

Institut Royal Colonial Belge

SECTION DES SCIENCES NATURELLES  
ET MÉDICALES

Mémoires. — Collection in-8°.  
Tome XV, fasc. 7 et dernier.

Koninklijk Belgisch Koloniaal Instituut

SECTIE VOOR NATUUR-  
EN GENEESKUNDIGE WETENSCHAPPEN

Verhandelingen. — Verzameling  
in-8°. — B. XV, afl. 7 en laatste

# CHIMIOTHÉRAPIE

DES

# TRYPANOSOMIASES

PAR

A. DUBOIS



**BRUXELLES**

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

**BRUSSEL**

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

1948

En vente à la Librairie FALK Fils, G. VAN CAMPENHOUT, Succ<sup>r</sup>.

Téléph. : 12.99.70 22, rue des Paroissiens, Bruxelles C. C. P. n° 142.90

Te koop in den Boekhandel FALK Zoon, G. VAN CAMPENHOUT, Opvolger.

Telef. : 12.99.70 22, Parochianenstraat, te Brussel. Postrekening : 142.90

LISTE DES MÉMOIRES PUBLIÉS AU 1<sup>er</sup> AOÛT 1946 (1).

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. 250 »

Tome II.

LAMAN, K.-E., *Dictionnaire kikongo-français* (XCIV-1183 pages, 1 carte, 1936) . . . fr. 600 »

Tome III.

1. PLANQUAERT, le R. P. M., *Les Jaga et les Bayaka du Kwango* (184 pages, 18 planches, 1 carte, 1932) . . . fr. 90 »

2. LOUWERS, O., *Le problème financier et le problème économique au Congo Belge en 1932* (69 pages, 1933) . . . fr. 25 »

3. MOTTOULLE, le D<sup>r</sup> L., *Contribution à l'étude du déterminisme fonctionnel de l'industrie dans l'éducation de l'indigène congolais* (48 p., 16 pl., 1934) . . . fr. 60 »

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. 120 »

2. Deuxième partie : *Grammaire de l'Idzing de la Kamtsha* (XXXI-388 pages, 1938) . . . fr. 230 »

3. Troisième partie : *Dictionnaire Idzing-Français suivi d'un aide-mémoire Français-Idzing* (240 pages, 1 carte, 1939) . . . fr. 140 »

Tome V.

1. VAN REETH, de E. P., *De Rol van een moederlijken oom in de inlandsche familie* (Verhandeling bekroond in den jaarlijkschen Wedstrijd voor 1935) (35 blz., 1935) . . . fr. 10 »

2. LOUWERS, O., *Le problème colonial du point de vue international* (130 pages, 1936) . . . fr. 50 »

3. BITTREMIEUX, le R. P. L., *La Société secrète des Bakhimba au Mayombe* (327 pages, 1 carte, 8 planches, 1936) . . . fr. 110 »

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. 200 »

(1) Vu les circonstances, l'I.R.C.B. a décidé d'appliquer à la présente liste de ses publications, de sensibles réductions de prix.



INSTITUT ROYAL COLONIAL BELGE

---

**MÉMOIRES**

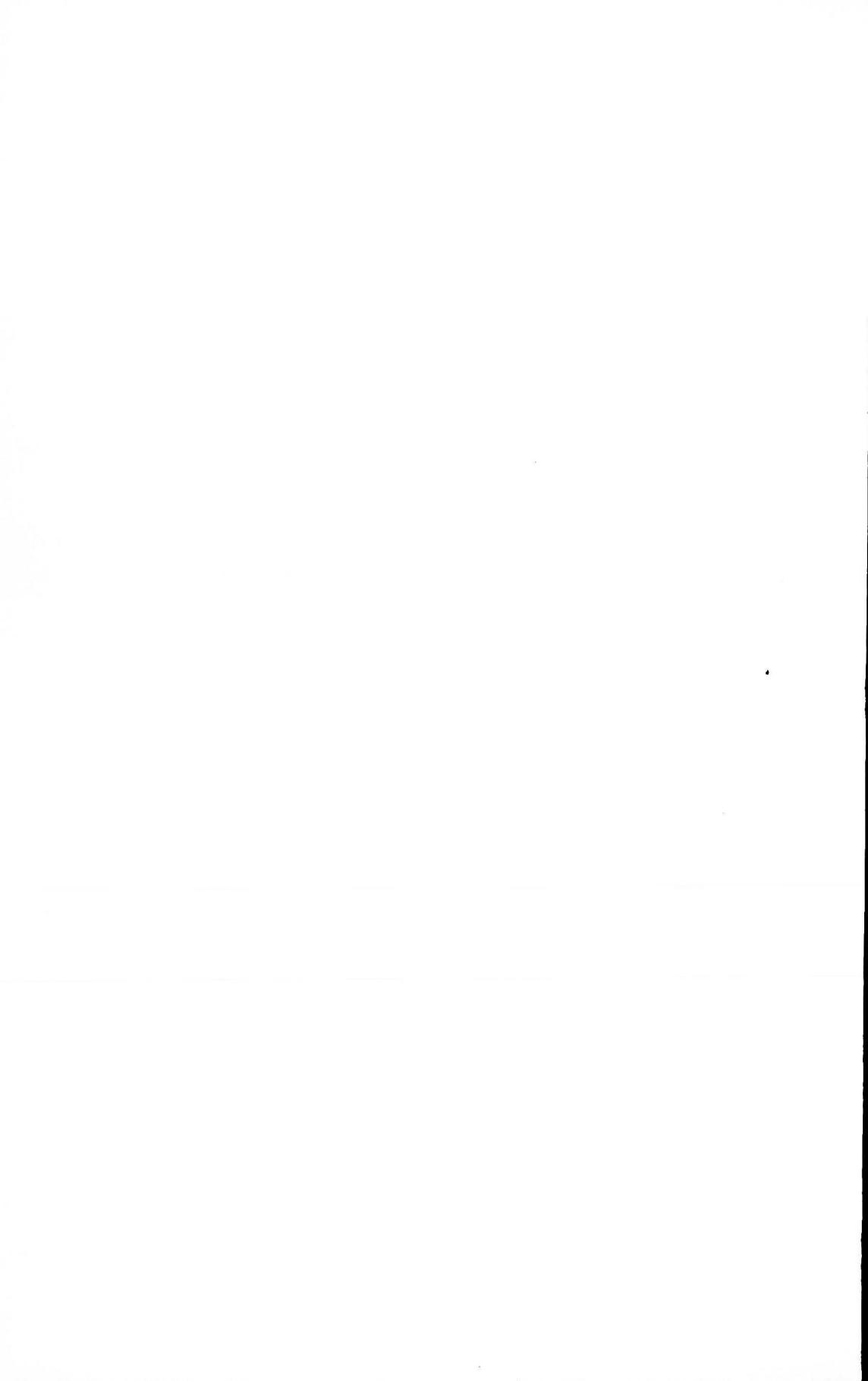
---

---

KONINKLIJK BELGISCH KOLONIAAL INSTITUUT

---

**VERHANDELINGEN**



**TABLE**  
**DES MÉMOIRES CONTENUS DANS LE TOME XV.**

1. Recherches sur la composition chimique des flacourtiacées à huile chaulmoogrique du Congo belge (87 pages, 1946); par L. ADRIAENS.
  2. Het droog-bewaren van microbiologische wezens en hun reactieproducten. De droogtechniek (63 blz., 1946); door R. RESSELER.
  3. J. Gillet, S. J., et le Jardin d'essais de Kisantu (120 pages, 2 planches, 1946); par E. DE WILDEMAN.
  4. A propos de médicaments antilépreux d'origine végétale. IV. Des *Strophantus* et de leur utilisation en médecine (70 pages, 1946); par E. DE WILDEMAN.
  5. Les serpents venimeux au Congo belge (45 pages, 5 planches, 1946); par A. DUREN.
  6. Gisements sous basalte au Kivu (Congo belge) (24 pages, 2 croquis, 2 planches hors-texte, 1946); par G. PASSAU.
  7. Chimiothérapie des Trypanosomiasés (162 pages, 1946); par A. DUBOIS.
-



INSTITUT ROYAL COLONIAL BELGE

---

Section des Sciences Naturelles et Médicales

---

MÉMOIRES

---

---

KONINKLIJK BELGISCH KOLONIAAL INSTITUUT

---

Afdeeling der Natuur- en Geneeskundige  
Wetenschappen

---

VERHANDELINGEN

---

In-8° — XV — 1946

---

**BRUXELLES**

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

**BRUSSEL**

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

---

1946

---

MARCEL HAYEZ,

Imprimeur de l'Académie royale de Belgique.

Rue de Louvain, 112, Bruxelles.

(Domicile légal : rue de la Chancellerie, 4)

---

**CHIMIOTHÉRAPIE**  
DES  
**TRYPANOSOMIASES**

PAR

**A. DUBOIS**

INST. ROYAL COLONIAL BELGE.

\_\_\_\_\_

Mémoire présenté aux séances des 19 juin 1943 et 15 avril 1944.

\_\_\_\_\_

## NOTICE

*Ces pages ont été écrites pendant l'occupation allemande et ce travail a eu le mérite de m'aider à supporter les tristesses et les malheurs de ces années. Mais de ce fait la littérature étrangère récente m'était mal accessible et certains chapitres demanderaient quelques ajoutes ou modifications. Des raisons pratiques ont exigé la composition du texte avant que, retenu par un voyage en Afrique, j'aie pu l'améliorer.*

*Je compte faire paraître ultérieurement une deuxième partie consacrée aux substances organiques et à la théorie générale. Ce fascicule sera précédé d'un supplément à la première partie, où je compte réparer quelques omissions.*

A. D.

Bruxelles, 31-VII-1946



## INTRODUCTION

Il n'est pas aisé de donner une définition parfaite de la chimiothérapie.

Le sens étymologique n'a évidemment aucune valeur : la morphine, l'adrénaline, les barbituriques, etc. sont des composés chimiques définis, mais personne, cependant, ne parle de chimiothérapie à propos de leurs indications usuelles : toute thérapeutique médicamenteuse est basée sur les propriétés chimiques de la drogue. Mais dans les cas cités l'action est évidemment sur telle ou telle de nos fonctions.

Il est admis, depuis Ehrlich, que les médicaments chimiothérapeutiques sont dirigés contre un germe pathogène et sont donc des spécifiques anti-infectieux. La pureté chimique du produit n'est pas indispensable : on fait la chimiothérapie du paludisme avec du quinquina et avec de la quinine. Il ne faut pas non plus exagérer la notion du spécifique : l'arsénobenzène agit à la fois contre la maladie du sommeil, le pian, la syphilis, le sodoku, la fièvre récurrente, la bartonellose du rat; toutefois, dans chacun de ces cas, il se montre antiparasitaire.

Il est classique d'exclure de la chimiothérapie les produits à usage externe : antiseptiques ordinaires, antimycotiques, antiscabiétiques. Cependant, les anthelminthiques échappent à cette exclusion, bien qu'en définitive les vers intestinaux ne soient pas situés dans le milieu intérieur.

Il n'est pas fait de différence non plus, selon qu'il s'agit d'une infection vraie ou, au contraire, d'une infestation sans multiplication des parasites chez l'hôte (helminthes).

On peut dire que le terme « chimiothérapie » s'applique aux actions antiparasitaires obtenues contre divers agents d'infection ou parfois d'infestation au moyen de substances chimiques qui sont généralement des corps purs. Cette dernière condition est nécessaire au progrès de la science; la synthèse et les modifications du produit permettent de trouver les combinaisons favorables, font espérer de saisir les relations entre la structure et l'activité et finalement, peut-être, de pénétrer dans les mécanismes biologiques essentiels de la guérison.

La chimiothérapie se distingue des autres thérapeutiques anti-infectieuses. La thérapeutique de choc (protéinothérapie, colloïdes) paraît liée à un état physique particulier du produit actif et aux réactions consécutives de l'organisme. Elle est dépourvue de spécificité.

La sérothérapie repose sur l'action de substances qui ne peuvent s'obtenir que par l'intervention d'un organisme vivant : les anticorps. La spécificité biologique est ici très accusée, la nature chimique, au contraire, tout à fait imprécise. Bien que des anticorps puissent apparaître au cours de processus chimiothérapeutiques, leur influence y est relativement accessoire et en tout cas ils en sont la conséquence.

En outre, en matière de sérothérapie, les anticorps sont introduits tout préparés, en provenance d'un organisme étranger (cheval, etc.).

La vaccinothérapie, quand elle n'est pas une protéinothérapie, est liée aussi à l'action antigène-anticorps et est réalisée au moyen de substances chimiquement indéfinies et de nature très complexe (antigènes).

La pratique chimiothérapeutique a largement précédé la théorie, et le quinquina, le mercure, la quinine même sont d'assez anciennes acquisitions empiriques de l'humanité. Le développement de cette branche de la science est, au contraire, récent et dû, pour une bonne part, aux recherches sur les trypanosomiasés.

Jusqu'à présent la chimiothérapie a ajouté relativement peu de chose à nos connaissances biologiques générales. Sa valeur lui vient de la pratique : elle représente un des chapitres les plus importants de la thérapeutique, elle-même un des buts essentiels de la science médicale.

Née de l'empirisme dans les dernières décades du XIX<sup>e</sup> siècle (Lingard-Bruce), la chimiothérapie des trypanosomiasés a pris un énorme développement, aussi bien dans le domaine des faits que dans celui des interprétations.

Laveran et Mesnil (1902) furent les premiers à faire des essais expérimentaux méthodiques, mais Ehrlich, par ses travaux faits de 1903 à 1915, peut être considéré comme le fondateur de la chimiothérapie expérimentale. Il devait, en fait, aboutir à des résultats pratiques décisifs et à des conceptions théoriques intéressantes. Rappelons aussi l'important mémoire de Nicolle et Mesnil sur les couleurs de benzidine (1906).

Au moment où débutaient les recherches d'Ehrlich, l'expérimentation dans le domaine de la syphilis était fort difficile et il n'est pas possible de surévaluer l'importance du matériel expérimental qui fut fourni par les trypanosomiasés des petits animaux de laboratoire et qui devait permettre l'obtention des résultats théoriques et pratiques précités, non seulement en matière de maladie du sommeil, mais aussi en matière de syphilis.

