravides, sont injectés à la dose de 1 à 1,25 gr. de glyphénarsine de la pharmacopée belge IV par kilo d'animal. Cette dose est dissoute dans dix fois son poids d'eau distillée stérilisée par ébullition et ramenée à la température de 20 à 25° C. La solution est injectée lentement dans la veine marginale de l'oreille avec les précautions d'usage.

La durée d'observation sera de 7 jours et pendant ce laps de temps pas plus de 2 animaux ne peuvent mourir; les survivants, d'autre part, devront présenter toutes les apparences d'une bonne santé.

Du point de vue thérapeutique, nous estimons que l'essai biologique de la glyphénarsine à la dose que nous proposons donnera au médecin une sécurité plus grande. Il lui évitera l'emploi de produits de toxicité anormale, non révélée actuellement à cause du trop grand écart entre la dose létale 100 % et la dose d'essai.

2. Sur rat blanc.

Pour l'essai de la toxicité des glyphénarsines, on peut remplacer impunément le lapin par le rat blanc et nous préconisons l'essai comme suit : il sera pratiqué sur 5 rats blancs, d'un poids de 100 à 150 gr. L'injection se fera par voie intraveineuse et à une vitesse lente et uniforme. La dose sera de 1,50 gr. de glyphénarsine par kilo d'animal.

dissoute dans dix fois son poids d'eau distillée et à la température du laboratoire. On se servira de préférence de rats mâles, sinon on s'assurera que les femelles ne sont pas gravides. La durée d'observation sera de 6 jours, pendant lesquels pas plus de 2 rats ne pourront mourir, les 3 autres étant très alertes.

3. Sur souris blanches.

L'essai est pratiqué sur 10 souris blanches, avec une dose de 90 mgr. de glyphénarsine par 20 gr. de souris, injectée sous la peau.

Six souris doivent survivre après une période d'observation de 8 jours. On se servira de souris mâles.

ADDENDA.

L'hexaméthylène tétramine associée à la tryparsamide dans le traitement de la trypanosomiase. Contrôle biologique du tryponurile.

En 1921, le D^r Pelletier soulevait l'éventualité de l'action trypanocide de l'hexaméthylène tétramine « urotropine ». Il signalait, notamment, le cas d'un dormeur, — chez qui, malheureusement, le diagnostic bactériologique n'avait pu être fait, — influencé favorablement par des injections intraveineuses de 4 gr. d'urotropine, administrées endéans les trois jours, en sept petites doses séparées de 0,60 gr. chacune.

A la suite de cet essai, nous avons traité quelques trypanosés à l'urotropine et nous concluons de nos essais que l'hexaméthylène tétramine, même administrée à des doses notablement supérieures à celles indiquées par le D^r Pelletier, n'avait pas montré une action trypanocide et nous émettions l'avis que ce médicament pourrait être employé comme stimulant de l'organisme humain en association avec des trypanocides.

En 1934, L. Lieurade signale : « Lorsque le trypanosome a franchi la barrière méningée, il est assez fréquent qu'il résiste aux médicaments usuels et que le médecin se trouve impuissant à le combattre, son arsenal thérapeutique étant épuisé.

» Au cours d'un séjour de deux ans dans le secteur et à l'hypnose de Logone-Birni (Nord Cameroun), j'ai rencontré souvent des cas rebelles, et à défaut d'un autre remède spécifique, j'ai recherché dans une association médicamenteuse l'arme qui me permettrait d'atteindre le parasite dans les centres nerveux, le médicament associé ouvrant la barrière méningée que le spécifique n'avait pu franchir seul.

» Je me suis adressé à l'eurotropine, qui, dans une combinaison thérapeutique comparable, a donné des résultats intéressants dans le tétanos confirmé. »

L'auteur a obtenu par sa méthode, sur une série de trypanosés chroniques, des résultats satisfaisants, d'une part, et des résultats nuls, d'autre part.

Nous avons voulu nous assurer si l'hexaméthylène tétramine, donnée quelques heures avant le tryponarsyl ou en même temps que le tryponarsyl, sous forme de tryponurile, avait sur le rat blanc infecté de *Trypanosoma congolense* une action trypanocide plus énergique que le tryponarsyl seul.

Dans ce but, nous avons traité plusieurs séries de rats blancs trypanosés. Les essais ont été effectués sur des animaux pesant 100 gr.

Première expérience.

A deux séries de 5 rats blancs nous avons administré le tryponarsyl seul, à la dose de 0,25 gr. pour 100 gr. de poids d'animal; à deux autres séries de rats blancs nous avons donné 0,25 gr. d'urénile, suivis de 0,25 gr. de tryponarsyl, administrés 3 heures après la première injection.

Nous n'avons pas observé de différence de pouvoir trypanocide entre le tryponarsyl seul et l'urénile suivie d'une injection de tryponarsyl.

Deuxième expérience.

A deux séries de 5 rats blancs nous avons administré le tryponarsyl seul, à la dose de 0,25 gr. pour 100 gr. de poids d'animal; à deux autres séries de 5 rats blancs nous avons injecté 0,25 gr. d'urénile.

Dans cette expérience nous n'avons pas non plus observé de différence entre le pouvoir trypanocide du tryponarsyl et celui du tryponurile.

Nous faisons remarquer que toutes les injections ont été faites par la voie sous-cutanée.

Il semble donc, d'après nos essais, que l'hexaméthylène ne renforce pas l'action trypanocide du tryponarsyl sur une infection à « *Trypanosoma congolense* » chez le rat blanc.

Contrôle biologique du tryponurile.

Nous avons dans les mêmes annales indiqué les règles du contrôle biologique de la tryparsamide et produits similaires. Nous avons admis la dose de 1 gr. par kilo de poids vif d'animal. Cinq lapins du poids de 2.000 gr. sont injectés par la voie intraveineuse, à raison de 1 gr. par kilo. La durée d'observation est de 7 jours; la mortalité ne peut pas dépasser 2 animaux et les survivants doivent garder l'apparence d'une bonne santé.

L'Union Chimique Belge a fabriqué, sous le nom de « tryponurile », des comprimés de tryponarsyl et d'hexaméthylène tétramine (urénile). Ce corps a été le seul avec lequel la firme a pu réaliser, en mélange, des comprimés de tryponarsyl. Les comprimés sont dosés à 1 gr. et renferment 0,50 gr. de tryponarsyl et 0,50 gr. d'urénile.

Le tryponurile a été essayé sur le lapin à la dose de 1 gr. de tryponarsyl par kilo d'animal, c'est-à-dire 2 gr. de comprimés. La solution utilisée était à 20 % de comprimés, ce qui revient à dire que nous avons dissous 1 gr. de comprimés dans 5 cc. d'eau distillée stérile.

L'essai effectué avec des comprimés dont la fabrication date de deux ans a été satisfaisant. Ceci prouve que l'addition d'hexaméthylène tétramine, même après une durée de deux ans, n'a pas modifié la toxicité initiale du tryponarsyl.

La toxicité du tryponurile sur le parenchyme rénal.

L'Union Chimique Belge fabrique, sous le nom de tryponurile, un mélange à parties égales de tryponarsyl et d'urénile. Ce nouveau trypanocide est présenté en comprimés de 1 gr. La présentation a pour but de faciliter et de préciser le dosage de l'arsenical pentavalent à injecter dans la veine.

Dans une note antérieure nous avons signalé les lésions rénales révélées par l'épreuve biologique à la dose de 2 gr. de tryponurile par kilo de poids d'animal.

La présente étude a un double but. Nous avons cherché à élucider, en premier lieu, quel est le rôle lésionnel des composants du tryponurile.

Est-ce le tryponarsyl qui provoque les lésions rénales ? Est-ce l'urénile ? Ou est-ce la combinaison des deux, c'est-à-dire le tryponurile ?

En second lieu, nous avons tâché d'établir quelle est la dose de tryponurile qui provoque les lésions rénales graves.

Voici quelles sont les conditions d'expérimentation : Nous injectons par voie intraveineuse, à trois groupes de lapins, pesant chacun environ 2 kilos, des doses progressives de tryponarsyl, d'urénile et de tryponurile.

Huit jours plus tard, nous sacrifions les animaux et nous prélevons les reins.

Fixation au formol à 10 %, enrobage à la paraffine, coloration à l'hématoxyline, éosine et safran.

Nous groupons, en trois tableaux, les doses injectées et les lésions histo-pathologiques que nous avons observées.

GRUPE I. — Animaux ayant reçu du tryponarsyl par injection intraveineuse.

Le lapin n° 64 a reçu une dose de 0,05 gr. par kg. de poids.

»	60	»	»	0,10	»	»
»	47	»	»	0,25	»	»
»	43	»	»	0,50	»	»
»	40	»	»	0,75	»	»
»	70	»	»	1,—	»	»
»	77	»	»	1,25	»	»

Nous n'avons pas trouvé de lésions histologiques au niveau des reins des lapins de ce premier groupe, pas même chez ceux ayant reçu les fortes doses de 1 gr. et de 1,25 gr. de tryponarsyl par kilo de poids.