Dans les années qui ont suivi la guerre 1914-1918, le développement de la chimie organique et biologique, la symbiose qui s'est établie entre le laboratoire et l'industrie ont accéléré encore les progrès de la chimiothérapie. D'autres maladies ont été attaquées : malaria, dysenterie amibienne, affections microbiennes, etc. Le nombre des faits et des substances actives croît toujours; leur description se trouve dans des traités spécialisés, souvent rédigés en langues étrangères, ou éparse en d'innombrables travaux originaux.

Aussi croyons-nous rendre service aux médecins coloniaux belges en étudiant, non pas l'ensemble de la chimiothérapie, mais les principaux corps actifs contre les trypanosomes et les faits positifs acquis à leur sujet. Nous réservons pour un mémoire ultérieur l'interprétation des mécanismes généraux de cette chimiothérapie.

Bien que nous nous attachions surtout à la thérapeutique humaine nous n'avons pas négligé la thérapeutique expérimentale, ni celle des maladies du bétail. Nous avons cru utile d'introduire en petit texte des détails chimiques qui peuvent être utiles à l'expérimentateur. Pour la même raison, nous avons donné une certaine place à la pharmacologie générale. Nous avons, par contre, négligé la préparation des produits et aussi leur détection toxicologique, points qui ne sont guère de la compétence du médecin.

Sans prétendre donner une bibliographie complète, nous indiquons les sources principales et faisons, en outre, une large place aux travaux nationaux.

Ceux-ci ont pour nous un intérêt direct, puisque portant sur les trypanosomes congolais. Il faut, d'autre part, noter que la thérapeutique de la maladie du sommeil a trouvé au Congo un vaste champ d'expérience : en partie à cause de l'importance de l'endémie, en partie à cause de l'orientation prise dès sa fondation par le laboratoire de Léopoldville.

Cet établissement fut fondé en 1899 sous l'inspiration du général Donny, grâce à la Société belge d'Études coloniales, aidée par divers bienfaiteurs et avec l'appui de l'État Indépendant du Congo, qui fit construire les locaux.

Le premier directeur en fut Van Campenhout, en 1899. Il étudia en particulier l'épidémie de maladie du sommeil qui régnait à Berghe-Sainte-Marie depuis 1893. Sous la direction de Broden (1900-1911) et de son collaborateur J. Rodhain, le laboratoire consacra une grande activité au traitement de la maladie du sommeil et expérimenta chez l'homme de nombreuses substances essayées chez

les petits animaux par Ehrlich. On peut rappeler que l'introduction chez l'homme de l'émétique de potassium par voie veineuse y fut réalisée par Broden et Rodhain en 1907-1908; l'atoxyl, les matières colorantes, puis ultérieurement les arsénobenzènes y furent soumis à une étude méthodique, et ces dernières substances devaient fournir un nombre impressionnant de *therapia sterilisans magna* chez l'homme. C'est de cette époque aussi que datent les travaux de Broden et Rodhain sur la signification diagnostique et pronostique de la réaction cytologique et chimique du liquide rachidien (1908), dont les années n'ont fait que confirmer la valeur.

Citons encore les essais de prophylaxie itinérante de Mouchet et Dubois (1911-1912) parmi les premiers de ce genre en Afrique centrale. Cette méthode devait devenir notre arme principale contre la maladie. Rappelons encore les premières expériences sur l'homme faites avec la tryparsamide par Miss Pearce et Van den Branden et la grande amélioration qui en résulta pour le pronostic de la trypanosomiase au second stade. Van den Branden, puis Van Hoof et collaborateurs y étudièrent un grand nombre de produits et de méthodes thérapeutiques.

Actuellement encore la trypanosomiase humaine est au premier plan de l'activité de ce laboratoire : arsénorésistance et sa transmission par la *Glossina* (Van Hoof et coll.), culture des trypanosomes humains (Brutsaert et coll.).

On sait que la maladie du sommeil reste le souci principal du service d'hygiène. Malgré les grands progrès réalisés dans la thérapeutique et par conséquent dans la prophylaxie de la maladie, la lutte ne peut se relâcher sous peine de voir de nouvelles flambées épidémiques. En 1938, plus de 5 millions d'indigènes ont été recensés et examinés à ce point de vue. Près de 60.000 sujets ont été traités ou surveillés après traitement.

Souhaitons que ces pages facilitent la lutte contre cette redoutable endémie.

### ABREVIATIONS. — REMARQUES DIVERSES.

---

p.o. ....	voie orale ( <i>per os</i> ).	( <sup>1</sup> ) D.M.	dose maxima tolérée par
I.M. ....	injection intramusculaire.		80-90 % des animaux.
S.C. ....	» sous-cutanée.	D.L. ....	dose létale pour 80-90 %
I.V. ....	» intraveineuse.		des animaux.
I.P. ....	» intrapéritonéale.	D.T.50 ...	dose tolérée par 50-60 %
P.G. ....	ponction de ganglion.		des animaux (dose limite).
Sg.C. ....	centrifugation de sang.	D.C. ....	dose guérissant 80-90 % des
P.L. ....	ponction lombaire.		animaux (infection modé-
			rée).
		D.M.E. ..	dose minima effective,
			c'est-à-dire produisant une
			stérilisation de courte du-
			rée (infection modérée).

*Poids.* — Les unités utilisées sont le kilogramme (kg), le gramme (g), le milligramme (mg) et le gamma ( $\gamma$ ).

*Doses.* — Sauf indication contraire les doses sont indiquées en mg par kg de poids corporel (mg/kg), sauf pour les souris, où elles sont indiquées par 20 gr.

Si pour l'homme la dose n'est pas indiquée par kg, il s'agit de la dose pour l'adulte moyen de 55-65 kg.

*Solutions.* — Les unités de volume utilisées sont le millimètre cube (mmc), le centimètre cube (cc) et le litre (l). Les concentrations indiquent le poids de la substance active par rapport au volume de la solution.

*Remarque sur la bibliographie.* — Les traités sont indiqués par la lettre (T.), au contraire des travaux originaux, qui ont un numéro.

---

(<sup>1</sup>) Il n'est évidemment pas possible d'affirmer que les doses relevées chez les divers auteurs représentent toujours la même chose que ce qui est cité ici.

# CHIMIOTHÉRAPIE

DES

# TRYPANOSOMIASES

---

## BASES GÉNÉRALES DE LA THÉRAPEUTIQUE DE LA TRYPANOSOMIASE HUMAINE.

---

### Maladies intercurrentes.

La chimiothérapie est assurément l'essentiel du traitement. Cela ne veut pas dire qu'il faille négliger les règles de l'hygiène générale, en particulier alimentaire, ni non plus la thérapeutique de diverses maladies intercurrentes.

Le rôle de celles-ci est cependant assez mal connu actuellement. L'ubiquitaire malaria est moins importante qu'on le croirait, la majorité de nos malades étant des adultes en état de prémunition vis-à-vis des *Plasmodium*.

Les vers intestinaux constituent plus souvent une trouvaille parasitologique qu'une réalité clinique. Le pian peut coexister avec la trypanosomiase et justifier un traitement aux arsénobenzènes qui sera actif contre les deux affections, au moins si le système nerveux n'est pas envahi par le trypanosome. On peut admettre que le pian latent (sérologique) n'exige pas de traitement, vu l'absence de lésions viscérales.

Il n'en est sans doute pas de même de la syphilis, qui sera diagnostiquée par l'histoire et la sérologie (1). Cepen-

dant, Van den Branden et Dubois (125) n'ont pu déceler de différence pronostique bien nette chez les trypanosés selon qu'ils avaient ou non une réaction de Bordet-Wassermann positive. La paralysie générale est rare chez le noir et, à ma connaissance, aucun cas d'association de ces deux encéphalites n'a été signalé jusqu'à présent.

La coexistence de fièvres récurrentes et de maladie du sommeil n'est guère connue en médecine humaine. On sait que chez l'animal d'expérience (rat, souris) l'association de *Spirocheta duttoni* et de trypanosomes pathogènes aboutit à une raréfaction ou même une disparition momentanée des flagellates et, par le fait même, à une prolongation de l'existence du vertébré [Trautmann (120), Bruynoghe et Dubois (29)]. Si des phénomènes de stérilisation momentanée tels qu'on en voit en médecine expérimentale ne peuvent guère avoir d'importance pratique chez l'homme, la présence de *Spirocheta duttoni* pourrait, par contre, causer des difficultés diagnostiques. On sait, en effet [Rodhain et coll. (102), Lodewijks (79)], que la tick-fever s'accompagne fréquemment de phénomènes méningés. Ceux-ci sont tantôt cliniquement appréciables, tantôt décelables seulement par une réaction cytochimique du liquide rachidien qui pourrait être confondue avec celle de la maladie du sommeil. Les cellules muriformes sont caractéristiques de la trypanose.

#### Règles générales du traitement.

Certains observateurs ont conseillé, dans le traitement d'autres infections chroniques (syphilis, malaria), d'attendre un certain degré d'immunisation de l'organisme avant de recourir à la chimiothérapie. Cette discutable théorie n'a pas été envisagée à propos de la trypanosomiase.

---

(1) Les réactions de Bordet-Wassermann, Kahn, Meinicke, positives dans la syphilis et le pian, sont négatives dans la maladie du sommeil, aussi bien dans le sang que dans le liquide rachidien.

Tous les médecins sont partisans d'une intervention aussi précoce que possible, en particulier avant l'apparition non seulement de signes cliniques de méningo-encéphalite, mais même de réactions liquidiennes.

Autrefois cette dernière condition était d'importance vitale : l'existence d'une lymphocytose rachidienne légère entre 5 et 20 cellules par  $\text{mm}^3$  était quasi invariablement le présage d'insuccès thérapeutique. Actuellement les médicaments dont nous disposons permettent de guérir de tels cas et même des malades plus avancés. Il n'en reste pas moins vrai que la thérapeutique sera, dans ces conditions, plus longue, plus aléatoire et exposera davantage à l'intoxication médicamenteuse.

Les nécessités de la prophylaxie exigent du reste, tout comme en matière de syphilis récente, l'application d'un traitement stérilisateur qui supprimera le réservoir principal (ou même unique) du trypanosome.

Cette intervention précoce doit être aussi massive que possible. Sans prétendre réaliser toujours chez l'homme, être assez fragile devant la chimiothérapie, la *therapia sterilisans*, si aisée à obtenir chez les petits animaux, il semble utile de frapper fort au début du traitement, au moins chez les sujets qui sont à la première période de la maladie.

A la deuxième période, au contraire, les malades supportent moins bien ces puissantes interventions et s'accommodent mieux de traitements plus prudents et plus prolongés.

L'expérience clinique semble favoriser les thérapeutiques associées. La démonstration d'une synergie ou « Potenzierung » par divers médicaments est assez mal établie en médecine humaine, mais démontrée en médecine animale (voir plus loin). Diverses associations thérapeutiques se sont pratiquement montrées avantageuses; en outre certains médicaments, trop peu actifs pour être employés seuls, peuvent être utilisés comme médicaments d'appoint (émétique de potassium).

### Contrôle des résultats du traitement.

L'appréciation des résultats du traitement peut être clinique, mais les conditions de la pratique coloniale rendent ce procédé assez illusoire. Le trypanosé indigène est un patient ambulante qui, en principe, ne consulte pas pour sa maladie tant qu'elle n'a pas atteint un stade avancé; les accès de fièvre, les malaises passent donc souvent inobservés. Cependant, la disparition des adénopathies, l'amélioration de l'état général, la modification de symptômes nerveux sont des signes de valeur.

Le contrôle essentiel est cependant parasitologique et, en outre, l'examen histo-chimique du liquide rachidien.

Parasitologique, le contrôle vise à démontrer la disparition des trypanosomes. Cela se fait par la ponction ganglionnaire en cas de persistance de l'adénopathie et plus souvent par examen du sang, en particulier gouttes épaisses et centrifugation (1).

Faits peu après, ou même en cours de traitement, ces examens montrent l'efficacité de la thérapeutique et l'absence de chimio-résistance. Si l'on trouve dans ces conditions des trypanosomes, on n'affirmera la chimio-résistance qu'après passage à des singes ou des cobayes et constatations, chez ces animaux aussi, d'une résistance anormale des flagellates à l'action du produit.

On sait, en effet, que la chimio-résistance est une propriété des trypanosomes. Il se peut que certaines absences de stérilisation soient dues, non à une modification du parasite, mais à un état physiologique particulier du sujet. Dans un cas comme dans l'autre, le traitement doit être modifié, soit en augmentant le dosage, soit, plus souvent, en changeant le produit.

Faite dans les mois qui suivent le traitement, la recherche du parasite montre le maintien de la stérilisation

---

(1) Pour la technique, voir BRODEX (13).

Elle est comparable à la réaction de Wassermann chez le syphilitique. On la répète tous les mois ou tous les deux mois au début, tous les trois mois ultérieurement. Un an et demi après traitement, la stérilisation est considérée comme définitive, et si le liquide rachidien est normal et l'état clinique satisfaisant, on parle de guérison définitive qu'on oppose à la « guérison apparente » du sujet en observation peu après traitement.

L'examen du liquide rachidien <sup>(1)</sup> se montre le critère le plus sensible et le plus précoce pour préciser si l'affection est passée ou non au stade méningo-encéphalite; il est à fortiori nécessaire pour vérifier la guérison. Celle-ci ne peut être affirmée que si le liquide reste ou redevient normal. Les techniques mises en œuvre sont classiques : numération de cellules, constatation de l'existence de cellules morulaires, dosage des protéines totales, réaction des globulines, tout cela se fait ici, comme dans le cas d'autres états méningo-encéphalitiques <sup>(2)</sup>.

La ponction lombaire est répétée d'abord deux fois à trois mois d'intervalle, puis tous les six mois jusqu'à un an et demi — deux ans après la fin du traitement. On distingue ainsi les ponctions lombaires de diagnostic avant traitement, puis celles d'élimination indiquant — après cure — si le sujet doit ou non être remis en traitement, et, enfin, les ponctions de contrôle qui vérifient semestriellement le maintien de la guérison.

La ponction sous-occipitale s'est peu répandue dans la pratique coloniale.

Mentionnons encore qu'en cours de traitement l'attention du médecin doit se fixer sur les organes les plus sensibles aux actions toxiques des médicaments utilisés, afin d'y déceler toute lésion débutante (œil pour les arsénicaux, rein pour divers produits).