GRUPE II. — Animaux ayant reçu l'hexaméthylène ou urénile par injection intraveineuse.

Le lapin n° 20 a reçu une dose unique de 0,05 gr. par kg. de poids.

»	19	»	»	0,10	»	»
»	18	»	»	0,25	»	»
»	17	»	»	0,50	»	»
»	16	»	»	0,75	»	»

Dans les reins des animaux de ce groupe nous avons décelé quelques lésions discrètes du parenchyme rénal. Certains glomérules sont congestifs, d'autres présentent des hémorragies; les capillaires sont rompus et les globules rouges remplissent l'espace libre entre le glomérule et la capsule de Bowman.

GRUPE III. — Animaux ayant reçu une injection intraveineuse de tryponurile, c'est-à-dire un mélange à parties égales de tryponarsyl et d'urénile.

Le lapin n° 65 a reçu une dose unique de 0,10 gr. par kg. de poids.

»	62	»	»	0,20	»	»
»	48	»	»	0,50	»	»
»	44	»	»	1,—	»	»
»	6	»	»	1,50	»	»

Les reins des lapins n^{os} 65, 62 et 48 ne présentent pas de lésions nettes.

Nous faisons abstraction de la congestion que nous avons observée, au niveau de quelques glomérules, 8 jours après l'injection et nous considérons ces reins comme normaux. Par contre, ceux des lapins n^o 44 et n^o 46 montrent, à l'examen microscopique, des lésions disséminées et graves, semblables à celles que nous avons observées déjà antérieurement, après administration de tryponurile à la dose de 1 gr. par kilo. Au niveau de certains glomérules nous avons observé des hémorragies capillaires, parfois assez abondantes, mais sans exsudats. Les lésions sont plus profondes au niveau des tubes qui ont subi la dégénérescence. De vastes plages de l'appareil tubulaire sont complètement nécrosées.

Ces constatations histo-pathologiques appellent quelques considérations.

Il est intéressant de constater que deux produits qui, injectés isolément, sont peu toxiques pour les reins le deviennent au contraire à un haut degré lorsqu'on les injecte en même temps, à des doses identiques et à un même animal.

D'autre part, leur action néphro-toxique se combine sans qu'il en résulte un avantage appréciable au point de vue thérapeutique.

Ces recherches nous ont permis également de préciser quelque peu le seuil de tolérance du rein pour le mélange appelé tryponurile. Nous ne disons pas que la dose de 50 ctgr. (0,25 de tryponarsyl + 0,25 d'urénile) de tryponurile par kilo de poids est toujours tolérée par les reins, mais nous concluons que la dose de 1 gr. de tryponurile par kilo est susceptible de provoquer des lésions rénales grave chez le lapin.

Quoique les doses injectées à l'homme soient notablement inférieures à celles qui furent administrées à nos animaux, nous confirmons nos conseils antérieurs de

prudence quant à la posologie du tryponurile. Dans la trypanosomiase humaine il ne faudra pas dépasser, au début, la dose de 3 à 4 gr. de tryponurile par injection intraveineuse.

*
* *

La toxicité du tryponarsyl additionné d'hyposulfite sodique pour le parenchyme rénal.

Depuis un certain temps on recommande d'associer l'hyposulfite sodique au tryponarsyl dans le traitement de la maladie du sommeil au Congo Belge. Cette addition présenterait l'avantage de diminuer la fréquence des troubles oculaires que provoquent un certain nombre de malades. Spyrou, entre autres, utilise cette association dans le but, semble-t-il, de pouvoir injecter le tryponarsyl à fortes doses, quoiqu'il ne le dise pas explicitement.

Nous avons fait quelques essais préliminaires pour nous rendre compte si l'addition d'hyposulfite sodique augmentait la tolérance générale du tryponarsyl pour le lapin. Nous avons essayé le mélange de ces deux produits sur lapin, à des doses de tryponarsyl variant de 1 gr. jusqu'à 2,25 gr. par kilo de poids d'animal, en y associant l'hyposulfite de soude à raison de 0,3 gr. par gramme de tryponarsyl. Les essais ont été menés parallèlement : tryponarsyl et tryponarsyl + hyposulfite.

Nous devons conclure que l'addition d'hyposulfite sodique au tryponarsyl n'augmente pas la tolérance générale de cet arsenical pour le lapin.

Nous avons ensuite injecté des doses croissantes de tryponarsyl, additionné d'hyposulfite de soude, dans la même proportion que celle qui est indiquée ci-dessus, à des lapins qui furent sacrifiés après 8 jours et dont nous avons prélevé les reins. Fixation au formol à 10 %, enrobage à l'hématoxyline, éosine et safran.

Nous groupons dans le tableau I le résultat de l'examen histologique d'une série de lapins ayant reçu des doses

croissantes de tryponarsyl seul, et dans le tableau II le résultat de l'examen histologique d'une série de lapins ayant reçu du tryponarsyl en association avec de l'hyposulfite de soude.

TABLEAU I.

Animaux ayant reçu du tryponarsyl.

Lapins.	Tryponarsyl par kg. d'animal.
N ^{os} 64	0,05 gr.
60	0,10
47	0,25
43	0,50
40	0,75
70	1,—
77	1,25

Nous n'avons pas trouvé de lésions histologiques au niveau des reins des lapins, pas même chez ceux ayant reçu les fortes doses de 1 gr. et de 1,25 gr. de produit par kilo d'animal.

TABLEAU II.

Animaux ayant reçu du tryponarsyl en association avec de l'hyposulfite sodique.

Lapins.	Tryponarsyl par kg. d'animal.	Hyposulfite par kg. d'animal.
N ^{os} 66	0,05 gr.	0,015 gr.
63	0,10	0,030
59	0,25	0,075
72	0,50	0,150
42	0,75	0,205
71	1,—	0,300
73	1,25	0,375

Les reins des 6 premiers animaux, c'est-à-dire les n^{os} 66, 63, 59, 72, 42 et 71 sont normaux. Au contraire, les reins du lapin n^o 73 présentent des lésions graves. On constate

la dégénérescence de l'épithélium des tubes urinaires; les cellules épithéliales sont gonflées et remplissent souvent toute la lumière du tube urinaire. Les glomérules sont normaux.

L'addition d'hyposulfite sodique, à la dose de 0,37 gr. pour 1,25 gr. de tryponarsyl, semble, comparativement à nos constatations antérieures sur les suites provoquées par l'injection de tryponarsyl seul, aux mêmes doses, augmenter la toxicité de ce produit pour le parenchyme rénal du lapin. Les doses auxquelles nous signalons ces altérations sont toutefois très loin d'être atteintes en thérapeutique humaine.

*
**

Sur la conservation de la tryparsamide et du tryponarsyl en climat tropical.

Le Ministère des Colonies nous a fait parvenir, dans le courant du mois de mai 1932, aux fins d'examen, plusieurs séries de tryparsamide « Poulenc » et de tryponarsyl « Meurice » ayant séjourné au Congo. Cet examen nous permet de donner quelques précisions sur la conservation de ces médicaments trypanocides en Afrique centrale.

L'examen physique des séries de tryparsamide « Poulenc » a donné les résultats suivants :

TABLEAU I.

N° des lots.	Aspect physique.	Date de fabrication.
453	Aspect physique.	25-12-1927
454	»	28-12-1927
455	Couleur blanche.	31-12-1927
456	»	4- 1-1928
457	»	20- 1-1928
461	»	27- 1-1928
462	»	31- 1-1928
463	»	1- 2-1928
484	»	5- 5-1928

N° des lots.	Aspect physique.	Date de fabrication.
494	Couleur blanche.	14- 6-1928
500	»	3- 7-1928
504	Couleur rose.	12- 7-1928
506	»	24- 7-1928
507	»	26- 7-1928
508	»	27- 7-1928
510	»	1- 8-1928
511	»	6- 8-1928
513	Couleur blanche.	30-10-1928
515	Couleur rose.	30-10-1928
523	Couleur blanche.	3-11-1928
524	»	10-11-1928
532	»	12-12-1928
623	»	3-10-1928

Le délai entre la date de fabrication et l'expédition de ces marchandises au Congo n'excède jamais trois mois.

Nous avons fait un mélange de tous les lots de tryparsamide « Poulenc » présentant une couleur blanche. Ce mélange a été soumis à l'examen chimique et au contrôle biologique. Nous donnons, ci-après, les résultats de ces examens.

TABLEAU II.

Examen d'un échantillon prélevé dans les mélanges de divers lots de tryparsamide « Poulenc » présentant une couleur blanche.

Examen chimique.

Coloration : blanche.

Odeur : nulle.

Solubilité dans l'eau : complètement soluble dans deux parties et demie.

Réaction : neutre au tournesol.

Identité : exacte.

Arséniates : absence.

Arsénites : absence.

Chlorures : traces.

Sulfates : néant.

Métaux lourds : néant.

La solution au 1/20 précipité par HCl, par le sulfate de cuivre jaune; ce précipité est soluble dans HCl; elle se trouble à froid par addition de CaCl_2 et précipite à chaud. Ce précipité est soluble dans HCl.

La solution au 1/100 se colore en rouge par le chlorure ferrique et précipite en blanc par l'eau de brome. Ce précipité se dissout dans l'éther.

Dosage As : 24.17.

Dosage N : 8.92.

Rapport : As/N : 2.70.

Contrôle biologique.

Le contrôle est effectué sur 5 lapins injectés dans la veine à raison de 0,75 gr. de produit par kilo de poids d'animal.

Poids, en grammes, des animaux tenus en observation pendant 7 jours :

1.650	1.600	1.620	1.680	1.700	1.700	1.700	1.750
1.750	1.730	1.720	1.770	1.770	1.770	1.920	1.920
1.950	1.920	1.900	1.930	1.950	1.950	1.950	1.980
1.650	1.650	1.630	1.700	1.700	1.700	1.880	1.830
2.400	2.380	2.400	2.420	2.430	2.430	2.430	2.430

CONCLUSION. — L'échantillon prélevé dans les divers lots de tryparsamide « Poulenc » de couleur blanche s'est montré de composition normale, sans altération apparente et n'a pas été trouvé toxique pour le lapin.

Trois lots de tryparsamide « Poulenc », fabriqués dans le courant du mois de décembre 1927 et envoyés à la Colonie vers le mois d'avril 1928, sont restés stables jusqu'au moment de notre examen, soit pendant quatre ans.

Quatre autres lots, fabriqués dans le courant de janvier 1928 et envoyés au Congo vers avril-mai, sont restés stables pendant le même laps de temps. Quatre lots, fabriqués respectivement le 1^{er} février 1927, 5 mai 1928, 14 juin 1928, 3 juillet 1928, 12 juillet 1928 et envoyés au Congo trois mois plus tard, ont conservé leurs propriétés chimi-

ques et biologiques pendant un séjour approximatif de quatre ans à la Colonie. Par contre, six lots, fabriqués en juillet 1928 et en août 1928, présentaient à leur tour une coloration rose.

Nous ajouterons que la coloration rose n'est pas due, à notre avis, au séjour du produit à la Colonie. Nous avons constaté, en effet, que des échantillons de marques diverses (française, belge et allemande) devenaient roses en Belgique et parfois très peu de temps après la fabrication (quatre à cinq mois); de plus, l'intensité de coloration ne s'accroît pas après ce laps de temps.

Il est à remarquer, à l'appui de cette façon de voir, que la coloration rose se manifeste toujours pour tous les flacons d'une même série et non, comme cela arriverait inévitablement si l'on admettait une modification due au climat, pour des flacons de séries différentes. Nous avons déjà signalé antérieurement que des produits légèrement roses n'étaient pas toxiques pour le lapin et avaient conservé leurs propriétés thérapeutiques.

Notons que la firme Poulenc garantit la conservation de son produit pendant deux ans, à partir de la date d'expédition.

*
**

L'examen physique des séries de tryponarsyl « Meurice » a donné les résultats suivants :

TABLEAU III.

Nos des lots.	Aspect physique.	Date de fabrication.
511	Produits couleur crème et légèrement humides.	Mars 1926
551	»	Avril 1926
571	»	Mai 1926
595	»	Mai 1926
1167	Couleur blanche.	Juillet 1927
1375	»	Décembre 1927
1377	»	Décembre 1927

N ^{os} des lots.	Aspect physique.	Date de fabrication.
1387	Couleur blanche.	Janvier 1928
1787	»	Septembre 1928
1791	»	Septembre 1928
1797	»	Septembre 1928
1807	»	Octobre 1928
1833	»	Octobre 1928
1883	»	Novembre 1928
1943	Produit humide.	Décembre 1928
1953	Couleur blanche.	Décembre 1928
1963	»	Janvier 1929
1979	»	Août 1930
2057	»	Août 1930
2075	Couleur blanche.	Août 1930
2091	»	Août 1930
2099	»	Septembre 1930
2105	»	Septembre 1930

L'envoi des produits au Congo est effectué un mois après la date de fabrication.

Comme pour la tryparsamide « Poulenc », nous avons fait un mélange de tous les lots de tryponarsyl « Meurice » présentant une couleur blanche. Ce mélange a été examiné au double point de vue chimique et biologique.

TABLEAU IV.

Examen d'un échantillon prélevé dans le mélange des divers lots de tryponarsyl « Meurice » présentant une couleur blanche.

Examen chimique.

Coloration : blanche.

Odeur : nulle.

Solubilité dans l'eau : complètement soluble dans deux parties et demie.

Réaction : neutre au tournesol.

Identité : exacte.

Arséniates : absence.

Arsénites : absence.

Chlorures : traces.

Sulfates : néant.

Métaux lourds : néant.

La solution au 1/20 précipite par HCl, par le sulfate de cuivre en jaune; ce précipité est soluble dans HCl; elle se trouble à froid par addition de CaCl₂ et précipité à chaud. Ce précipité est soluble dans HCl.

La solution au 1/100 se colore en rouge par le chlorure ferrique et précipite en blanc par l'eau de brome. Ce précipité se dissout dans l'éther.

Dosage As : 23.61.

Dosage N : 8.84.

Rapport : As/N 2.67.

Contrôle biologique.

Le contrôle a été effectué sur 5 lapins injectés dans la veine à raison de 0,75 gr. de produit par kilo de poids d'animal.

Poids, en grammes, des animaux tenus en observation pendant 7 jours :

1.600	1.600	1.620	1.620	1.650	1.670	1.700	1.720
1.600	1.670	1.600	1.750	1.670	1.670	1.720	1.750
1.450	1.400	1.470	1.560	1.580	1.600	1.600	1.620
1.650	1.620	1.620	1.560	1.570	1.730	1.620	1.600
1.750	1.750	1.730	1.750	1.750	1.750	1.780	1.790

CONCLUSION. — L'échantillon prélevé dans les divers lots de tryponarsyl « Meurice » de couleur blanche s'est montré de composition normale, sans altération apparente et n'a pas été trouvé toxique pour le lapin.

Quatre lots de tryponarsyl « Meurice » fabriqués en mars, avril et mai 1926, expédiés au Congo un mois plus tard, présentaient à leur retour de la Colonie, en mai 1932, une couleur crème; de plus, le produit était légèrement humide.

Il résulte d'expériences faites antérieurement que les glyphénarsines de couleur jaune semblent conserver leurs propriétés chimiques et thérapeutiques.

Par contre, dix-neuf lots expédiés de juillet 1927 à sep-

tembre 1930 et ayant fait retour en mai 1932 avaient conservé leurs caractères chimiques et biologiques respectivement pendant environ cinq, quatre, trois et deux ans de séjour en Afrique centrale.

Un lot expédié en décembre 1928 présentait, à son retour, une coloration normale, mais était humide.

Nous faisons remarquer que l'Union Chimique Belge garantit la stabilité de son produit pendant dix ans.

*
**

Nous avons donc fait l'étude aux points de vue chimique, biologique et thérapeutique, d'échantillons de glyphénarsine de diverses fabrications, dont la teinte variait du rose pâle au rose foncé, et d'autres échantillons dont la teinte était jaunâtre. Il résultait de nos essais qu'au point de vue chimique tous ces produits étaient conformes aux prescriptions de la pharmacopée belge IV, sauf en ce qui concerne la couleur. L'essai de toxicité sur lapins à la dose de 0,75 gr. par kilo de poids d'animal nous avait donné de bons résultats; de plus, le pouvoir thérapeutique de diverses glyphénarsines, de couleur normale, de couleur rose et de couleur jaune, essayé comparativement sur des souris blanches infectées de *Trypanosoma* « *Pecaudi* », s'était montré le même pour tous les produits.

Afin de compléter nos expériences, nous avons injecté les glyphénarsines de couleur rose et de couleur jaune à des rats blancs. La dose hebdomadaire donnée à ces animaux a été calculée à raison de 1 ctgr. de médicament pour 100 gr. de poids d'animal, soit, comparativement pour un homme du poids moyen de 50 kilos une dose hebdomadaire de 5 gr., dose de loin supérieure à celle que l'on administre habituellement aux trypanosés. Les rats ont reçu 20 injections hebdomadaires sous la peau et ont donc été traités pendant 5 mois. Deux rats ont reçu 20 injections hebdomadaires de glyphénarsine franchement rose; 2 rats, 20 injections hebdomadaires de glyphé-

narsine légèrement rose; 2 rats, 20 injections hebdomadaires de glyphénarsine de couleur jaune.