---

<sup>(1)</sup> Consulter BRODEN et RODHAIN (14).

<sup>(2)</sup> Pour les techniques : JESSEN (T.) pour la cytologie, et ROEDER et REHM (T.) pour l'ensemble.

**METHODES DE LA CHIMIOOTHERAPIE EXPERIMENTALE.****Expérimentation « in vivo ».**

Il est classique d'utiliser pour ces essais l'infection expérimentale de rats et souris par des *T. brucei* ou, plus rarement, *rodhesiense* ou *equiperdum*, éventuellement d'utiliser pour le même produit diverses infections.

Il s'agit d'une maladie bien différente de la maladie humaine. Ces petits animaux succombent à une septicémie progressivement croissante, à peu près comparable au développement de bactéries dans le tube de culture [cfr. TALLIAFERRO (T.), p. 115]. Il n'y a pas de rémission ni de crise trypanolytique et la mort survient infailliblement. Celle-ci n'est pas due, comme dans la maladie du sommeil humaine, à un lent processus de méningo-encéphalite avec cachectisation, mais à l'altération du métabolisme du vertébré. J'ai essayé de démontrer autrefois que le premier mécanisme à se dérégler était celui de la glycorégulation (38). Il n'est cependant pas douteux que d'autres métabolismes partiels sont aussi perturbés et qu'administrer du glucose à une souris agonisante ne pourrait que prolonger de peu son existence.

L'infection du cobaye par *T. brucei*, etc., est aiguë, mais coupée parfois de rémissions (crises trypanolytiques).

Si l'on veut un modèle d'infection plus chronique, il faut s'adresser à *T. brucei* chez le lapin ou à *T. gambiense* chez le cobaye ou chez le singe. Chez le lapin, *T. brucei* donne une septicémie discrète, mais il existe des lésions locales (narines, scrotum, testicule, ces dernières très riches en trypanosomes) (1).

---

(1) Voir PEARCE et BROWN (89) (nombreuses photographies).

L'infection des singes *cercopithecus* par *T. gambiense* se rapproche davantage de la maladie humaine, Peruzzi (92) (1).

Mais ce matériel est trop coûteux pour des études de chimiothérapie, où il faut avoir des résultats en série.

La réalisation de vraie méningite chronique à trypanosome est difficile chez les petits animaux d'expérience et, de ce fait, un bon matériel pour l'expérimentation des produits actifs à la deuxième période de la maladie nous manque encore (2).

Si l'infection de la souris par *T. brucei* s'écarte fort de l'infection humaine, elle a, par contre, de grands avantages méthodologiques : son grand mérite est sa régularité. Elle évolue selon un type invariable et les souris inoculées en même temps meurent presque au même moment. Il est cependant nécessaire pour obtenir ce résultat de maintenir les souris dans une armoire à température constante (20°). L'alimentation des animaux sera

---

(1) CORSON (34) a également noté la fréquence des trypanosomes dans le liquide rachidien de Cercopithèques et les réactions liquidiennes concomitantes (*T. rhodesiense*).

(2) Contrairement aux résultats négatifs de LAVIER (72) avec *T. rhodesiense*, REGENDANZ (100) réussit à infecter trois Cynocéphales au moyen de *T. gambiense* introduits par voie sous-arachnoïdienne. L'infection resta cantonnée au système nerveux et rappela histologiquement la maladie humaine.

BOURGUIGNON, VAN DEN BERGHE et VAN BOGAERT (11) n'ont eu que des résultats irréguliers (un positif sur 6 animaux) avec, du reste, une espèce différente de Cynocéphales. Bref, jusqu'à présent, ce matériel ne peut être considéré comme sûr.

RODHAIN et HENDRIX ont montré qu'au cours d'infections rendues chroniques par des traitements subcuratifs (à la fouadine), le *T. brucei* peut persister dans le liquide rachidien des cobayes et échapper de ce fait à certains agents thérapeutiques (Bayer 205) très actifs sur l'infection sanguine (105).

Peut-être y aurait-il là un modèle de l'infection de nos trypanosés ayant, après divers traitements, une atteinte nerveuse.

ROUBAUD et PROVOST (*Bull. Soc. Path. exot.*, 1941, t. 34, p. 48) ont décrit — sommairement — une souche de *T. gambiense* donnant chez une partie des souris infectées des phénomènes nerveux. (Voir aussi STEFANOPOULO et ETEVÉ, *ibidem*, 1943, n° 1.)

naturellement bien réglée et invariable, bien que la courte durée de l'infection diminue l'importance de ce point. L'alimentation compte surtout, tant au point de vue quantitatif que qualitatif (protides-vitamines), pour la tolérance des produits toxiques.

Les souris sont inoculées, soit sous la peau, soit dans le péritoine, avec un inoculum (0,5 cc) contenant 8 à 10 trypanosomes par champ de 400 grossissements (1). L'inoculum est obtenu en partant du sang de la queue ou du sang du cœur dilué dans du Ringer additionné extemporanément d'un peu de glucose; dans ces conditions l'infection sanguine est apparente après 24-48 heures et conduit, en quelques jours, sans crise, à la mort. Il importe de traiter toujours les animaux à un même degré d'infection : en général lorsqu'on trouve la notation + à ++ (voir plus bas).

Si l'on désire étudier des réactions d'immunité il faut attendre que l'infection soit fortement établie (+++, par ex.). Dans ces conditions il est avantageux, surtout avec des produits d'action assez lente, d'injecter également du glucose, afin d'éviter que l'hypoglycémie enlève l'animal avant que le produit ait eu le temps d'agir. On vérifie plus rarement l'action prophylactique, c'est-à-dire que le produit est injecté un certain nombre de jours avant que l'inoculation de trypanosomes soit faite aux animaux traités et également à un certain nombre d'animaux non traités servant de contrôle (2).

---

(1) Selon CLAUD SCHILLING (T.), p. 6. 20 trypanosomes mobiles (espèce non citée) n'ont pas infecté 18 souris sur 23. Cent parasites malariens n'infecteraient pas. Un seul trypanosome peut cependant se montrer infectieux selon d'autres expérimentateurs. On trouvera les détails techniques des inoculations dans les traités de bactériologie ou encore dans CL. SCHILLING. (T.).

(2) On conçoit que l'action prophylactique soit en relation avec la rapidité d'élimination, d'une part (comparer germanine et tryparsamide), et la stabilité chimique, d'autre part (comparer émétique et fouadine).

Il est évidemment possible de compter les trypanosomes dans le sang de la souris par dilution à l'eau physiologique et dénombrement direct dans une chambre de Thomas. Une telle complication n'est cependant pas nécessaire, d'autant que les essais portent souvent sur assez bien d'animaux. L'échelle sommaire suivante, d'après Kolle et Leupold (65), peut suffire :

(+)	=	1-3	trypanosomes dans 40 champs ( $\times 400$ )
+	=	4-9	trypanosomes dans 40 champs ( $\times 400$ )
++	=	10-40	trypanosomes dans 40 champs ( $\times 400$ )
+++	=	3-8	trypanosomes dans chaque champ
++++	=	9 et plus	trypanosomes dans chaque champ.

Grâce à ces précautions, l'infection de la souris fournit un bon matériel expérimental sanctionné par la pratique. Il est évidemment nécessaire d'avoir une souche bien connue et bien adaptée à l'animal chez qui on expérimente. Si les trypanosomes ont été gardés longtemps sur cobaye, etc., ils sont au début parfois un peu irréguliers chez la souris et il faudra faire quelques passages avant de procéder aux expériences. Il ne faut pas oublier non plus que la sensibilité des souches aux médicaments se modifie spontanément au cours des passages; c'est ce qui amène Kolle et Leupold (65) à tester les arsénobenzènes par comparaison avec un produit standard.

Assurément, tous les produits qui guérissent la souris ne seront pas *ipso facto* utiles à l'homme, mais ce qui se montre sans action chez l'animal sera sûrement inutile en thérapeutique humaine.

Les substances à essayer sont dissoutes dans l'eau distillée ou l'eau physiologique à une concentration déterminée, c'est-à-dire que chaque cc de la solution contient  $n$  mg de substance active.

La concentration molaire, c'est-à-dire contenant 1 molécule-gramme par litre au  $M/n$  (dixième molaire, etc.), utile pour certains travaux pharmacologiques, est peu

utile en chimiothérapie pratique. On peut faire la même remarque sur des solutions équiarsenicales, par exemple contenant la même quantité d'As élément pour divers produits arsenicaux.

Selon certains auteurs la concentration influencerait l'activité de certaines substances. Selon Kroo et Mano [Schilling (T.), p. 3], 2 mg de néosalvarsan guérissent 78,5 % de souris atteintes de fièvre récurrente si la substance est dissoute dans 1 cc (I.V.) et seulement 14,2 % si la substance est dissoute dans 0,1 cc (I.V.). Pour *T. brucei* les chiffres de guérison (0,16 mg néosalvarsan) seraient 100 % et 33 % pour les mêmes variations de volume. Pour la foudine (antimosan) la solution la plus concentrée serait, au contraire, plus active [Cfr. Schmidt et Peter (T.), p. 165].

Les médicaments sont quasi toujours introduits par voie parentérale. On utilise assez souvent la voie sous-cutanée. Il faut cependant prendre une aiguille fine, afin d'éviter le reflux à l'orifice des piqûres. Il est souvent avantageux à ce point de vue d'injecter un peu d'air après la solution. La voie intrapéritonéale paraît préférable <sup>(1)</sup>. On recourt aussi fréquemment à la voie veineuse.

Quelques détails techniques peuvent ici être utiles :

CHEZ LA SOURIS. — Utiliser des aiguilles Acufirm 0,47 × 8 mm montées sur des seringues bien étanches <sup>(2)</sup>. L'animal non anesthésié est enfermé dans une petite cage en treillis métallique et seule sa queue en sort. La queue est trempée quelques instants dans de l'eau à 45° et l'on distingue ainsi les quatre veines caudales. On y pique

---

<sup>(1)</sup> Selon LAUNOY (T.) elle donnerait lieu, chez le cobaye, à des erreurs (injection intestinale) dans 50 % de cas. Mais la majorité des auteurs ne signale pas d'irrégularités dans les résultats obtenus par cette voie (inoculation ou traitement).

<sup>(2)</sup> Les stériliser à l'alcool, puis à l'éther, plutôt que par ébullition, pour sauvegarder l'étanchéité.

directement en utilisant d'abord les parties relativement distales, de façon à pouvoir, en cas d'insuccès, remonter vers la base. Le passage correct dans la veine se distingue par le fait qu'il n'exige guère de pression, chasse le sang, puis le laisse refluer si l'on interrompt l'injection. Le passage dans les tissus est, au contraire, pénible et soulève la peau. Le passage dans la gaine périveineuse est assez facile, mais chasse le sang d'une façon définitive. Il faut veiller à ce que les aiguilles piquent parfaitement (1).

CHEZ LE RAT. — On peut, en utilisant le même matériel, injecter également dans la veine de la queue, mais cela ne réussit bien qu'avec des rats assez jeunes, à peau peu épaisse. Il est souvent plus facile d'injecter dans la veine crurale, au niveau de la cuisse : fixer le rat par les quatre membres sur une planche, inciser la peau de la cuisse selon la bissectrice de cette surface triangulaire, isoler prudemment la veine de ses gaines avant d'injecter. Disons, en passant, que la même veine est d'utilisation facile chez le cobaye. Ni anesthésie ni suture ne sont nécessaires.

L'appareil à écoulement sous pression décrit par Pottier et Van den Branden (95) peut parfois être utile, mais la seringue est plus expéditive.

Si l'on croit devoir recourir à la voie gastrique, il sera souvent nécessaire de recourir à la sonde. Ci-après des détails techniques empruntés à Pottier et Vanden Branden (95).

Il est possible de faire avaler à des cobayes ou à des rats des boulettes de mie de pain triturées avec le produit à expérimenter. Il faut attacher l'animal et lui ouvrir la

---

(1) Les hypermétropes et presbytes ne peuvent réussir cette opération qu'en utilisant des lunettes à prismes donnant un grossissement modéré. On vérifiera l'état de la pointe de l'aiguille à la loupe.

gueule avec une pince; vérifier qu'il ne rejette pas la boulette.

La sonde gastrique est souvent plus sûre. Méthode de Marcks (80). On utilise de petits tubes de verre aux extrémités bien arrondies à la flamme, ou des sondes métalliques aux dimensions suivantes :

Souris	....	diam. ext. 1 ½ mm,	long. 5 cm
Rat	.....	diam. ext. 3 mm,	long. 12 cm
Cobaye	....	diam. ext. 3 mm,	long. 15 cm

Les animaux doivent être étendus, la tête renversée de façon à mettre le gosier dans l'axe de l'œsophage. Avant d'injecter, vérifier par le palper la situation de la sonde dans l'estomac. Il n'est pas nécessaire d'attacher l'animal, mais un aide doit le saisir par la peau entre les oreilles et par la queue. Pottier utilise des sondes « Acufirm » en nickel 1,30 × 34 mm, à extrémité olivaire, qui conviennent aussi pour les rats (il n'y a pas de rejet malgré que la sonde ne dépasse pas l'œsophage).

**CALCUL DES DOSES.** — Les souris seront choisies entre 17 et 25 g et pesées à 1 g près. La dose est toujours établie par rapport à 20 g. Beaucoup d'auteurs utilisent pour ce poids idéal 1 cc d'une solution à un titre donné et augmentent ou diminuent la dose de 1/20 cc par gramme de souris au-dessus ou au-dessous de 20 g. Cette méthode me paraît peu avantageuse, au moins pour l'injection intra-veineuse, et je préfère pour la souris type utiliser 20/40 cc et augmenter ou diminuer de 1/40 cc par gramme de poids (1). Peut-être la lecture de 1/40 sur la seringue est-elle un peu difficile : utiliser la loupe ou le prisme.

L'injection I.V. de 0,5 cc est plus facile et mieux tolé-

---

(1) FOURNEAU et coll. (50, p. 616) donnent un tableau indiquant la dose à injecter à des souris de 10 à 30 g par rapport à la souris de 20 g. Mais la méthode indiquée dans le texte est évidemment bien plus rapide.

rée que celle de 1 cc. Le volume du sang en circulation d'une souris est d'environ 1 cc et il faut donc injecter assez lentement; avec 0,5 cc pareille précaution est bien moins importante et l'on gagne beaucoup de temps.