Tous les animaux ont bien supporté ces nombreuses injections et sont restés en vie.

Cet essai prouve une fois de plus que le pourcentage d'altération des glyphénarsines de couleur anormale est extrêmement faible. Ainsi que nous le disions dans notre premier article, nous ne pouvons cependant pas préconiser l'utilisation d'une glyphénarsine qui ne serait pas de couleur parfaitement blanche, la variation de teinte démontrant une altération du médicament. Rien ne nous prouve, en effet, que cette altération n'augmentera pas très rapidement avec le temps. Il est très courant de constater que les produits de décomposition servent en quelque sorte de catalyseurs dans l'altération.

Sur la stabilité de la glyphénarsine.

La conservation de la glyphénarsine (tryparsamide) a fait l'objet de nombreuses discussions. D'autre part, on a constaté qu'un pourcentage assez élevé de ce produit s'était altéré, apparemment sous l'influence du climat tropical. Dans ces conditions, il nous a semblé utile d'apporter une preuve nouvelle de la stabilité de ce produit.

A plusieurs reprises on s'est demandé s'il n'y aurait pas lieu de délivrer la tryparsamide en ampoules privées d'air, comme cela se fait pour les « 914 ». On aurait pu croire que les accidents signalés par les médecins coloniaux étaient dus à une décomposition du produit sous l'action du temps et des agents atmosphériques. Nous estimons qu'il n'y a pas lieu de prendre cette précaution; la glyphénarsine est un produit cristallin, dont la composition bien définie n'est pas seulement constante dans les diverses maisons productrices. Nous avons pu constater que la stabilité de la glyphénarsine est telle qu'on ne peut établir de parallèle entre ces deux produits.

Cependant, la coloration rose qui s'est développée dans certaines séries ne pourrait-elle pas être imputée à une décomposition du produit ? Nous ne le pensons pas. La coloration rose de certaines séries doit être attribuée à une impureté introduite au cours de la fabrication. Au bout d'un certain temps (de 7 mois à 1 an, selon la fabrication du produit), la totalité de l'impureté étant entrée en réaction, la teinte se stabilise et ne s'intensifie plus. Nous avons, en effet, conservé pendant plusieurs années des produits de ce genre sans que la teinte s'intensifiât.

D'autre part, on remarque que dans tous les flacons d'une série rose la teinte a la même intensité et il semble qu'il ne soit plus possible de la renforcer en exposant le produit à l'action des agents atmosphériques. Il nous a semblé utile, cependant, de tenter l'expérience en soumettant un produit stable à l'action des agents atmosphériques pendant un temps très long, en vue d'examiner ultérieurement les modifications qui surviendraient éventuellement dans ses propriétés chimiques, physiques et thérapeutiques.

Deux cents grammes d'un produit resté stable et parfaitement conservé après 2 ans ont été placés pendant 3 mois à l'étuve, à la température de 37°, dans une plaque de Pétri, dans laquelle nous avons placé en même temps un humidificateur, destiné à maintenir constamment un degré élevé d'humidité dans l'air. Le produit a été régulièrement remué tous les 2 jours, afin de soumettre toute la masse à l'action de l'air humide.

Après 3 mois, il avait pris une teinte nettement jaune pâle, mais il avait conservé ses caractères physiques et chimiques.

Sa toxicité ne nous a pas semblé modifiée de façon appréciable. Injecté par la voie intraveineuse à la dose de 0,75 gr. par kilo d'animal, à 5 lapins, il ne s'est pas montré toxique pour ces animaux. Un des lapins utilisés pour cet essai avait notamment servi au contrôle du

vaccin antivariolique et était en pleine éruption au moment de l'injection.

Cependant, une dose de 1,25 gr. par kilo d'animal s'est montrée toxique : 4 animaux sur 5 sont morts dans l'espace de 7 jours.

Contrôle biologique sur lapins.

TABLEAU I.

Injection intraveineuse de 0,75 gr. par kilo d'animal.

Poids, en grammes, des animaux observés :

1 ^{er} jour.	2 ^e jour.	3 ^e jour.	4 ^e jour.	5 ^e jour.	6 ^e jour.	7 ^e jour.
2.000	2.000	2.000	1.950	1.950	1.900	1.950
2.050	2.000	2.030	2.030	2.020	2.020	2.050
1.950	1.900	1.900	1.900	1.950	1.900	1.950
2.100	2.050	2.050	2.000	2.000	2.000	2.050
1.800	1.800	1.810	1.800	1.800	1.800	1.850

Deux lapins conservent leur poids initial; des trois autres, l'un augmente de 50 gr. et les deux autres perdent 50 gr.

TABLEAU II.

Injection intraveineuse de 1,25 gr. par kilo d'animal.

Poids, en grammes, des animaux observés :

1 ^{er} jour.	2 ^e jour.	3 ^e jour.	4 ^e jour.	5 ^e jour.	6 ^e jour.	7 ^e jour.
1.800	1.870	1.850	1.700	+	—	—
1.850	1.850	1.800	1.770	1.650	1.680	1.700
1.800	1.850	1.820	1.770	1.500	1.500	+
2.050	2.000	2.000	1.950	1.900	+	—
2.000	1.950	1.900	1.900	1.930	1.900	+

Quatre lapins meurent au cours de l'observation; le deuxième a perdu 150 gr. Il y a lieu de faire remarquer que la dose admise par la pharmacopée belge est de 0,75 gr. par kilo d'animal et que plusieurs expériences

faites avec un produit normal ont démontré que la dose de 1,25 gr. était supportée par le lapin. Il y a donc eu une légère augmentation de la toxicité; toutefois, cette augmentation est restée dans les limites tolérables.

Le produit altéré artificiellement au laboratoire a conservé ses propriétés thérapeutiques. En effet, deux groupes de rats blancs infectés de *Trypanosoma « congolense »*, injectés, le premier groupe avec 0,20 gr. de tryparsamide normale et le second groupe de 0,20 gr. de produit altéré, sont stérilisés pendant 48 heures. Une dose de 0,10 gr. s'était montrée insuffisante pour obtenir une stérilisation même momentanée dans les deux groupes.

Il semble donc bien que le produit a conservé son activité thérapeutique.

En résumé, l'action, prolongée pendant 3 mois, de la température et de l'humidité n'a eu d'autre effet sur les propriétés physiques, chimiques et thérapeutiques du produit qu'une modification de sa teinte et une légère augmentation de sa toxicité. Il doit bien être entendu, toutefois, qu'il y a lieu de rejeter toujours un produit teinté, ligne de conduite que nous avons constamment préconisée.

*
**

CONCLUSIONS. — Les craintes émises au sujet de la stabilité de la tryparsamide ne semblent pas fondées.

La tryparsamide est stable à l'état cristallisé; c'est pourquoi il est préférable de ne préparer la solution qu'au moment du besoin, en s'abstenant de chercher à stériliser soit la poudre elle-même, soit la solution. Le produit sec sera conservé dans des récipients bouchés, à l'abri de la chaleur et de la lumière solaire directe; on évitera l'action des émanations d'autres produits chimiques et à fortiori d'un produit à fonction phénolique (acide phénique).

Les précautions usuelles sont de rigueur: emploi d'eau stérile, fraîchement distillée, pour préparer les solutions;

stérilisation des instruments et accessoires; asepsie opératoire rigoureuse.

L'apparition possible de l'amblyopie dicte des règles de prudence toutes spéciales.

Il est indispensable que le malade soit examiné, avant début du traitement, au point de vue de l'étendue de son champ visuel et de l'acuité de sa vision. De fréquents examens seront répétés au cours du traitement, surtout si quelque signe permet de soupçonner une lésion du nerf optique.

La mesure du champ visuel constitue un excellent critérium.

Les lésions du nerf optique ont été considérées par les uns comme une contre-indication absolue, par les autres comme une contre-indication relative, commandant la plus grande prudence dans la suite du traitement.

L'apparition d'un trouble quelconque de la vision est regardée par certains auteurs comme un avertissement qui commande l'interruption du traitement; si ces troubles sont seulement subjectifs et passagers, on peut reprendre les injections dès qu'ils ont cessé.

D'autres préfèrent renoncer complètement à la tryparamide dès l'apparition du moindre symptôme oculaire.

*
**

Pour montrer l'influence des conditions dans lesquelles on prépare la solution de glyphénarsine ou celle d'un antiseptique, le phénol, nous avons fait des essais sur animaux : le lapin et le rat blanc.

Nous les résumons brièvement :

1. — Essais sur lapins.

La dose adoptée comme étant tolérée parfaitement par le lapin par voie intraveineuse est de 1,25 gr. au kilo, selon les directives du travail paru dans les *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, t. XIII, n° 2, juin 1933.

Essai 1. — Injection de 5 lapins à la dose de 1,25 gr. par kilo, par voie endoveineuse.

Bilan : 5 lapins survivent, aucun n'accuse une diminution de poids et le gain total est de 515 gr.

Essai 2. — Le produit est dissous dans de l'eau distillée à la température de 70° C. On laisse refroidir la solution jusqu'à 30° C. Injection de 6 lapins à la dose de 1 gr. par kilo.

Bilan : Un lapin meurt le 5^e jour, les autres lapins survivent, mais ils accusent une perte totale de 780 gr.

Essai 3. — Le tryponarsyl est dissous dans de l'eau distillée à la température de 70° C. La solution est refroidie jusqu'à 42° et on injecte à cette température. Cinq lapins sont injectés à la dose de 1,25 gr. par kilo.

Bilan : Aucun mort, mais tous les lapins ont perdu du poids le 7^e jour, et la perte totale est de 350 gr.

Essai 4. — La solution de tryponarsyl est portée à l'ébullition pendant 5 minutes, puis on la laisse refroidir jusqu'à 30° C. et l'on procède aux injections. Injection de 6 lapins à la dose de 1,25 gr. par kilo.

Bilan : Un lapin meurt le 3^e jour, tous les autres accusent une chute de poids le 7^e jour. La perte totale est de 910 gr.

Essai 5. — La seringue servant aux injections est rincée à l'eau phéniquée à 5 %; elle est proprement égouttée, puis on y aspire la solution de tryponarsyl à 10 %, préparée à l'aide d'eau distillée stérile et à la température de laboratoire. On injecte 6 lapins à la dose de 1,25 gr. par kilo.

Bilan : Un lapin meurt le second jour, un second le 6^e jour, 4 autres accusent une chute de poids de 620 gr. et un 3^e lapin meurt le 8^e jour.

II. — **Essais sur rats. Par voie sous-cutanée.**

Nous trouvons que la dose maxima tolérée par le rat par cette voie est de 3 gr. au kilo. Les rats ont un poids de 100 à 150 gr.

Essai 1. — L'injection est faite à 3 rats.

Bilan : Au 6^e jour, les rats sont vivants, un d'entre eux présente des troubles nerveux.

Essai 2. — Le tryponarsyl est dissous dans de l'eau distillée à la température de 70°; on laisse refroidir à 30°, puis on injecte. Injection de 3 rats à la dose de 3 gr. au kilo.

Bilan : Un rat meurt le 5^e jour, les 2 autres présentent des troubles nerveux.

Essai 3. — Le tryponarsyl est dissous dans de l'eau portée à la température de 70°. On laisse refroidir jusqu'à 42°, température à laquelle on pratique les injections.

Bilan : Un rat meurt le lendemain de l'injection. Les 2 autres survivent, mais l'un d'entre eux présente des troubles nerveux.

Essai 4. — La solution de tryponarsyl est bouillie pendant 5 minutes, puis on laisse tomber la température jusqu'à 30° et l'on pratique les injections. Injection de 3 rats.

Bilan : Les 3 rats meurent : un le 4^e jour, un le 5^e jour et un le 6^e jour.

Essai 5. — La seringue est rincée à l'eau péniquée à 5 % et bien proprement égouttée. On y aspire ensuite la solution de tryponarsil faite à l'aide d'eau distillée stérile et à la température de laboratoire. Injection de 3 rats.

Bilan : Deux rats meurent; 1 rat survit après avoir présenté des troubles nerveux; 1 rat est mort le 5^e jour, un second le 6^e jour.

III. — Essais sur rats. Par voie intraveineuse.

La dose maxima tolérée est de 1,50 gr. au kilo.

Essai 1. — Trois rats sont injectés à cette dose. Ils survivent; un d'entre eux a présenté des troubles nerveux.

Essai 2. — La solution de tryponarsyl est bouillie pendant 5 minutes, puis on la laisse refroidir jusqu'à 30°. Injection de 3 rats.

Bilan : Au 6^e jour, les 3 rats survivent, mais 2 d'entre eux présentent des troubles nerveux.

Essai 3. — La seringue est rincée à l'eau phéniquée à 5 %, puis proprement égouttée. On y aspire ensuite la solution de tryponarsyl préparée selon les directives classiques. 3 rats sont injectés de cette façon.

Bilan : Au 6^e jour, les 3 rats survivent, mais 2 d'entre eux présentent des troubles nerveux accentués et meurent le 7^e jour. Un rat survit sans troubles notables.

Malgré la variabilité bien connue des animaux aux toxiques, le nombre élevé d'expériences auxquelles nous avons procédé nous permet de conclure :

Soit qu'on dissolve le tryponarsyl dans de l'eau chaude à 70°;

Soit qu'on fasse bouillir la solution;

Soit qu'on utilise une seringue rincée à l'eau phéniquée à 5 %, on observe dans tous les cas une toxicité accrue sur celle du produit original.

La méthode la plus condamnable semble être celle où il est fait usage d'eau phéniquée pour rincer la seringue, sans faire suivre cette stérilisation par un lavage à l'eau bouillie.

Nous croyons donc qu'on peut condamner les pratiques

ci-dessus comme provoquant une altération du produit avec augmentation de sa toxicité.

Ainsi que nous avons pu le constater à diverses reprises, au cours de notre carrière coloniale, les accidents signalés à la suite de l'emploi de la tryparsamide ou produits similaires sont le plus souvent imputables à la non-observation stricte des règles d'emploi.

BIBLIOGRAPHIE.

- BROWN et PEARCE, *The Journ. of Exper. Medicine*, 1919, vol. XXX, p. 417.
- L. LAUNOY et ENGLER, *Bull. Soc. Chim. biol.*, t. XII, janvier 1930, p. 888.
- L. LAUNOY et ENGLER, *Bull. Soc. Chim. biol.*, t. XI, n° 3, août 1931.
- VAN DEN BRANDEN et DUMONT, Contribution à l'étude de la N. Phénylglycinamide P. arséniate de sodium (*Ann. Soc. belge Méd. trop.*, t. XI, n° 2, juin 1931).
- VAN DEN BRANDEN et DUMONT, Sur la conservation de la Tryparsamide et du Tryponarsyl en pays tropical (*Ann. Soc. belge Méd. trop.*, t. XII, n° 3, 1932).
- R. POTTIER et VAN DEN BRANDEN, Note au sujet de la Tryparsamide ou Tryponarsyl (*Ann. Soc. belge Méd. trop.*, t. XIII, n° 2, 1933).
- F. VAN DEN BRANDEN et R. POTTIER, Au sujet d'accidents dus à la Tryparsamide et produits similaires (*Bull. Soc. Pathol. exot.*, n° 8, 1933).
- VAN DEN BRANDEN et DUMONT, Contribution à l'étude de la stabilité de la Glyphénarsine (Tryparsamide) (*Ann. Soc. belge Méd. trop.*, n° 4, 1933).
- VAN DEN BRANDEN et R. POTTIER, L'Hexaméthylène tétramine associée à la Tryparsamide dans le traitement de la trypanosomiase. Contrôle biologique du Tryponuril (*Ann. Soc. belge Méd. trop.*, t. XIV, n° 4, 1934).
- VAN DEN BRANDEN, APPELMANS et POTTIER, La toxicité du Tryponuril sur le parenchyme rénal (*Ann. Soc. belge Méd. trop.*, t. XV, n° 2, 1935).
- VAN DEN BRANDEN et R. POTTIER, Sur la toxicité de la Glyphénarsine P.B. IV (*Bull. Soc. Pathol. exot.*, t. XXVIII, n° 10, 1935).
- J. LAUNOY et M. PRIEUR, Sur la toxicité de la Glyphénarsine P.B. IV (*Bull. Soc. Pathol. exot.*, t. XXVIII, n° 5, p. 389, 1935).
- F. VAN DEN BRANDEN et R. POTTIER, Contribution à l'étude toxicologique de la P.B. IV (*Bull. Soc. Pathol. exot.*, t. XXVIII, n° 8, 1935).
- VAN DEN BRANDEN et R. POTTIER, Contribution à l'étude toxicologique de la Glyphénarsine (Tryparsamide, Tryponarsyl, Novatoxyl, Trypothan) (*Ann. Soc. belge Méd. trop.*, t. XVI, n° 1, 1936).

- VAN DEN BRANDEN et R. POTTIER, La toxicité du Tryponarsyl additionné d'hyposulfite de soude pour le parenchyme rénal (*Ann. Soc. belge Méd. trop.*, t. XVI, n° 1, 1936).
- VAN DEN BRANDEN et R. POTTIER, Essais comparatifs du contrôle biologique de la Glyphénarsine P.B. IV sur lapins et sur rats blancs (*Bull. Inst. Roy. Col. Belge*, t. VIII, n° 1, p. 167, 1937).
- VAN DEN BRANDEN et R. POTTIER, Le contrôle biologique des Glyphénarsines (*Bull. Soc. Pathol. exot.*, t. XXXI, n° 1, 1938).
- VAN DEN BRANDEN et R. POTTIER, Essais de perfectionnement du contrôle biologique des Glyphénarsines (*Ann. Soc. belge Méd. trop.*, t. XVIII, n° 2, 1938).
-



Tome IX.