Beaucoup d'expérimentateurs fournissent au lecteur des titres de dilution : la souris supporte ou est guérie par 1 cc pour 20 g de solution à tel ou tel titre.

Quand il s'agit de chiffres comme 1 : 1.000; 1 : 5.000; 1 : 10.000, tout est parfaitement clair, mais les chiffres 1 : 160; 1 : 180 parlent fort peu à l'esprit et, pour être transformés en mg, exigent une division (1.000 : 160) qui, sans être très compliquée, n'en fait pas moins perdre du temps. Il me semble qu'il vaut infiniment mieux s'exprimer en mg et fractions de mg. Au laboratoire il est bon, pour éviter les calculs, de préparer un tableau des dilutions progressives de solutions à 1, 2, 3, 5 % ou ‰ indiquant la teneur par 0,5 cc des diverses dilutions <sup>(1)</sup>.

Les animaux traités seront examinés au début pour vérifier le moment de la stérilisation; celle-ci, une fois établie, sa durée sera fixée par des examens faits tous les deux jours pendant un mois.

En cas d'infection très discrète (lapin), le simple examen microscopique d'une gouttelette de sang peut ne pas suffire et il faudra recourir de temps en temps à des inoculations de sang ( $\frac{1}{2}$  cc) à la souris.

#### Relevé des résultats et statistiques.

Un des avantages de l'infection de la souris par *T. brucei* est sa régularité et le fait que la mort survient inva-

<sup>(1)</sup> Exemple :

Concentration et dilution.	mg par 5 cc.	mg par 0,5 cc.
5 ‰	4,5	2,5
9+1 cc aq. phys.	4,5	2,25
8+2 cc aq. phys.	4	2
7+3 cc aq. phys.	3,5	1,75
6+4 cc aq. phys.	3	1,5
etc.		

riablement sans crise trypanolytique. Aussi toute stérilisation et toute survie peuvent être inscrites sans hésitation à l'actif du produit.

S'il s'agit d'infection ayant une évolution irrégulière, mais cependant toujours mortelle (par ex. *T. brucei* chez le cobaye), il faudra interpréter avec prudence les stérilisations temporaires et prêter surtout attention à la guérison définitive (1).

Si l'infection n'est pas régulièrement mortelle (trypanosomiase des grands animaux), l'appréciation des résultats devient sensiblement plus difficile et il faut en particulier songer aux conditions statistiques indispensables (2). Il faut alors opérer sur 20-30 animaux.

Dans le cas de la maladie humaine on estime que l'évolution spontanée est fatale. Il y a cependant quelques divergences de vue.

On conçoit qu'il soit fort important de connaître le pronostic naturel de la trypanosomiase pour apprécier nos résultats thérapeutiques.

Selon Sicé (T.), l'affection « déterminée par une race virulente de trypanosomes aboutit fatalement à la mort ». L'évolution peut cependant s'étendre sur plusieurs années, probablement en moyenne 3-4. Il semble que dans la zone à *T. rhodesiense* l'issue mortelle se place dans les 6-12 mois de l'infection.

Les observations de Greggio (57) portent sur des sujets traités et ne peuvent donc nous éclairer beaucoup; elles montrent cependant que les survies prolongées sont rares. Le même fait était observé autrefois dans des lazarets chez les sujets à liquide rachidien altéré; cela montre qu'au Congo le pronostic de la méningo-encéphalite à trypanosomes doit être considéré comme fatal.

Mais la question est de savoir si tout trypanosé passe

---

(1) Traiter les animaux au stade d'infection débutante et croissante.

(2) On trouvera des détails à ce sujet dans TOPLEY et WILSON (T.), p. 770. Voir aussi SPEHL (T.), LAUNOY (T.).

fatalement à ce stade. Todd (119) ayant diagnostiqué, en Gambie, des Noirs trypanosés (1911) en aurait eu des nouvelles en 1920 et aurait appris — par lettre — qu'ils étaient en bonne santé. La méthode d'enquête ne satisfera sûrement pas les esprits prudents. Dyleff (46) cite des cas, assez peu convaincants, de disparition spontanée de trypanosomes chez l'Européen. Le sort ultérieur de ceux-ci est inconnu. Van Hoof (144) a publié un cas de guérison spontanée durant 7 ans et a aussi observé des guérisons spontanées chez des Cercopithèques, ordinairement fort sensibles à *T. gambiense*. Barlovatz (8) a eu l'occasion de revoir, après 39 mois, des sujets diagnostiqués par ponction ganglionnaire par un agent sanitaire : de 17 sujets, 6 sont morts, 3 ont reçu plus ou moins de traitement (dont 2 paraissent guéris), 8 n'ont pas été traités. De ces 8 derniers, 1 est guéri au moment de l'examen; 2 guérissent spontanément par après; les autres paraissent en bonne voie, sauf un qui montre une légère lymphocytose rachidienne. Les observations ont été faites par deux personnes différentes.

Selon Barlovatz, il ne faut pas attacher trop d'importance à la chronologie de la maladie, mais davantage à la résistance du sujet. Cet auteur a noté sur de grands groupes de sujets que le nombre et la gravité des réactions liquidiennes ne croissent pas avec la durée probable de l'infection (il compare des régions où les recensements ont été faits récemment ou anciennement ou pas du tout). La maladie n'évoluerait pas nécessairement vers les lésions méningo-encéphaliques et la réaction liquidienne varierait spontanément dans le temps et pourrait même rétrocéder spontanément [le cas cité de Shamu-hunga (p. 5) est peu probant] <sup>(1)</sup>; il peut s'agir d'autre maladie, fièvre récurrente, par exemple.

---

<sup>(1)</sup> Diagnostic incertain, aucun trypanosome, lymphocytose spontanément régressive d'origine inconnue.

Il se peut que Barlovatz ait eu affaire à une souche de trypanosomes peu virulents. On peut difficilement douter que cette échelle de virulence qu'on observe chez tant de microbes ne se trouve pas aussi chez *T. gambiense*. Divers auteurs français [Riou et Moyne (101), Moustardier, Sicé, Mercier et Varneau (84), Blanchard et Toullec (10)] ont cité des cas de Noirs arrivés depuis 2 à 4 ans dans des localités non endémiques (France en particulier) et diagnostiqués après ce temps et montrant un liquide rachidien normal. Lester (75) écrit qu'en Nigérie il y a trois types de trypanose humaine :

a) Forme bénigne, peu évolutive, la plus souvent observée. Elle présente peu d'altérations générales ou nerveuses, son pronostic est incertain. La mort surviendrait plus souvent par complication.

b) Forme classique avec terminaison par encéphalite.

c) Forme toxique, à marche rapide, sans encéphalite (rappelant l'infection à *T. rhodesiense*).

L'impression que laissent ces faits est assez confuse. Au Congo belge, en tout cas, l'évolution mortelle des cas avancés paraît la règle. Y a-t-il parmi nos sujets traités à la première période des individus qui auraient guéri spontanément ? Nul n'en a fourni la preuve. Les cas des auteurs français attirent l'attention sur la latence de l'affection (1). J. Rodhain a récemment rappelé la difficulté du diagnostic dans ces conditions (104). Voir aussi Fournial (53).

#### Expérimentation « in vitro ».

Son importance est considérable, non pas du point de vue pratique, mais du point de vue théorique. Ce procédé, qui exclut toute réaction de l'hôte vertébré, permet, en effet, de dire si la substance a une action directe sur le parasite. Il n'est évidemment pas exclu que le produit

(1) Voir aussi DUREN et VAN DEN BRANDEN (42).

subisse certaines altérations par l'air ou les substances du substratum, mais ce n'est pas là une action vitale.

Il est tout à fait inutile de recourir à l'expérimentation *in vitro* comme première méthode d'examen; toute une série de produits chimiques, plus ou moins trypanocides *in vitro*, n'ont aucune action *in vivo*, parce qu'ils se portent de préférence sur les cellules de l'hôte, ou, comme le disaient Ehrlich et Bechold, que leur coefficient d'organotropie est égal ou supérieur à leur coefficient de parasitotropie. Par contre, une action *in vivo* ayant été constatée, l'expérimentation *in vitro* prend une grande valeur théorique.

Les premiers essais faits *in vitro* étaient souvent très rudimentaires : les trypanosomes étaient mis en milieu dit physiologique (eau salée + sang infecté) avec une concentration variable de tel ou tel médicament. Une survie un peu notable des trypanosomes-contrôle (en eau physiologique seule) n'était possible qu'à température du laboratoire et non à 37°. La connaissance du rôle du glucose dans le métabolisme des trypanosomes (1) permit d'améliorer les conditions d'expérience et de conserver les témoins environ 24 heures à température du laboratoire. Cependant, ce fut le grand mérite de Warrington Yorke et collaborateurs (151) de perfectionner ces milieux de telle façon que les flagellates puissent y être conservés *in vitro* à 37°, sans diminution appréciable de nombre pendant environ 24 heures.

Les conditions générales qui permettent d'obtenir cette survie sont :

1. stérilité parfaite;
2. milieu sérique;
3. présence de glucose en quantité suffisante;
4. population de trypanosomes pas trop dense.

---

(1) On consultera utilement à ce sujet la *Revue générale* de TH. VON BRAND (149).

En pratique, voici les indications données par les auteurs anglais : une souris très infectée est tuée au chloroforme et le sang prélevé aseptiquement au cœur est dilué avec 2 volumes d'eau physiologique citratée; puis un volume de cette suspension est additionné de 9 volumes de sérum de lapin. On obtient ainsi une dilution 1/30 du sang infecté dont on fait du reste encore des dilutions décimales avec du sérum de lapin. Les suspensions sont mises par petites quantités (1 cc) dans des tubes de 7,5 cm de long sur 7,5 mm de large. Ces récipients sont recouverts d'un autre tube stérile légèrement plus large qui sert de fermeture aseptique et sont conservés à 37°. Il est extrêmement important que le nombre de trypanosomes ne soit pas trop grand, au maximum 1.000 par mmc. Pour obtenir cette concentration, le sang du cœur d'une souris très infectée doit être dilué environ 3.000 fois.

Les sérums d'autres animaux se montrent également favorables. Ces sérums sont généralement inactivés une demi-heure à 56°.

Le sérum peut être dilué dans la proportion : 1-2 volumes sérum + 1 volume Ringer de la formule suivante :

Chlorure de sodium . . . . .	900 mg
Chlorure de potassium . . . . .	25 mg
Chlorure de calcium . . . . .	20 mg
Bicarbonate de soude . . . . .	15 mg
Eau distillée . . . . .	100 cc

Ajouter au Ringer du glucose (2 à 5 ‰).

N. et H. von Jancso (150) conseillent le procédé suivant :

Du sérum de mouton est obtenu par défibrination avec une baguette de bois, laissé reposer quelques heures à un jour à la glacière, puis dilué  $\overline{aa}$  avec du Ringer. Le mélange est filtré sur filtre Seitz EK, ce qui assure sa stérilité et, en outre, modifie favorablement sa structure. (La filtration est souvent faite sous pression, 20-25 atm

d'azote.) Le filtrat est inactivé au bain-marie (40 minutes à 60° C ou 30 minutes à 62° ou 60 minutes à 58°). Il est réparti en petits ballons de verre d'Iéna bouchés à l'ouate (ouate utilisée en oculistique), qui ont été stérilisés par plusieurs heures à 130° (sans brunissement du coton). D'autre part, une solution à 0,02 % de glucose est préparée en dissolvant le sucre dans une quantité supérieure d'eau et en faisant bouillir la solution jusqu'à réduction à la jauge (à 100°). A 100 cc de cette solution sucrée on ajoute stérilement après refroidissement 1 gr de normosal et 10 cc de sérum dilué et filtré; il y a donc 5 cc de sérum pour 110 cc de milieu.

Le milieu est distribué stérilement en petits ballons par 50 cc et le sang à trypanosomes est ajouté.

Celui-ci est prélevé au cœur chez des animaux pas trop infectés (150.000 à 200.000 parasites par mmc). Une seringue est garnie d'héparine Schering-Kalbaum (1 %) bouillie (en eau physiologique) et l'on prélève après ouverture de la cage thoracique sous narcose à l'éther, la même quantité de sang. (Désinfecter la surface cardiaque par cautérisation.) Aux petits ballons de milieu on ajoute alors du mélange héparine-sang autant de gouttes qu'il est nécessaire pour avoir quelques centaines (jusqu'à 1.000) de trypanosomes par mmc. (Si l'animal donneur est bien choisi il faudra 8-15 gouttes.)

Pour la numération, les auteurs préfèrent la chambre de Bürcker à celle de Thoma.

La survie atteint au moins 48 heures à 37° et au début il y a de nombreuses divisions.

Il faut retenir de ces méthodes que l'adjonction à du Ringer de sérum animal est toujours favorable, bien que certains individus de telles ou telles espèces fournissent parfois un sérum peu avantageux. L'adjonction de glucose de façon à réaliser à un titre approximativement physiologique (0,5 ‰) est toujours nécessaire, mais, à notre

avis, les solutions de glucose doivent être filtrées et non bouillies, en outre utilisées fraîches.

L'adjonction du médicament se fait le mieux en employant la méthode utilisée parfois pour les agglutinations : distribuer dans une série de tubes 1 cc du milieu contenant les parasites, sauf dans le premier tube, où l'on met 1,9 cc. Ajouter 1/10 cc du produit de façon à obtenir un titre choisi, mélanger et prélever à la pipette 1 cc qui sera mélangé dans le tube suivant, et ainsi de suite. On laisse les deux derniers tubes comme contrôle sans produit (1). On a évidemment une progression géométrique décroissante de raison deux.

Comme nous l'avons dit plus haut, il est assez facile de compter les trypanosomes dans une chambre de Thoma; malgré leur mobilité, la translation des flagellates est assez faible et il est possible d'avoir un chiffre valable pour l'ensemble du quadrillage.