1. VAN WING, le R. P. J., *Études Bakongo. — II. Religion et Magie* (301 pages, 2 figures, 1 carte, 8 planches, 1938) fr. 60 »
2. TIARKO FOURCHE, J. A. et MORLIGHEM, H., *Les communications des indigènes du Kasai avec les âmes des morts* (78 pages, 1939) 12 »
3. LOTAR, le R. P. L., *La grande Chronique du Bomu* (163 pages, 3 cartes, 1940) 30 »
4. GELDERS, V., *Quelques aspects de l'évolution des Colonies en 1938* (82 pages, 1941) 16 »

Tome X.

1. VANHOVE, J., *Essai de droit coutumier du Ruanda* (Mémoire couronné au Concours annuel de 1940) (125 pages, 1 carte, 13 planches, 1941) fr. 33 »
2. OLBRECHTS, F. M., *Bijdrage tot de kennis van de Chronologie der Afrikaansche plastiek* (38 biz., X pl., 1941) 15 »
3. DE BEAUCORPS, le R. P. R., *Les Basongo de la Luniungu et de la Gobari* (Mémoire couronné au Concours annuel de 1940) (172 pages, 15 planches, 1 carte, 1941) 50 »
4. VAN DER KERKEN, G., *Le Méolithique et le Néolithique dans le bassin de l'Uele* (118 pages, 5 fig., 1942) 25 »
5. DE BOECK, le R. P. L.-B., *Premières applications de la Géographie linguistique aux langues bantoues* (219 pages, 75 figures, 1 carte hors-texte, 1942) 65 »

Tome XI.

1. MERTENS, le R. P. J., *Les chefs couronnés chez les Ba Kongo orientaux. Etude de régime successoral* (Mémoire couronné au Concours annuel de 1938) (455 pages, 8 planches, 1942) 125 »

SECTION DES SCIENCES NATURELLES ET MEDICALES

Tome I.

1. ROBYNS, W., *La colonisation végétale des laves récentes du volcan Rumoka (laves de Kateruzi)* (33 pages, 10 planches, 1 carte, 1932) fr. 15 »
2. DUBOIS, le Dr A., *La lèpre dans la région de Wamba-Pawa (Uele-Nepoko)* (87 pages, 1932) 13 »
3. LEPLAE, E., *La crise agricole coloniale et les phases du développement de l'agriculture dans le Congo central* (31 pages, 1932) 6 »
4. DE WILDEMAN, E., *Le port suffrutescens de certains végétaux tropicaux dépend de facteurs de l'ambiance!* (51 pages, 2 planches, 1933) 10 »
5. ADRIAENS, L., CASTAGNE, E. et VLASSOV, S., *Contribution à l'étude histologique et chimique du Sterculia Bequaerti De Wild.* (112 pages, 2 planches, 28 fig., 1933) 24 »
6. VAN NITSEN, le Dr R., *L'hygiène des travailleurs noirs dans les camps industriels du Haut-Katanga* (248 pages, 4 planches, carte et diagrammes, 1933) 45 »
7. STEYAERT, R. et VRYDAGH, J., *Etude sur une maladie grave du cotonnier provoquée par les piqûres d'Helopeltis* (55 pages, 32 figures, 1933) 20 »
8. DELEVOY, G., *Contribution à l'étude de la végétation forestière de la vallée de la Lukuga (Katanga septentrional)* (124 pages, 5 planches, 2 diagr., 1 carte, 1933) 40 »

Tome II.

1. HAUMAN, L., *Les Lobelia géants des montagnes du Congo belge* (52 pages, 6 figures, 7 planches, 1934) fr. 15 »
2. DE WILDEMAN, E., *Remarques à propos de la forêt équatoriale congolaise* (120 p., 3 cartes hors texte, 1934) 26 »
3. HENRY, J., *Etude géologique et recherches minières dans la contrée située entre Ponthierville et le lac Kivu* (51 pages, 6 figures, 3 planches, 1934) 16 »
4. DE WILDEMAN, E., *Documents pour l'étude de l'alimentation végétale de l'indigène du Congo belge* (264 pages, 1934) 35 »
5. POLINARD, E., *Constitution géologique de l'Entre-Lulua-Bushimaie, du 7^e au 8^e parallèle* (74 pages, 6 planches, 2 cartes, 1934) 22 »

Tome III.

1. LEBRUN, J., *Les espèces congolaises du genre Ficus L.* (79 pages, 4 figures, 1934) 12 »
2. SCHWEITZ, le Dr J., *Contribution à l'étude endémiologique de la malaria dans la forêt et dans la savane du Congo oriental* (45 pages, 1 carte, 1934) 8 »
3. DE WILDEMAN, E., TROLLI, GRÉGOIRE et OROLOVITCH, *A propos de médicaments indigènes congolais* (127 pages, 1935) 17 »
4. DELEVOY, G. et ROBERT, M., *Le milieu physique du Centre africain méridional et la phytogéographie* (104 pages, 2 cartes, 1935) 16 »
5. LEPLAE, E., *Les plantations de café au Congo belge. — Leur histoire (1881-1935). — Leur importance actuelle* (248 pages, 12 planches, 1936) 40 »

Tome IV.

1. JADIN, le Dr J., *Les groupes sanguins des Pygmées* (Mémoire couronné au Concours annuel de 1935) (26 pages, 1935) fr. 5 »
2. JULIEN, le Dr P., *Bloedgroeponderzoek der Efé-pygmeëen en der omwonende Negerstammen* (Verhandeling welke in den jaarlijkschen Wedstrijd voor 1935 eene eervolle vermelding verwierf) (32 bl., 1935) 6 »
3. VLASSOV, S., *Espèces alimentaires du genre Artocarpus*. — 1. *L'Artocarpus integrifolia L. ou le Jacquier* (80 pages, 10 planches, 1936) 18 »
4. DE WILDEMAN, E., *Remarques à propos de formes du genre Uragoga L. (Rubiacées)*. — *Afrique occidentale et centrale* (188 pages, 1936) 27 »
5. DE WILDEMAN, E., *Contributions à l'étude des espèces du genre Uapaga BAILL. (Euphorbiacées)* (192 pages, 43 figures, 5 planches, 1936). 35 »

Tome V.

1. DE WILDEMAN, E., *Sur la distribution des saponines dans le règne végétal* (94 pages, 1936) fr. 16 »
2. ZAHLBRUCKNER, A. et HAUMAN, L., *Les lichens des hautes altitudes au Ruwenzori* (31 pages, 5 planches, 1936) 10 »
3. DE WILDEMAN, E., *A propos de plantes contre la lèpre (Crinum sp. Amaryllidacées)* (58 pages, 1937) 10 »
4. HISSETTE, le Dr J., *Onchocercose oculaire* (120 pages, 5 planches, 1937) 25 »
5. DUREN, le Dr A., *Un essai d'étude d'ensemble du paludisme au Congo belge* (86 pages, 4 figures, 2 planches, 1937) 16 »
6. STANER, P. et BOUTIQUE, R., *Matériaux pour les plantes médicinales indigènes du Congo belge* (228 pages, 17 figures, 1937) 40 »

Tome VI.

1. BURGEON, L., *Liste des Coléoptères récoltés au cours de la mission belge au Ruwenzori* (140 pages, 1937) fr. 25 »
2. LEPERSONNE, J., *Les terrasses du fleuve Congo au Stanley-Pool et leurs relations avec celles d'autres régions de la cuvette congolaise* (68 pages, 6 figures, 1937). 12 »
3. CASTAGNE, E., *Contribution à l'étude chimique des légumineuses insecticides du Congo belge* (Mémoire couronné au Concours annuel de 1937) (102 pages, 2 figures, 9 planches, 1938) 45 »
4. DE WILDEMAN, E., *Sur des plantes médicinales ou utiles du Mayumbe (Congo belge), d'après des notes du R. P. WELLENS † (1891-1924)* (97 pages, 1938) . . . 17 »
5. ADRIAENS, L., *Le Ricin au Congo belge. — Étude chimique des graines, des huiles et des sous-produits* (206 pages, 11 diagrammes, 12 planches, 1 carte, 1938) . . 60 »

Tome VII.

1. SCHWETZ, le Dr J., *Recherches sur le paludisme endémique du Bas-Congo et du Kwango* (164 pages, 1 croquis, 1938) fr. 28 »
2. DE WILDEMAN, E., *Dioscorea alimentaires et toxiques* (morphologie et biologie) (262 pages, 1938) 45 »
3. LEPLAE, E., *Le palmier à huile en Afrique, son exploitation au Congo belge et en Extrême-Orient* (108 pages, 11 planches, 1939) 30 »

Tome VIII.

1. MICHOT, P., *Étude pétrographique et géologique du Ruwenzori septentrional* (271 pages, 17 figures, 48 planches, 2 cartes, 1938) fr. 85 »
2. BOUCKAERT, J., CASIER, H., et JADIN, J., *Contribution à l'étude du métabolisme du calcium et du phosphore chez les indigènes de l'Afrique centrale* (Mémoire couronné au Concours annuel de 1938) (25 pages, 1938) 6 »
3. VAN DEN BERGHE, L., *Les schistosomes et les schistosomoses au Congo belge et dans les territoires du Ruanda-Urundi* (Mémoire couronné au Concours annuel de 1939) (154 pages, 14 figures, 27 planches, 1939) 45 »
4. ADRIAENS, L., *Contribution à l'étude chimique de quelques gommés du Congo belge* (100 pages, 9 figures, 1939) 22 »

Tome IX.

1. POLINARD, E., *La bordure nord du socle granitique dans la région de la Lubi et de la Bushimai* (56 pages, 2 figures, 4 planches, 1939) fr. 16 "
2. VAN RIEL, le Dr J., *Le Service médical de la Compagnie Minière des Grands Lacs Africains et la situation sanitaire de la main-d'œuvre* (58 pages, 5 planches, 1 carte, 1939) 13 "
3. DE WILDEMAN, E., Drs TROLLI, DRICOT, TESSITORE et M. MORTIAUX, *Notes sur des plantes médicinales et alimentaires du Congo belge* (Missions du « Foréami ») (VI-356 pages, 1939) 60 "
4. POLINARD, E., *Les roches alcalines de Chianga (Angola) et les tufs associés* (32 pages, 2 figures, 3 planches, 1939) 12 "
5. ROBERT, M., *Contribution à la morphologie du Katanga; les cycles géographiques et les pénéplaines* (59 pages, 1939) 10 "

Tome X.

1. DE WILDEMAN, E., *De l'origine de certains éléments de la flore du Congo belge et des transformations de cette flore sous l'action de facteurs physiques et biologiques* (365 pages, 1940) fr. 60 "
2. DUBOIS, le Dr A., *La lèpre au Congo belge en 1938* (60 pages, 1 carte, 1940) 12 "
3. JADIN, le Dr J., *Les groupes sanguins des Pygmoides et des nègres de la province équatoriale (Congo belge)* (42 pages, 1 diagramme, 3 cartes, 2 planches, 1940). 10 "
4. POLINARD, E., *Het doleriet van den samenloop Sankuru-Bushimai* (42 pages, 3 figures, 1 carte, 5 planches, 1941) 17 "
5. BURGEON, L., *Les Colasposoma et les Euryope du Congo belge* (43 pages, 7 figures, 1941) 10 "
6. PASSAU, G., *Découverte d'un Céphalopode et d'autres traces fossiles dans les terrains anciens de la Province orientale* (14 pages, 2 planches, 1941) 8 "

Tome XI.

1. VAN NISSEN, le Dr R., *Contribution à l'étude de l'enfance noire au Congo belge* (82 pages, 2 diagrammes, 1941) fr. 16 "
2. SCHWETZ, le Dr J., *Recherches sur le Paludisme dans les villages et les camps de la division de Mongbratu des Mines d'Or de Kilo (Congo belge)* (75 pages, 1 croquis, 1941) 16 "
3. LEBRUN, J., *Recherches morphologiques et systématiques sur les caféiers du Congo* (Mémoire couronné au Concours annuel de 1937) (184 pages, 19 planches, 1941). 80 "
4. RODHAIN, le Dr J., *Etude d'une souche de Trypanosoma Cazalbouï (Vivax)* (38 pages, 1941) 11 "
5. VAN DEN ABEELE, M., *L'Erosion. Problème africain* (30 pages, 2 planches, 1941). 7 "
6. STANER, P., *Les Maladies de l'Hercea au Congo belge* (42 pages, 4 planches, 1941). 10 "
7. RESELLER, R., *Recherches sur la calcémie chez les indigènes de l'Afrique centrale* (54 pages, 1941) 15 "
8. VAN DEN BRANDEN, le Dr J.-F., *Le contrôle biologique des Néoarshénamines (Néo-salvarsan et produits similaires)* (71 pages, 5 planches, 1942) 20 "
9. VAN DEN BRANDEN, le Dr J.-F., *Le contrôle biologique des Glyphénarsines (Tryparsamide, Trypanarsyl, Novatoxyl, Trypotane)* (75 pages, 1942) 20 "

Tome XII.

1. DE WILDEMAN, E., *Le Congo belge possède-t-il des ressources en matières premières pour de la pâte à papier?* (IV-156 pages, 1942) 35 "
2. BASTIN, R., *La biochimie des moisissures (Vue d'ensemble. Application à des souches congolaises d'Aspergillus du groupe « Niger » THOM. et CHURCH.)* (125 pages, 2 diagrammes, 1942) 35 "

SECTION DES SCIENCES TECHNIQUES

Tome I.

1. FONTAINAS, P., *La force motrice pour les petites entreprises coloniales* (188 pages, 1935) fr. 19 "
2. HELLINCKX, L., *Etudes sur le Copal-Congo* (Mémoire couronné au Concours annuel de 1935) (64 pages, 7 figures, 1935) 11 "
3. DEVROEY, E., *Le problème de la Lukuga, exutoire du lac Tanganika* (130 pages, 14 figures, 1 planche, 1938) 30 "
4. FONTAINAS, P., *Les exploitations minières de haute montagne au Ruanda-Urundi* (59 pages, 31 figures, 1938) 18 "
5. DEVROEY, E., *Installations sanitaires et épuration des eaux résiduaires au Congo belge* (56 pages, 13 figures, 3 planches, 1939) 20 "
6. DEVROEY, E., et VANDERLINDEN, R., *Le lac Kivu* (76 pages, 51 figures, 1939) 30 "

Tome II.

1. DEVROEY, E., *Le réseau routier au Congo belge et au Ruanda-Urundi* (218 pages, 62 figures, 2 cartes, 1939) fr. 60 »
2. DEVROEY, E., *Habitations coloniales et conditionnement d'air sous les tropiques* (228 pages, 94 figures, 33 planches, 1940) 65 »
3. LEGRAYE, M., *Grands traits de la Géologie et de la Minéralisation aurifère des régions de Kilo et de Molo (Congo belge)* (135 pages, 25 figures, 13 planches, 1940) 35 »

Tome III.

1. SPRONCK, R., *Mesures hydrographiques effectuées dans la région divagante du bief maritime du fleuve Congo. Observation des mouvements des alluvions. Essai de détermination des débits solides* (56 pages, 1941) fr. 16 »
2. BETTE, R., *Aménagement hydro-électrique complet de la Lufira à « Chutes Cornet » par régularisation de la rivière* (33 pages, 10 planches, 1941) 27 »
3. DEVROEY, E., *Le bassin hydrographique congolais, spécialement celui du bief maritime* (172 pages, 6 planches, 4 cartes, 1941) 50 »
4. DEVROEY, E. (avec la collaboration de DE BACKER, E.), *La réglementation sur les constructions au Congo belge* (290 pages, 1941) 50 »

COLLECTION IN-4°

SECTION DES SCIENCES MORALES ET POLITIQUES

Tome I.

1. SCHEBESTA, le R. P. P., *Die Bambuti-Pygmäen vom Ituri* (tome I) (1 frontispice, XVIII-440 pages, 16 figures, 11 diagrammes, 32 planches, 1 carte, 1938) fr. 250 »

Tome II.

1. SCHEBESTA, le R. P. P., *Die Bambuti-Pygmäen vom Ituri* (tome II) (XII-284 pages, 189 figures, 5 diagrammes, 25 planches, 1941) fr. 135 »

SECTION DES SCIENCES NATURELLES ET MÉDICALES

Tome I.

1. ROBYNS, W., *Les espèces congolaises du genre Digitaria Hall* (52 pages, 6 planches, 1931) fr. 20 »
2. VANDERYST, le R. P. H., *Les roches oolithiques du système schisto-calcaireux dans le Congo occidental* (70 pages, 10 figures, 1932) 20 »
3. VANDERYST, le R. P. H., *Introduction à la phytogéographie agrostologique de la province Congo-Kasai. (Les formations et associations)* (154 pages, 1932) 32 »
4. SCAËTTA, H., *Les famines périodiques dans le Ruanda. — Contribution à l'étude des aspects biologiques du phénomène* (42 pages, 1 carte, 12 diagrammes, 10 planches, 1932) 26 »
5. FONTAINAS, P. et ANSOTTE, M., *Perspectives minières de la région comprise entre le Nil, le lac Victoria et la frontière orientale du Congo belge* (27 pages, 2 cartes, 1932) 10 »
6. ROBYNS, W., *Les espèces congolaises du genre Panicum L.* (80 pages, 5 planches, 1932) 25 »
7. VANDERYST, le R. P. H., *Introduction générale à l'étude agronomique du Haut-Kasai. Les domaines, districts, régions et sous-régions géo-agronomiques du Vicariat apostolique du Haut-Kasai* (82 pages, 12 figures, 1933) 25 »

Tome II.