Les trypanosomes sont plus ou moins aisément cultivables, ce qui permettrait de faire ainsi des essais *in vitro*. Cependant, la méthode précédente paraît suffisante en chimiothérapie. Si les cultures en milieu liquide ne présentent guère le flanc aux objections, les cultures en milieux solide et liquide peuvent montrer une assez grande inégalité de préparation des produits qui rend difficile l'appréciation des résultats. Les cultures exposent, en outre, au maximum à l'altération du produit au cours des jours assez nombreux du développement.

INDEX CHIMIOTHÉRAPIQUE I.ch. — Les substances chimiothérapiques ont nécessairement une toxicité spéciale vis-à-vis du parasite. Elles ne sont pas cependant en général dépourvues d'une certaine toxicité vis-à-vis de l'hôte. La constitution générale commune des êtres vivants suffit à faire comprendre ce point. Ehrlich parlait de para-

---

(1) N. et H. v. Jancso, utilisant leur milieu pour l'étude de la germanine, faisaient bouillir celle-ci avec le sucre.

sitotropie et d'organotropie. Le rapport qu'on établit entre les grandeurs de ces deux propriétés définit l'index chimiothérapique d'un produit donné. On le calcule en connaissant la dose tolérée (T) et la dose curative (C), le quotient  $T : C = I.ch.$  (1). On voit que plus ce quotient est élevé, plus le produit est maniable; avec un index  $10 : 10 = 1$  on a autant de chances de tuer que de guérir l'animal, tandis qu'avec l'index  $20 : 1 = 20$  on peut guérir à coup sûr tous les animaux mis en expérience.

La dose curative est évidemment la dose minima curative (D.C.min.), c'est-à-dire la plus petite quantité qui assure la guérison dans 80 % des cas d'infection modérés (2).

Quant à la dose tolérée, sa définition est un peu variable selon les auteurs. En effet, la dose tolérée 100 % est réunie à la dose létale 100 % par une gradation insensible, où se placent la dose minima létale, puis la dose rarement tolérée.

Il paraît logique, comme le conseille Launoy (T.), d'utiliser pour T la dose tolérée par 50-60 % des sujets, proposée par Trevan (3).

Dans la fixation de la dose tolérée interviennent très fortement l'état de santé et l'alimentation des animaux (en particulier vitamines) et nous aurons l'occasion d'en voir des exemples.

Il est à peine besoin de dire que chez l'homme la dose T est rarement fixée de façon très précise : sans faire allusion à l'index de Trevan-Launoy (!), il suffit de songer que bien avant des accidents sérieux, l'homme présente

---

(1) On voit souvent faire l'inverse C : T. On obtient ainsi une fraction qui doit être aussi petite que possible.

(2) La dose minima effective (D.E.min.) est la dose qui assure une stérilisation momentanée. Cette grandeur, utile à connaître, n'intervient évidemment pas dans le calcul de I.ch.

(3) OESTERLIN (T.) indique pour T une survie sans troubles de tous les animaux et pour L la mort de tous les sujets.

des malaises divers qui limitent forcément le dosage. Les doses maxima de la pharmacopée sont ordinairement très prudentes.

L'index chimiothérapique n'en reste pas moins utile à fixer en expérimentation. Il varie malheureusement avec les espèces et les souches de trypanosomes et, en outre, d'un vertébré à l'autre.

L'homme est, en général, fort sensible aux produits chimiothérapiques. Peut-être faut-il faire remarquer qu'il n'est pas permis d'extrapoler les résultats des 20 g de souris au kilo de lapin et encore bien moins au kilo d'homme. La résistance aux médicaments comme le métabolisme général est, entre autres, fonction de la surface. Launoy a insisté sur ce point; il donne comme conseil empirique de ne pas dépasser par kilo homme le 1/10 de la dose kilo lapin.

On voit immédiatement que 1 kg de souris a une surface bien plus grande que 1 kg d'homme. Quand le poids augmente, la surface ne croît pas proportionnellement au poids, mais à cette grandeur exposant 2/3.

$$S = K \cdot P^{\frac{2}{3}} \text{ ou } K \sqrt[3]{P^2}$$

(K étant une constante = 9 à 12).

Certains auteurs, depuis Moore, ont calculé la valeur de la dose toxique pour des animaux de taille différente en utilisant comme facteur  $P^{0.60}$  ou  $P^{0.72}$ , et il semble qu'on se rapproche davantage ainsi de la réalité.

Il existe cependant aussi des facteurs spécifiques indépendants de la taille des animaux et que l'essai direct peut seul fixer. Le chien, le cheval sont spécialement sensibles à l'atoxyl, même plus que l'homme à poids égal.

Une autre remarque qu'il convient aussi de faire, c'est que la dose tolérée est fixée sur des animaux sains. L'application thérapeutique est faite à des animaux malades, dont la résistance peut baisser.

**GENERALITES SUR LES SUBSTANCES TRYPANOCYDES.**

Un certain nombre d'éléments manifestent une activité trypanocide. Ce sont, selon Fischl (48) : arsenic, antimoine, bismuth, gallium, indium, or, rhodium, ruthénium.

Selon Poincloux (93), le mercure à l'état de vapeur serait trypanocide.

De cette liste, seuls les deux premiers présentent une valeur réelle, et nous dirons seulement un mot des autres.

**BISMUTH.** — C'est un très médiocre trypanocide sous les formes thérapeutiques usuelles : métal, sels inorganiques trivalents, sels ou complexes d'acides organiques (tartrique, gallique, etc.) à structure souvent mal précisée. [Cfr. Lassablière et Peycelon (66), Frouin et Guillaume (56)].

Schnitzer aurait reconnu l'activité trypanocide de préparations récemment synthétisées par H. Schmidt, mais rien de bien précis n'est connu à ce sujet. [Voir Fischl et Schlossberger (1.), pp. 621-622.]

Les essais dans la maladie humaine paraissent rares. Van den Branden et Van Hoof (124) ont traité, sans succès appréciable, tant au point de vue stérilisation que liquide rachidien, trois trypanosés (un à liquide normal, l'autre peu, le troisième fort altéré). Le produit utilisé était le tartro-bismuthate de K et Na huileux (I.M.). Voir aussi Sicé (107), qui ne juge pas le bismuth inactif. Van Saceghem n'a pas eu de succès chez des bovidés infectés de *T. congolense* ou *vivax* traités soit au bismoxyl<sup>(1)</sup> (147-148), soit au bismuth colloïdal. Il y aurait eu action dans un cas à *T. brucei*.

---

(1) Produit obtenu par action de la pulpe du foie sur le tartro-bismuthate (selon Levaditi). Ce produit a été jugé inefficace chez l'homme au laboratoire de Léopoldville (Van den Branden et Van Hoof).

**GALLIUM.** — Son tartrate a été reconnu trypanocide par Levaditi et collaborateurs (76a), pouvant même donner des guérisons définitives chez les petits animaux. Van den Branden (122) n'a obtenu que des résultats insuffisants sur *T. congolense* et *T. rhodesiense* chez rats et souris. L'usage chez l'homme est inconnu.

**INDIUM.** — Ce métal, voisin du gallium, est sensiblement plus toxique. Il peut guérir l'infection à *T. evansi* de la souris (tartrate). [Levaditi et collaborateurs (76b).]

**OR.** — La plupart des combinaisons sont inactives. Une urée substituée symétriquement par un acide thioaurophénylsulfonique (45 %) est trypanocide (Fischl). [Cfr. Fischl et Schlossberger (T.).]

**RHODIUM.** — Sous forme de combinaison chlorée  $H_2RhCl_6$  [Frouin et Guillaume (56)], ou  $Na_3RhCl_6$  (Fischl), il a un certain pouvoir trypanocide.

**RUTHÉNIUM.** — Dès 1906, Nicolle et Mesnil (87) avaient reconnu l'activité du rouge de ruthénium  $Ru_2(OH)_2Cl_4(NH_3)_7 \cdot 3H_2O$  et attribuaient une certaine importance aux radicaux ammoniacaux de cette substance. En réalité l'action est assez faible (Fischl). Les autres sels de ruthénium sont inactifs et le produit de Nicolle et Mesnil est donc à part, ce qui ne veut, du reste, pas dire que leur théorie ait une base reconnue.

Nous arrivons ainsi aux combinaisons réellement actives : métalloïdiques, organo-métalloïdiques ou organiques.

Dans les deux premiers cas l'activité est liée à la présence d'un atome spécial (As, Sb). Il s'en faut cependant que cet atome suffise à faire apparaître les propriétés thérapeutiques : un bon nombre de molécules arsenicales ou même antimoniales sont peu ou pas actives. La structure moléculaire est donc fort importante, ce qui ressort

encore du fait que dans les séries actives une modification relativement légère de la molécule ou même une isomérisation suffit à modifier ou à supprimer l'activité. (Voir, par exemple, stovarsol et orsanine.)

A côté de ces substances métalloïdiques (presque toujours combinaison organo-métalloïdique ou bien complexes organiques) il existe des substances organiques proprement dites, au sens chimique du mot, qui jouissent aussi d'une grande activité. Inutile de dire qu'ici l'arrangement moléculaire est tout, puisqu'il est bien acquis qu'aucun des atomes des molécules en question n'a la moindre propriété chimiothérapique (C-N-O-H). Ici encore, et à fortiori, les changements apportés à la structure moléculaire exercent une influence notable, souvent absolue, sur l'activité.

Ni avec les substances métalloïdiques, ni avec les substances organiques il n'est jusqu'à présent possible d'établir une corrélation définie entre la structure moléculaire et l'activité. Certaines règles sont cependant apparues dans diverses séries et nous en donnerons ultérieurement quelques exemples. Nous étudierons successivement les produits arsenicaux, puis les antimoniaux et, enfin, les composés organiques proprement dits.

### ARSENIC ET SES DERIVES.

Connus et probablement utilisés dans la thérapeutique dès avant l'ère chrétienne, deux minerais d'arsenic ont été bien étudiés par Dioscorides au début de notre ère. Ce médecin distinguait l'orpiment ( $As_2S_3$ ) jaune et la sandaraque ( $As_2S_2$  Réalgar) rouge et les prescrivait tant *intus* qu'*extra*. Depuis lors les composés arsenicaux minéraux ont souvent été employés en médecine, au début surtout comme caustique. Paracelse (1493-1541) en rejetait encore l'usage interne. Fowler décrivit la solution qui porte son nom en 1786 et il en résulta un grand usage de l'arsenic

*per os* dans diverses maladies cutanées et infectieuses : syphilis, malaria, lèpre psoriasis.

Les premières injections sous-cutanées d'acide arsénieux ou d'arsénite remontent à 1866-1869.

A vrai dire, la thérapeutique arsenicale était assez diversement appréciée et parfois sévèrement condamnée, et l'on ne s'en étonnera pas, si l'on songe à la faible maniabilité de ces composés minéraux.

Bunsen, en 1837, précise la nature des produits cacodyliques connus sous le nom de liquide de Cadet, et, avec Kirchner, montre la faible toxicité, pour l'animal, du cacodylate qui en dérive (injection I.V. à des lapins). L'emploi thérapeutique du cacodylate ne remonte cependant qu'à 1865-1866, tant il est vrai que les thérapeutes de cette génération étaient moins empressés à suivre les chimistes que ceux de l'époque actuelle. Cet emploi fut, du reste, passager et ne fut repris activement qu'en 1895 (Gautier).

Dans le milieu du XIX<sup>e</sup> siècle des composés arsenicaux minéraux furent utilisés contre la maladie de la tsé-tsé du bétail, en particulier par D. Livingstone. Ces essais furent repris par Lingard (78) dans le surra, et par Bruce (27) dans la nagana, avec des résultats incertains.

La première expérimentation systématique dans le domaine des trypanosomiasés remonte à Laveran et Mesnil (71). Les deux savants français démontrent l'action stérilisatrice de l'arsénite de sodium en injection sous-cutanée sur la nagana expérimentale de la souris, du rat ou du chien. Les rechutes ou les intoxications emportaient cependant la majorité des animaux.

L'action de ce dérivé inorganique trivalent restait cependant faible, mais la constatation de l'action parasiticide de l'arsénite devait naturellement amener à utiliser les combinaisons organiques moins toxiques, avec, semble-t-il, l'espoir qu'elles soient une source d'arsenic à l'état naissant.

La réintroduction du cacodylate dans la thérapeutique par Danlos et Gautier (1896) ne devait amener aucun résultat pratique en matière de syphilis et de malaria, encore bien moins en matière de trypanosomiase.

Par contre, les essais faits avec les arsenicaux aromatiques allaient se montrer très fructueux.

Le corps que nous nommons actuellement atoxyl avait été préparé dès 1863 par Béchamp, en chauffant de l'aniline et de l'arséniate de soude. On en donnait toutefois la formule erronée suivante :  $C_6H_5-NH-As-O_3-H_2$ . Un anilide de ce genre avec son chaînon  $NH_2$  bloqué paraissait, d'une part, comme facilement clivable au niveau de cette liaison et, d'autre part, comme offrant peu de possibilité à la synthèse.

C'est seulement en 1907 que Ehrlich et Bertheim démontrèrent qu'il s'agissait, au contraire, du sel de sodium de l'acide p. aminophénylarsinique :  $H_2N-C_6H_4-AsO_3NaH$ . On voit que dans cette formule l'acide est fixé non sur le groupe amine, mais sur le noyau benzénique. Cette formule devait amener Ehrlich aux dérivés de réduction de l'atoxyl, en particulier les arsénoïques ( $R-As=As-R$ ), qui devaient trouver un emploi si important dans la thérapeutique syphilitique.

Avant même que Ehrlich en ait précisé la formule, l'atoxyl fut introduit en thérapeutique de la maladie du sommeil. Alors que Ehrlich et Shiga n'avaient reconnu aucune activité à cette substance, parce que par hasard ils avaient utilisé une souche de trypanosomes peu sensible, Thomas, en 1904, à Liverpool, en constata l'activité sur les infections expérimentales des petits animaux. Rapidement ces expériences de laboratoire furent étendues à la maladie humaine. [A. Kopke, R. Koch, Broden et Rodhain (21), Van Campenhout (1906, 121), Hollebeke (60), etc. (1).]

(1) Les essais de nos compatriotes ont été faits à peu près en même temps. BRODEN, puis BRODEN et RODHAIN avaient traité des coloniaux

Malgré l'activité des arsénobenzènes dans les infections expérimentales, la thérapeutique de la maladie humaine devait retourner aux acides phénylarsiniques, plus actifs en cas de lésions nerveuses, en particulier avec la tryparamide synthétisée en 1918 au Rockefeller Institute par Jacobs et Heidelberger, et avec l'organisme de Fourneau.