1. THOREAU, J., et DU TRIEU DE TERDONCK, R., *Le gîte d'uranium de Shinkolobwe-Kasolo (Katanga)* (70 pages, 17 planches, 1933) fr. 50 »
2. SCAËTTA, H., *Les précipitations dans le bassin du Kivu et dans les zones limitrophes du fossé tectonique (Afrique centrale équatoriale). — Communication préliminaire* (108 pages, 28 figures, cartes, plans et croquis, 16 diagrammes, 10 planches, 1933) 80 »
3. VANDERYST, le R. P. H., *L'élevage extensif du gros bétail par les Bampombos et Baholos du Congo portugais* (50 pages, 5 figures, 1933) 14 »
4. POLINARD, E., *Le socle ancien inférieur à la série schisto-calcaire du Bas-Congo. Son étude le long du chemin de fer de Matadi à Léopoldville* (116 pages, 7 figures, 8 planches, 1 carte, 1934) 40 »

Tome III.

- SCAËTTA, H., *Le climat écologique de la dorsale Congo-Nil* (335 pages, 61 diagrammes, 20 planches, 1 carte, 1934) fr. 100 »

Tome IV.

1. POLINARD, E., *La géographie physique de la région du Lublash, de la Bushimate et de la Lubi vers le 6° parallèle Sud* (38 pages, 9 figures, 4 planches, 2 cartes, 1935) fr. 25 »
2. POLINARD, E., *Contribution à l'étude des roches éruptives et des schistes cristallins de la région de Bondo* (42 pages, 1 carte, 2 planches, 1935). 15 »
3. POLINARD, E., *Constitution géologique et pétrographique des bassins de la Kotto et du M'Bari, dans la région de Bria-Yalinga (Oubangut-Chari)* (160 pages, 21 figures, 3 cartes, 13 planches, 1935) 60 »

Tome V.

1. ROBYNS, W., *Contribution à l'étude des formations herbeuses du district forestier central du Congo belge* (151 pages, 3 figures, 2 cartes, 13 planches, 1936) 60 »
2. SCAËTTA, H., *La genèse climatique des sols montagnards de l'Afrique centrale. — Les formations végétales qui en caractérisent les stades de dégradation* (351 pages, 10 planches, 1937) 115 »

Tome VI.

1. GYSIN, M., *Recherches géologiques et pétrographiques dans le Katanga méridional* (259 pages, 4 figures, 1 carte, 4 planches, 1937) fr. 65 »
2. ROBERT, M., *Le système du Kundelungu et le système schisto-dolomitique* (Première partie) (108 pages, 1940). 30 »
3. ROBERT, M., *Le système du Kundelungu et le système schisto-dolomitique* (Deuxième partie) (35 pages, 1 tableau hors-texte, 1941) 13 »

SECTION DES SCIENCES TECHNIQUES

Tome I.

1. MAURY, J., *Triangulation du Katanga* (140 pages, figure, 1930) fr. 25 »
2. ANTHOINE, R., *Traitement des minerais aurifères d'origine filonienne aux mines d'or de Kilo-Moto* (163 pages, 63 croquis, 12 planches, 1933) 60 »
3. MAURY, J., *Triangulation du Congo oriental* (177 pages, 4 fig., 3 planches, 1934). 60 »

Tome II.

1. ANTHOINE, R., *L'amalgamation des minerais à or libre à basse teneur de la mine du mont Tsi* (29 pages, 2 figures, 2 planches, 1936) fr. 10 »
2. MOLLE, A., *Observations magnétiques faites à Elisabethville (Congo belge) pendant l'année internationale polaire* (120 pages, 16 figures, 3 planches, 1936). 45 »
3. DEHALU, M., et PAUWEN, L., *Laboratoire de photogrammétrie de l'Université de Liège. Description, théorie et usage des appareils de prises de vues, du stéréoplanigraphe C, et de l'Aéromultiplex Zeiss* (80 pages, 40 fig., 2 planches, 1938) 20 »
4. TONNEAU, R., et CHARPENTIER, J., *Etude de la récupération de l'or et des sables noirs d'un gravier alluvionnaire* (Mémoire couronné au Concours annuel de 1938) (95 pages, 9 diagrammes, 1 planche, 1939) 35 »
5. MAURY, J., *Triangulation du Bas-Congo* (41 pages, 1 carte, 1939) 16 »

Tome III.

- HERMANS, L., *Résultats des observations magnétiques effectuées de 1934 à 1938 pour l'établissement de la carte magnétique du Congo belge* (avec une introduction par M. Dehalu) :
1. Fascicule préliminaire. — *Aperçu des méthodes et nomenclature des Stations* (88 pages, 9 figures, 15 planches, 1939) fr. 40 »
 2. Fascicule I. — *Elisabethville et le Katanga* (15 avril 1934-17 janvier 1935 et 1^{er} octobre 1937-15 janvier 1938) (105 pages, 2 planches, 1941) 50 »
 3. Fascicule II. — *Kivu. Ruanda. Région des Parcs Nationaux* (20 janvier 1935-26 avril 1936) (138 pages, 27 figures, 21 planches, 1941) 75 »
 4. Fascicule III. — *Région des Mines d'or de Kilo-Moto, Ituri, Haut-Uele* (27 avril-16 octobre 1936) (71 pages, 9 figures, 15 planches, 1939). 40 »
 5. HERMANS, L., et MOLLE, A., *Observations magnétiques faites à Elisabethville (Congo belge) pendant les années 1933-1934* (83 pages, 1941) 40 »

Tome IV.

1. ANTHOINE, R., *Les méthodes pratiques d'évaluation des gîtes secondaires aurifères appliquées dans la région de Kilo-Moto (Congo belge)* (218 pages, 56 figures, planches, 1941) fr. 75 »
2. DE GRAND RY, G., *Les graben africains et la recherche du pétrole en Afrique orientale* (77 pages, 4 figures, 1941) 25 »

Sous presse.

- VAN DER KERKEN, G., *L'Ethnie Mongo* (in-8°).
- SCHWETZ, F., *Recherches sur les Moustiques dans la bordure orientale du Congo belge* (in-8°).
- SCHWETZ, F., *Recherches sur les Mollusques dans la bordure orientale du Congo belge* (in-8°).
- SCHWETZ, F., *Recherches sur le Paludisme dans la bordure orientale du Congo belge* (in-8°).
- Dr PETER SCHUMACHER, M. A., *Expedition zu den zentralafrikanischen Kivu-Pygmäen* (in-4°) :
- I. Die physische und soziale Umwelt der Kivu-Pygmäen;
- II. Die Kivu-Pygmäen.
- ADRIAENS, L. et WAGEMANS, G., *Contribution à l'étude chimique des sols salins et de leur végétation au Ruanda-Urundi* (in-8°).
- VAN NITSEN, R., *Le pian* (in-8°).
- SOHIER, A., *Le mariage en droit coutumier congolais* (in-8°).
- GELDERS, V., *Le clan dans la Société indigène. Etude de politique sociale belge et comparée* (in-8°).
- DEHALU, M., *La gravimétrie et les anomalies de la pesanteur en Afrique orientale* (in-4°).
- POLINARD, E., *Etude pétrographique de l'entre-Lulua-Lubilash, du parallèle 7°30' S. à la frontière de l'Angola* (in-4°).
- PASSAU, G., *La vallée du Lualaba dans la région des Portes d'Enfer (Katanga, Congo belge)* (in-4°).
- DE WILDEMAN, E., *Les latex des Euphorbiacées. Considérations générales* (in-8°).

BULLETIN DES SÉANCES DE L'INSTITUT ROYAL COLONIAL BELGE

	Belgique.	Congo belge.	Union postale universelle.
Abonnement annuel	fr. 60.—	fr. 70.—	fr. 75.— (15 Belgas)
Prix par fascicule	fr. 25.—	fr. 30.—	fr. 30.— (6 Belgas)

Tome I (1929-1930) 608 pages		Tome VII (1936) 626 pages
Tome II (1931) 694 »		Tome VIII (1937) 895 »
Tome III (1932) 680 »		Tome IX (1938) 871 »
Tome IV (1933) 884 »		Tome X (1939) 473 »
Tome V (1934) 738 »		Tome XI (1940) 598 »
Tome VI (1935) 765 »		Tome XII (1941) 592 »

M. HAYEZ, Imprimeur de l'Académie royale de Belgique, rue de Louvain, 112, Bruxelles.
(Domicile légal: rue de la Chancellerie, 4) N° réf. 2019

Made in Belgium