### ARSENIC.

#### Chimie et pharmacologie générales.

As. P.A. 74,96 (3 isotopes), N.A. 33, D. 5,72. T. fus. 817° C (sous pression), T. subl. 616° C. La densité de vapeur correspond à  $As_4$  (P.M. 299,84) (1).

L'arsenic, qui se trouve dans le Ve groupe de la classification périodique, est un élément d'aspect métallique, gris-noir. Il est disséminé en petites quantités dans la nature : à l'état natif parfois, à l'état d'oxyde, mais surtout en combinaison sulfurée : arsénopyrite (mispickel  $FeAsS$ ), sulfure ( $As_2S_2$  réalgar,  $As_2S_3$  orpiment) ou encore arsénure de fer, nickel, etc. On en trouve dans beaucoup de sulfures de métaux (blende, pyrite), d'où il passe comme impureté dans le zinc et l'acide sulfurique.

Avec l'hydrogène l'arsenic forme  $AsH_3$ , l'hydrogène arsénié comparable à  $NH_3$ . Les atomes d'hydrogène de ces composés étant substitués par des radicaux aliphatiques ou aromatiques, on obtient des amines ou des arsines, primaires, secondaires, tertiaires, selon l'étendue des substitutions :  $R-AsH_2$ ,  $R_2AsH$ ,  $R_3As$ . (comparable à  $NH_2-R$ , etc.). Il existe même des combinaisons d'arsonium  $AsR_4$ , comme, par exemple,  $As(C_2H_5)_4I$  : iodure de tétraéthylarsonium.

Par oxydation des arsines on passe à l'arsinoxyde  $R-As=O$ , où l'arsenic est ordinairement trivalent, puis aux acides arséniques, où il est pentavalent.

Avec le chlore seul  $AsCl_3$  est connu, mais il existe un pentafluorure gazeux.  $AsCl_5$  existerait seulement à basse température.

Avec l'oxygène l'arsenic forme une combinaison trivalente  $As_2O_3$  anhydride arsénieux, dont l'acide n'existe pas libre, mais bien sous

---

européens, en congé en Europe, dès mars 1906 (18, p. 101). VAN CAMPENHOUT en juin 1906 (121), et HOLLEBEKE traitent des Européens à Léopoldville dès la fin mai de cette année (60).

(1) Non seulement par l'aspect et diverses propriétés physiques, mais plus encore par les propriétés chimiques, cet élément et, plus encore, l'antimoine, se rapprochent des métaux : l'affinité électro-négative (de valence 3) est faible, la combinaison avec l'hydrogène est endothermique et instable et les combinaisons avec les métaux peu nombreuses; l'affinité électro-positve est, par contre, assez forte (valence 3 ou 5) et donne lieu à des composés fort exothermiques (combustion avec Cl et O).

forme d'arsénites et une combinaison pentavalente  $\text{As}_2\text{O}_5$  comparable à  $\text{P}_2\text{O}_5$  et donnant, comme lui, un acide  $\text{H}_3\text{AsO}_4$  et des arséniates.

Il existe trois sulfures  $\text{As}_2\text{S}_2$ ,  $\text{As}_2\text{S}_3$  et  $\text{As}_2\text{S}_5$  dont les deux premiers existent dans la nature et dont le troisième est peu stable.

L'arsenic se trouve à l'état de traces dans de nombreux organismes vivants (A. Gautier, 1899; G. Bertrand, 1902).

Le corps thyroïde, la glande mammaire, les phanères ont été considérés comme spécialement riches, mais cela serait accidentel, comme, en général, la présence d'arsenic dans la substance vivante, ce à quoi il est difficile d'attribuer un rôle physiologique. L'arsenic pénètre comme impureté des aliments (eau, vin, sel, etc.); il est rare que leur teneur dépasse 50  $\gamma$  par 100 g de substance sèche, mais il faut tenir compte de l'usage de produits agricoles à base d'arsenic (destruction de parasites divers) et l'on a noté un vin blanc qui contenait 1,28 mg As par litre. A citer aussi la pénétration par les fumées de charbon qui a été incriminée en Angleterre (Thomson, 1904).

Au point de vue pharmacologique on peut distinguer divers groupes :

1. L'hydrogène arsénié, toxique violent, altérant les globules rouges.

2. L'arsenic minéral, où  $\text{As}_2\text{O}_3$  paraît le chef de file, les autres produits agissant en définitive par son intermédiaire,  $\text{As}_2\text{O}_5$  étant peut-être un peu à part.

3. Les arsines aliphatiques ou aromatiques, qui ne sont guère employées que comme gaz de guerre (dérivés chlorés ou cyanés).

4. Les produits d'oxydation arsiniques (oxyde d'arsine et acides arsiniques), très utilisés en chimiothérapie.

5. Les combinaisons arsénoïques —  $\text{As}=\text{As}$  — comparables aux combinaisons azoïques —  $\text{N}=\text{N}$  — et dont la structure chimique est du reste un peu incertaines (arséno-benzènes), produits colloïdes et impurs.

La toxicité générale de ces divers groupes est variable : l'arsénamine (hydrogène arsénié) est très dangereux

(action sur l'hémoglobine). Parmi les minéraux,  $As_2O_3$  se montre très toxique; d'autres produits minéraux (sulfures) le sont faiblement, à cause de leur insolubilité et de leur faible tendance à se transformer en  $As_2O_3$ . L'action ici se porte sur les capillaires et, par là, sur l'intestin, le foie, puis sur les nerfs périphériques et en réalité toutes les cellules. Les arsines sont ordinairement fort toxiques (arsenic trivalent), les dérivés chlorés des arsines sont vésicants et suffocants (gaz de guerre).

Les oxydes d'arsine (oxyde de cacodyle-oxyde d'arsine aromatique) sont des poisons actifs. Ce sont aussi des composés trivalents pour la plupart.

Par contre, les acides arsiniques rectilignes ou cycliques qui sont pentavalents (cacodylate, arrhénal, tryparsamide) sont mieux tolérés. Les acides arsiniques aromatiques intoxiquent spécialement le nerf optique.

Les composés arsénoïques (trivalents) sont plus toxiques que les acides arsiniques et doivent à leur nature colloïdale des propriétés spéciales (choc-syndrome angio-nerveux).

En général, l'arsenic trivalent est plus dangereux que l'arsenic pentavalent.

Ide et Hoet (T.) estiment que la différence de toxicité entre les divers arsenicaux est assez insignifiante si l'on tient compte de la teneur en As. Mais c'est là une opinion hasardeuse qui néglige les faits cliniques et expérimentaux.

Un homme risque sa vie avec 400 mg d' $As_2O_3$ , soit 300 mg d'As. Il tolère sans trouble 4 ou 5 g de cacodylate ou de tryparsamide renfermant respectivement 1.500 ou 1.000 mg d'As (5 fois plus).

Une souris succombe à l'injection de 0,2 mg d'arsénite, soit 0,12 mg d'As, alors qu'elle résistera à 80 mg de tryparsamide (20 mg d'As, soit 150 fois plus). Sans doute, il se peut que cette propriété tienne en partie à la rapidité

avec laquelle le sang se débarrasse des arsenicaux organiques [Dhaenens (37)], mais le fait n'en reste pas moins.

Au surplus, selon Dhaenens lui-même, il ne faut pas oublier que la concentration finale tissulaire est plus ou moins constante avec les divers arsenicaux et que, malgré cela, l'expérience clinique aussi bien que pharmacologique fait constater qu'il y a plus difficilement des intoxications dans le cas des substances organiques.

L'arsenic, minéral au moins, apparaît comme un poison cellulaire général (empêchement des oxydations ?). Sa toxicité s'exerce — du reste avec certaines irrégularités — sur les bactéries, plantes inférieures, protozoaires, insectes : de là l'usage en taxidermie, agriculture, hygiène (destruction des larves de culicides). A petite dose il apparaît comme un stimulant du métabolisme.

Sollmann (T.) résume sa pharmacologie de la façon suivante : localement corrosif léger; en action générale, il provoque de la dilatation et augmentation de perméabilité des capillaires, spécialement dans le domaine splanchnique (de là le choléra arsenical). La paralysie du système nerveux central peut être en partie d'origine capillaire, en partie directe; la paralysie du cœur est directe.

Les troubles du métabolisme, la dégénérescence graisseuse de diverses cellules font place aux petites doses à une stimulation assez mal élucidée (et même incomplètement établie), qui paraît s'étendre à l'os et à la moelle osseuse.

L'action chimiothérapique est tout particulièrement importante et celle-ci au moins est établie de façon précise.

Nous passerons successivement en revue les divers groupes cités, tout en restant bref sur le premier et le troisième, dont l'intérêt thérapeutique est nul.

**ARSENIC MÉTAL.** — L'arsenic métal est probablement atoxique faute de résorption. Mais il faut tenir compte de

la possibilité d'oxydation par l'air et l'eau associés. 800 mg se seraient montrés atoxiques pour le chat. En suspensions fines huileuses une certaine toxicité se manifeste (3 mg seraient mortels pour la souris) et il en serait de même des solutions colloïdales. Même en pommade il y aurait résorption cutanée. Le mercure et le bismuth étant actifs en suspension huileuse contre la syphilis, on peut se demander ce qu'il en est de l'arsenic. L'expérimentation sur les petits animaux l'a montré inactif sous la forme colloïdale contre les trypanosomes et les spirochètes, mais Aubert et Micheli (2) ont noté une certaine action trypanocide expérimentale d'une suspension huileuse (métoléine).

L'introduction dans la pratique n'est pas à envisager.

Poincloux a reconnu une action trypanocide aux vapeurs d'arsenic élément (93), peut-être par oxydation.

#### Hydrogène arsénié.

$\text{AsH}_3$  (P.M. 77,5). Gaz incolore à odeur alliécée, se liquéfiant à  $-55^\circ$ , solide à  $-113,5$ . Chaleur de formation  $-36.700$  cal. Il brûle en donnant  $\text{H}_2\text{O}$  et  $\text{As}_2\text{O}_3$  ou As (sur un objet froid). Il est assez soluble dans l'eau, le benzol, la paraffine.

On l'obtient en attaquant l'arséniure de zinc par l'acide sulfurique dilué ou par l'action de l'hydrogène naissant sur divers composés arsenicaux (appareil de Marsh). Il jaunit le papier imbibé de  $\text{HgCl}_2$  ou  $\text{HgBr}_2$ .

Ce produit n'a aucune signification thérapeutique, et si nous en disons quelques mots, c'est parce que l'intoxication industrielle en est relativement fréquente (utiliser, pour la détection du gaz, des papiers réactifs à  $\text{HgBr}_2$ ) et qu'elle ressemble à l'hémoglobinurie paludéenne.

$\text{AsH}_3$  est 10 ou 20 fois plus toxique que le monoxyde de carbone; selon Fuehner (1922) (1), quelques milligrammes par litre d'air tuent la souris en une demi-heure, 0,1 à 0,2 mg en 2-4 heures; selon Joachimoglu (1920) (1), le

(1) Cités d'après KEESER (T.) (Heffter-Heubner).

chat succombe en 12 à 40 heures après respiration pendant 1 heure d'un air chargé de 0,38 à 0,94 mg au litre. Chez l'homme, à la concentration de 50 vol. sur 1 million,  $H_3As$  est dangereux en 1 heure, et à 250 vol. sur 1 million, mortel en 1/2 heure (d'après Dautrebande) (T.).

L'action sur le sang, bien connue depuis longtemps (Rabuteau, 1873; Stadelman, 1882), a été réétudiée récemment par Fretwurst et coll. (1933) (1), par Thauer (1) (1934), qui constatent que l'arsenic se fixe d'abord sur les globules rouges, puis, à la suite de l'hémolyse, passe dans le plasma et la rate, bien moins dans les autres organes. L'hémoglobine est transformée en méthémoglobine et même en hématine. As paraît être oxydé et agir comme hémolytique. Il y a diminution du nombre des hématies et de la teneur en hémoglobine, leucocytose avec déviation à gauche, thrombopénie; on constate de la régénération des globules rouges. L'azote sanguin résiduel est augmenté. L'urine, souvent diminuée de volume, montre de l'oxy- et méthémoglobine et de l'hématine.

Anatomiquement, le rein, le sang surtout montrent des lésions, le foie dans une moindre mesure.

Cliniquement on note chez l'homme des malaises divers (spécialement céphalalgie), de la dyspnée, de l'ictère, de l'hémoglobinurie, de la cyanose, puis du collapsus, de l'anurie, du coma.

Rien n'est connu — ni du reste à envisager pratiquement — de l'action trypanocide.  $AsH_3$  paraît moins toxique pour les infusoires et les hétérothermes que pour les héméothermes.

---

(1) Cités d'après KEESER (T.) (Heffter-Heubner).

**ARSENICAUX INORGANIQUES.**

Comme nous l'avons dit, il s'agit d'un groupe pharmacologique assez homogène où  $\text{As}_2\text{O}_3$  est le corps le plus important.

**ANHYDRIDE ARSÉNIEUX. — ARSENI TRIOXYDUM (N.I.).**

P.M. 197,92 ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ).

**Propriétés physico-chimiques. — Pharmacognosie.**

Il se présente sous forme amorphe vitreuse qui, à l'air humide, tend à la longue à microcristalliser en donnant une masse blanchâtre. Dans le commerce on trouve une poudre blanche (arsenic blanc). Le produit est peu soluble dans l'eau (1/25 forme vitreuse, 1/80 forme cristalline); il se volatilise sans se fondre, donnant des vapeurs  $\text{As}_4\text{O}_6$  qui, à 1.600°. se dissocient en  $\text{As}_2\text{O}_3$ .

$\text{As}_2\text{O}_3$  contient 75,75 % d'As [l'arsénite (meta)  $\text{As}_2\text{Na}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  contient 54 % d'As]. La solution, très faiblement acide, se comporte comme  $\text{As}(\text{OH})_3$  ou  $\text{O}=\text{AsOH}$ , en donnant des ortho- ou méta-arsénites (formules nos 6-7) qui, pour les métaux alcalins, sont solubles.  $\text{As}_2\text{O}_3$  est très peu soluble dans l'alcool (0,4 %). L'anhydride arsénieux est réducteur et utilisé comme tel en chimie analytique.

Ce corps est en pharmacie utilisé comme tel (granules), plus ordinairement sous forme d'arsénite de potassium (liqueur de Fowler) ou de sodium (liqueur de Loeffler).

**PHARMACODYNAMIE GÉNÉRALE.**

**ABSORPTION.** — Si le produit est en solution, elle se fait facilement et rapidement par diverses muqueuses et en particulier par le tube digestif, non sans, du reste, y provoquer une vive inflammation aux doses toxiques. La peau intacte peut absorber  $\text{As}_2\text{O}_3$  en solution concentrée (Zunz-Sollman) (T.).  $\text{As}_2\text{O}_3$  solide est mal résorbé par le tube digestif : 18 à 80 % passent dans les selles. L'injection sous-cutanée des arsénites est irritante, mais il y a absorption (voir traitement de la maladie du sommeil).

**Passage dans le sang. Répartition dans les organes.**

Morishima (81), au laboratoire de Heymans, a constaté que l'arsénite injecté à dose mortelle s'élimine rapidement du sang : des soustractions de sang importantes faites

dans les quelques minutes qui suivent l'injection (même deux minutes) et suivies de transfusion ne sauvent pas l'animal. Inversement, on ne peut tuer un petit lapin en lui transfusant le sang d'un gros lapin intoxiqué, même 1 minute après l'injection. La chimie analytique confirme d'ailleurs ces constatations physiologiques. A dire vrai il persiste des traces décelables après 24 heures. Dhaenens (*loc. cit.*), au laboratoire de Ide, trouve que le sang se débarrasse beaucoup plus difficilement de l'arsenic minéral (celui-ci était sous forme d'arséniate et à dose mortelle) que de l'arsenic organique. Chez des lapins recevant la même dose d'As (60 mg) sous forme d'arséniate, de néosalvarsan ou de cacodylate, il n'y a plus que des traces des deux derniers dans le sang après 20 minutes, alors qu'il y a encore les  $\frac{3}{4}$  de l'arséniate après 30 minutes et plus de  $\frac{1}{3}$  après 1 à 2 heures.

Denigès (1905) a retrouvé le métal dans la plupart des organes, spécialement dans le foie, le rein. Dhaenens a suivi le sort de l'arsenic dans divers organes (après injection d'arséniate) sans noter de différences très notables entre poumons, foie, reins. L'auteur ne retrouve, du reste, qu'une partie de l'élément injecté, peut-être parce qu'il a négligé la peau (1). Il est connu que celle-ci, avec les phanères, joue un rôle important d'accumulation et d'élimination de l'arsenic. Les poils peuvent contenir jusqu'à 30  $\gamma$  As pour 100 g chez des sujets n'absorbant apparemment pas d'As. En cas d'intoxication ce chiffre peut s'élever à 350  $\gamma$  pour 100 g (ongles): 2,2 mg pour 100 g (cheveux) et même 2 à 13 mg pour 100 g d'ongles (Van Itallië).

Ce dépôt dans la peau explique sans doute l'assez obscure action thérapeutique en dermatologie et aussi les réactions toxiques de l'appareil tégumentaire. Après

---

(1) Le fait que la peau se charge tardivement me paraît éliminer cette cause d'erreur dans les analyses faites précocement.

ingestion à dose toxique, le foie contient au début (2<sup>e</sup> jour) le plus d'As, puis les reins et les os se chargent et enfin la peau et les poils, où il s'en trouve dès le 5<sup>e</sup>-6<sup>e</sup> jour.

L'accumulation dans les organes varie, du reste, selon le mode d'administration, les doses, etc.; le foie est ordinairement riche (3 à 84 mg pour 1.000 g), le rein aussi (4 à 62 mg), les muscles pauvres (0,4 à 2,7 mg pour 1.000 g), le cerveau également (traces à 4 mg), la peau, les os sont reconnus comme des dépôts importants (d'après Heffter et Keeser) (T.).

La forme chimique sous laquelle se fixe l'arsenic est inconnue.

**ÉLIMINATION.** — Elle se fait surtout par les urines, puis le tube digestif, estomac, intestin, foie (3,6 à 4 %, selon Heffter, par l'intestin). La peau élimine ou fixe une partie (phanères). Les quantités en dépôt dans le tube digestif, la peau, les os sont reprises progressivement et éliminées. L'élimination de ces petites quantités est lente. Dhaenens retrouve après une semaine dans les organes, à peu près la moitié de ce qu'il trouvait après 20 minutes, et cela est vrai aussi du cacodylate. L'élimination de traces d'As peut durer des mois. Selon Schwarz, 830  $\gamma$  au litre d'urine et 80  $\gamma$  par 100 g de matières fécales peuvent être observés chez le sujet normal, non traité (cfr. Aost, T.).

Au cours d'intoxication expérimentale, 40 % s'éliminent par l'urine, 15 % par le tube digestif, 30 % se retrouvent dans les organes.

#### **Action pharmacodynamique générale.**

Divers ferments sont entravés <sup>(1)</sup> (protéases, lipases, phénomènes d'oxydo-réduction) et, par là, le chimisme du protoplasme troublé. De là l'action toxique cellulaire générale.

---

(1) Même des catalyseurs minéraux (platine) sont inhibés.

On peut soupçonner en particulier le blocage des chaînes sulfhydriles (SH), sur lequel Labes, puis Rosenthal et Voegtlin ont attiré l'attention.

As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> est toxique pour divers microbes, les levures, les infusoires et les plantes intérieures ou supérieures et aussi beaucoup d'invertébrés. On connaît l'usage de mixtures arsenicales (arsénites ou arséniate divers) en agriculture et hygiène (destruction des larves de moustiques par le vert de Paris).

Wätjen (1925) a noté l'action toxique sur le tissu lymphoïde et réticulo-endothélial (caryolyse).

Dustin et Piton (43) ont montré en 1929 que l'arsenic, As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, arrhénal atoxyl, et en particulier le cacodylate de soude, est un poison caryoclasique agissant sur les zones germinatrices de l'animal normal.

A dire vrai, l'action du cacodylate ne se manifeste nettement qu'à haute dose (30 mg pour la souris) et est inférieure à celle de 25  $\gamma$  de colchicine (1). L'action cytotoxique se voit surtout dans le cortex thymique et les centres germinatifs lymphoïdes. Cette action caryoclasique est, du reste, précédée d'une excitation des cinèses, qui restent au stade de métaphase, pour éventuellement finir en pycnose (stathmocinèse).

Les glandes de Lieberkühn, insensibles aux autres arsenicaux, sont sensibles au cacodylate. Le testicule est — au point de vue nucléaire — insensible à l'arsenic.

Dustin a attiré l'attention sur la signification possible de ces phénomènes, en particulier en chimiothérapie (44-45).

---

(1) Dustin utilise toujours les arsenicaux à doses très fortes : 0,1 mg As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 24 mg atoxyl, 30 et 50 mg cacodylate. Pour les deux derniers produits il s'agit de doses ordinairement léthales.

**Action sur les mammifères.**

a) **LOCALE.** — L'anhydride arsénieux est destructeur pour les tissus non épidermisés. L'introduction d'une trace d'As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> au niveau d'une scarification cornéenne détermine une inflammation locale. Son usage comme nécrotisant est bien connu d'ancienne date <sup>(1)</sup> (épithéliomas) et il est encore utilisé en stomatologie (destruction de la pulpe). Au contraire des caustiques vrais, il n'y a pas précipitation des albumines. L'injection S.C. donne facilement de la nécrose.

b) **GÉNÉRALE.** — La Pharmacopée belge, IV, indique comme D.M. As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 5 et 15 mg respectivement *pro dosi* et *pro die* <sup>(2)</sup>. Selon Porché (94), les doses mortelles chez l'animal en sont : I.V. 2,5 mg/kg, S.C. 10 mg/kg, *per os* 60 mg/kg.

La première dose paraît faible et d'autres auteurs indiquent 7 mg (lapin) et 5 mg (chien); la dose S.C. est assez bien admise, 10 mg (lapin), 5 mg (chien); la dose *per os* paraît trop forte; tout dépend, du reste, de l'état du produit (solution, poudre). On admet 10 mg dissous (lapin) ou 7,5 mg (chien) et 20 à 30 mg solide.

La souris supporte en I.P. 0,17 mg (20 g) [W. Yorke et coll. (152)] (8,5 mg/kg) d'arsénite de soude ou S.C. 11 à 13 mg/kg, selon Wilberg (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). Selon Feil (47), 150 à 200 mg As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> causent régulièrement la mort chez l'homme.

**Intoxication.**

**PHÉNOMÈNES D'INTOXICATION.** — Bien que l'arsenic minéral soit un poison cellulaire général, peut-être par action

(1) Pâte du Frère Cosme: Délayer dans l'eau As: arsénieux 1 g, cinabre 5 g, éponge calcinée 2 g.

(2) On sait que les doses de la Ph.B. sont indiquées pour l'homme moyen et, bien entendu, elles sont très prudentes. BRODEN et RODHAIN (15) ont donné 100 mg S.C. arsénite de soude, As étant compté sous forme As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

sur la respiration cellulaire, les phénomènes d'intoxication portent particulièrement sur l'intestin, la peau et le système nerveux. Du côté de l'intestin, on observe chez l'homme, surtout après prise *per os*, une violente gastro-entérite cholériforme pouvant amener la mort dans le collapsus. La gastro-entérite arsenicale est volontiers attribuée à l'action de l'As sur les capillaires (elle apparaît après injection parentérale). La dégénérescence du foie avec ictère, l'albuminurie peuvent se manifester si le sujet survit. La dose mortelle chez l'homme oscille entre 5 et 10 mg/kg.

L'intoxication chronique comporte, outre des troubles gastro-intestinaux, des atteintes cutanées et muqueuses, éruptions, kératoses, mélanoses, ulcérations, possibilité de cancérisation et surtout des altérations des nerfs périphériques (1).

Chez les animaux l'intoxication aiguë donne diarrhée, coma, convulsions, albuminurie.

Les lésions expérimentales, dans les intoxications aiguës *per os*, portent sur le tube digestif (congestion, exsudat pseudo-membraneux, hémorragies, ulcérations), foie et reins de stase. Dans les formes subaiguës on note des dégénérescences graisseuses, la disparition du glycogène, de l'altération des cellules de Kupfer et de la cirrhose périportale (foie). Le rein est aussi altéré.

Les lésions nerveuses périphériques observées chez l'homme (intoxications chroniques) paraissent difficiles à reproduire chez l'animal, qui montre une cachexie croissante, des lésions cutanées, de l'albuminurie, etc. Les lésions peuvent être discrètes (Queloz, 99).

ACCOUTUMANCE. — On a réussi à accoutumer les bactéries à des concentrations d'As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> bien plus fortes que celles qui étaient tolérées primitivement.

---

(1) Voir FEIL (47) et BRUYNOCHE (28).

On cite souvent l'exemple des mangeurs d'arsenic de Styrie. Ces sujets arriveraient à consommer parfois 100 à 420 mg pris une ou deux fois par semaine, dans l'idée d'augmenter la vigueur. A dire vrai il paraît s'agir de minerais impurs et de résorbabilité douteuse.

Nous savons par l'expérience de la maladie du sommeil que de telles doses d'orpiment sont supportées même sans accoutumance; cependant, l'analyse d'urines des mangeurs d'As montre que réellement il y a absorption et les expérimentateurs auraient obtenu aussi de l'accoutumance ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ) chez l'animal. Cette accoutumance paraît n'intéresser en réalité que le tube digestif. Il y aurait de ce fait diminution de l'action inflammatoire sur l'intestin, moins de sécrétion alcaline et de résorption par dissolution d' $\text{As}_2\text{O}_3$  quand celui-ci est introduit sous forme solide. L'animal reste, par contre, normalement sensible à la solution et à fortiori à l'injection (Issekutz et Vegh, 1926).

L'accoutumance générale n'existe pas, des lésions chroniques se manifestent (maladie de Reichenstein, localité où l'eau contenait 2,5 mg As au litre).

Il n'existe pas de phénomènes d'abstinence chez les sujets accoutumés.

#### **Action sur les grandes fonctions.**

Une action générale sur le métabolisme, de mécanisme assez obscur (inhibition des oxydations ?), est admise : à petites doses il y a augmentation de poids, selon certains auteurs (1). Gies, Van den Eeckout signalent que les os deviennent plus denses et plus épais, mais ce fait aussi est discuté.

Il est classique d'attribuer à l'arsenic minéral une action dilatatrice sur les capillaires avec augmentation de leur

---

(1) Cependant Sollman n'a pu le constater chez des rats à des doses correspondant à 1-3 mg par jour pour un homme.

perméabilité. La baisse de pression artérielle observée est peut-être d'un mécanisme mixte et complexe : action paralysante directe sur le centre vaso-moteur, action paralysante sur le cœur (observée sur le cœur isolé de grenouille ou de lapin perfusé à l'arsénite) et, enfin, dilatation des capillaires, spécialement de l'aire splénique. Selon Sollmann, ce dernier mécanisme serait prépondérant et le fait que le poison introduit par voie parentérale produit également de la « gastro-entérite » lui serait attribuable.

L'arsenic minéral paraît un poison actif du tissu lymphoïde et du système réticulo-endothélial. Selon Reiner et coll. (1932), le blocage à l'encre de chine augmente la teneur en arsenic du sang et celui-ci est plus trypanocide que chez l'animal non bloqué.

Sur le sang il y a augmentation du nombre des réticulocytes et leucocytose, selon certains auteurs, plutôt action défavorable sur la moelle, selon d'autres <sup>(1)</sup>.

L'action sur les anémies admise en clinique est assez mal précisée. Une action favorable temporaire dans l'anémie pernicieuse était autrefois utilisée en thérapeutique (cfr. Starckenstein) (T.).

En définitive, l'action de l'As minéral paraît s'appliquer à toutes les cellules de l'organisme et son mécanisme d'action reste obscur. Binz et Schulz autrefois supposaient que la transformation réversible  $As_2O_3 \rightleftharpoons As_2O_5$  avec prise et dégagement de  $O_2$  altérait les molécules protéiques, mais cette vue n'est plus admise.

INDICATIONS GÉNÉRALES. — Elles sont empiriques : tonique général, stimulation de l'hémopoïèse, de l'appétit, action mal déterminée sur la peau.

---

<sup>(1)</sup> Myers et Beard (1931) considèrent l'arsenic à petite dose comme un catalyseur du fer, comme Cu, Ni, Zn, etc., et expliquent aussi l'action antianémique (anémie nutritionnelle de jeunes rats) [cfr. JANET VAUGHAN (T.)]

### **Thérapeutique de la trypanosomiase expérimentale.**

a) ACTION « IN VITRO ». — L'arsénite de Na tue les trypanosomes à la concentration de 1 : 3,2 millions en 24 heures à 37° (W. Yorke et coll.) (152).

b) « IN VIVO ». — Nous avons déjà rappelé les travaux de Lingard aux Indes britanniques (1893-1899) et de Bruce au Zululand (1895-1896). En 1902, Laveran et Mesnil (71) montrent que 0,5 mg pour 100 g de rat ou de souris, 2,5 à 3,5 mg/kg de chien font disparaître les trypanosomes en moins de 24 heures, mais à vrai dire temporairement. La dose toxique voisine du reste la dose thérapeutique et, en fait, assez souvent l'index chimiothérapique tombe au-dessous de 1 et il est impossible de stériliser les souris, fût-ce temporairement; W. Yorke cite comme D.L. 0,17 mg; D.M.E. 0,15 mg (il n'y a pas de D.M.C.).

Poincloux a guéri (définitivement ?) des souris par vaporisation à haute température de 20 mg  $As_2O_3$  dans une cloche.

### **Thérapeutique de la maladie humaine.**

Brodén, au Congo belge, utilisa dès 1903 la liqueur de Fowler chez un certain nombre d'Européens et semble avoir obtenu des guérisons (18).

Ci-après deux observations :

M<sup>me</sup> M<sup>\*\*\*</sup>, missionnaire, piquée fin septembre 1900 par une mouche. Notable gonflement local. Dès le 1<sup>er</sup> octobre 1900, la malade a des fièvres qui la retiennent trois semaines au lit et se répètent ultérieurement. En novembre 1900, érythème localisé à la poitrine. En janvier-février 1901, divers accès de fièvre et encore au cours de l'année 1901-1902. En 1903, Brodén constate l'existence de la malaria et de trypanosomes. La malade est traitée à la liqueur de Fowler *per os*, les modalités et les doses de ce traitement n'étant pas précisées. En 1906, soit trois ans après le début du traitement, la malade est en guérison. Elle a pris à partir de ce moment de l'atoxyl et était encore en 1908 en guérison, vraisemblablement définitive.

On peut admettre que l'arsénite a amené la guérison.

Brodén cite encore le Rév. P. D..., diagnostiqué en 1904, traité à la liqueur de Fowler (dose non précisée) et qui était en guérison en mars 1906 et en fin 1907.

Les trois autres Européens traités par cet auteur ne prêtent pas à observations précises.

On peut conclure que, ou bien l'arsenic minéral représente une valeur thérapeutique réelle, ou bien que certains cas de trypanosomiase tendent vers la guérison, soit spontanément, soit avec une thérapeutique très faible. Cela paraît particulièrement le cas pour M<sup>me</sup> M...

Todd (1910) cite trois Européens qui sont en guérison 2 ou 3 ans après traitement avec la liqueur de Fowler.

Brodén et Rodhain (15) sont revenus ultérieurement à cette thérapeutique en utilisant la liqueur de Loeffler, qui n'est, en définitive, que de l'arsénite de sodium. Ci-après quelques résultats obtenus :

Ces auteurs ont utilisé une solution arsenicale à 1 ‰ par voie sous-cutanée, du reste douloureuse, et par la bouche (1). Ils ont constaté que 3 injections de 20 mg font disparaître les trypanosomes pour quelques jours et qu'une dose unique de 100 mg (2) obtient le même résultat. Les traitements ont comporté plusieurs injections et amené trois guérisons persistant 6 mois après traitement. Dans deux cas les sujets avaient reçu 4 fois 50 mg, 1 fois 100 mg en 20 jours : total 300 mg As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

Un autre sujet avait reçu 10 mg, puis 2 fois 20 mg, 1 fois 100 mg en 16 jours : total 150 mg As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

Même par la bouche, cette drogue, qui est mieux tolérée que la liqueur de Fowler, fait disparaître les trypanosomes à la dose de 10 à 30 mg *pro die* pendant quelques jours.

Malgré ces quelques succès, l'emploi de l'acide arsé-

(1) BRODÉN cite l'emploi de solution de Loeffler I.M. et I.V. (25).

(2) Vingt fois la D.M. de Ph.B.IV.

nieux est actuellement abandonné. Expérimentalement les trypanosomes résistants aux arsenicaux aromatiques restent sensibles à  $\text{As}_2\text{O}_3$ . Mais la ressource est faible.

#### Thérapeutique des maladies des animaux.

Lingard a traité au moyen de  $\text{As}_2\text{O}_3$  21 chevaux atteints de sura; un seul d'entre eux a guéri. Bruce n'a pu obtenir de guérisons définitives chez les chevaux atteints de nagana. La plupart des auteurs postérieurs n'ont obtenu que des stérilisations temporaires dans les diverses trypanosomiasés et le produit n'a pas subsisté davantage en médecine vétérinaire qu'en médecine humaine.

#### ORPIMENT $\text{As}_2\text{S}_3$ P.M. 246,13.

##### Propriétés physiques et chimiques.

Poudre jaune insoluble dans l'eau et les acides, sauf  $\text{HNO}_3$ . Soluble dans les sulfures alcalins, l'ammoniaque, le carbonate Na. Ce sulfure, qui existe à l'état de minerai dans la nature, doit être préparé en faisant passer  $\text{H}_2\text{S}$  dans une solution d' $\text{As}_2\text{O}_3$  (Codex français). Il se dépose un précipité jaunâtre. Le commerce livre aussi ce produit préparé à sec par *action* du soufre sur l'anhydride arsénieux, mais le corps est très impur et peut contenir jusqu'à 94 % d' $\text{As}_2\text{O}_3$  (selon Porché) (1).

Pur, le produit est peu toxique, et Porché et Panisset ont fait supporter 1 à 2 g à des cobayes, lapins, chiens.

Huseman avait déjà noté ce fait (61) chez le chien et le lapin. Chez cet animal il n'avait pas trouvé d'As dans le foie après 10 g *per os*. Les sels de l'acide  $\text{H}_3\text{AsS}_4$  et  $\text{H}_3\text{AsO}_3\text{S}$  sont toxiques (Launoy, 1910).

Foa et Agazotti, par contre, ont trouvé que l'orpiment colloïdal est toxique pour le chien par voie parentérale, mais peut-être le produit contient-il  $\text{As}_2\text{O}_3$  ou  $\text{H}_2\text{S}$  (49). Laveran et Thiroux ont fait la même constatation (70).

(1) Le supplément 1940 à la Ph.B.IV mentionne arsenicum trisulfuratum flavum et indique, en particulier, la limite tolérée pour  $\text{As}_2\text{O}_3$ , soit 2 cc bromate de potassium N/10 pour 500 mg  $\text{As}_2\text{S}_3$ . Cette addition à notre Codex est, pour le dire en passant, assez étonnante. On peut se demander qui utilisera encore ce produit.

### Thérapeutique de la maladie humaine.

Ce produit connut une assez grande vogue, à cause de l'influence de Laveran, qui l'introduisit en 1907. Cependant, l'expérimentation humaine n'a guère été fort satisfaisante. Selon Laveran et Mesnil (T.), l'adulte peut supporter 1 g d'orpiment *per os*, à condition d'avoir un produit pauvre en acide arsénieux. Ces auteurs conseillent de débiter par 150 mg et d'augmenter de 100 mg chaque jour.

von Raven cite trois stérilisations remontant à 8 mois après des doses totales variant entre 2,60 et 4,50 g (d'après Laveran et Mesnil).

Broden et Rodhain (16, 17) ont essayé l'orpiment comme tel comme préliminaire au traitement proposé par Laveran, qui combinait atoxyl et orpiment. Chez deux malades, l'orpiment à doses croissantes depuis 30 mg jusqu'à 240 mg par jour, soit 2,47 g en 21 jours, n'a pu faire disparaître les trypanosomes de la circulation. Chez un troisième malade la stérilisation ne fut que tout à fait temporaire après 1,25 g d'orpiment en tout et 160 mg *pro die* au maximum. Les auteurs concluent à l'insuffisance du produit et ils ne se prononcent pas sur la valeur de l'association atoxyl-orpiment.

De même, Mouchet et Dubois (83) signalent que des doses moyennes (150 à 300 mg *pro die* d'orpiment) n'ont pas amené de stérilisation. Les grosses doses, par contre, leur ont paru dangereuses : ils citent le cas d'un noir de 59 kg, trypanosé modérément avancé, qui ayant reçu le premier et le deuxième jour 1 g d'orpiment et le sixième jour 500 mg est mort le neuvième jour, après avoir présenté des vomissements, de la diarrhée et de l'ictère.

L'autopsie montra des lésions assez discrètes de tuberculose, mais, par contre, de la dégénérescence graisseuse du foie, de la néphrite, et la mort paraît, en réalité, due

au médicament. L'analyse chimique de cet orpiment n'a pas été faite.

**ORPIMENT COLLOÏDAL.** — Le produit a été essayé sans succès au laboratoire de Léopoldville (Van den Branden et Dubois, non publié).

#### **Thérapeutique des maladies des animaux.**

Rovere, au Congo, puis Mouchet et Dubois (82) ont observé des stérilisations par 10 g d'orpiment chez le bœuf infecté de *T. congolense*, mais ces derniers auteurs ont eu plusieurs morts par entérite ulcéreuse.

L'expérience clinique ne semble pas avoir confirmé les essais expérimentaux de Laveran et Thiroux (70), qui avaient guéri 7 cobayes sur 7 par l'association orpiment et atoxyl (Surra).

#### **ACIDE ARSÉNIQUE. — ARSÉNIATE, NATRII ARSENAS (N.L.).**

##### **Propriétés physico-chimiques. — Pharmacognosie.**

L'acide arsénique  $H_3AsO_4$  n'est guère utilisé en médecine que sous forme d'arséniate dont il existe trois types comparables aux phosphates, avec qui ils ont souvent de l'isomorphie. L'arséniate disodique de notre pharmacopée cristallise avec 7 molécules d'eau (P.M. 312,07) et contient 24 % d'As (1). Il est bien soluble dans l'eau : la solution à 1 % est faiblement alcaline.  $H_3AsO_4$  précipite les albumines (acide assez fort, du moins par son premier H).

La liqueur de Pearson est aussi officinale et contient 1‰ d'arséniate.

**PHARMACOLOGIE.** — Les arséniates paraissent se rapprocher des arsénites par leur action pharmacologique et l'on admet que dans l'organisme ils se réduisent (Binz). Cependant, la toxicité est moindre. Notre pharmacopée donne une dose maxima double de l'acide arsénieux : 10 à 30 mg, mais en As, en réalité, la dose est moindre. Même remarque pour les résultats de Nicolle et Mesnil cités un peu plus bas et où apparemment aussi la toxicité est

(1) Contre respectivement 75 et 50 % pour  $As_2O_3$  et l'arsénite.

moindre. Cependant, on verra au tableau n° 1 que divers observateurs signalent des différences de toxicité, qui dépassent manifestement celles qui sont dues à la teneur en As, et il semble qu'il faille attribuer ici une signification au fait que le sel est pentavalent et que, sans doute, une partie s'élimine avant réduction. Celle-ci serait due en partie à des chaînons S.H. Dhaenens (*loc. cit.*) a constaté que l'arsénite reste bien plus longtemps en circulation que le néosalvarsan ou le cacodylate et attribue à cette action prolongée sur les cellules la toxicité plus forte d'As minéral.

Sur le cœur isolé de grenouille l'arséniate s'est montré 300 fois moins toxique que l'arsénite (Joachimoglu). Selon cet auteur, la toxicité de l'As sous forme d'arsénite serait vis-à-vis de la forme arséniate dans le rapport 6 : 10. L'organisme entier réduisant  $As_2O_3$  est plus sensible que les organes isolés.

THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE. — Le produit a été peu étudié, mais n'est pas dépourvu de toute activité, comme le montre le tableau comparatif suivant emprunté à Nicolle et Mesnil (*loc. cit.*), qu'il peut être d'un certain intérêt de reproduire. C'est, en effet, le plus ancien travail systématique sur la question (1906). Doses par 20 g.

$As_2O_3$ <sup>(1)</sup> (sous forme arsénite).	50 $\gamma$ 100 $\gamma$	Action incomplète. Stérilis. passagère.	50 % des souris succombent à l'intoxication.
$As_2O_3$ <sup>(1)</sup> (sous forme de liqueur de Pearson).	100 $\gamma$ 150 $\gamma$ 200 $\gamma$	Inactif. Stérilis. passagère. Intoxication.	?
Arrhénal . . . . .	5 mg 10 mg	Inactif. Stérilis. passagère.	
Cacodylate de soude.	15 mg 20 mg	Inactif. Inactif.	50 % d'intoxication.

(<sup>1</sup>) Chiffres donnés en anhydride; les sels, bien entendu, contiennent moins d'As. La dose L de  $As_2O_3$  paraît très faible, la souris supportant au moins 1,5 mg d'arséniate.

Iodure de tétra-	2 mg	Inactif.
éthylarsonium.	5 mg	Toxique.

Atoxyl . . . . . 4-6 mg Stérilis. prolongée. Cette dose ne peut pas être trop dépassée.

### Thérapeutique des trypanosomiasés humaines ou animales.

Rien ne nous est connu à ce sujet et il est peu probable qu'on puisse escompter une action bien favorable.

**Trichlorure d'arsenic**  $\text{AsCl}_3$  non officinal (1).

Liquide incolore, bouillant à 134°, donnant beaucoup de vapeurs irritantes. L'eau le décompose en  $\text{HCl}$  et  $\text{As}_2\text{O}_3$ . A la dose de 0,1 mg/litre d'air (2) il est irritant pour les muqueuses; en application locale c'est un caustique énergique. Dautrebande signale qu'à la concentration de 338 parties sur 1.000.000 (3) dans l'air il tue la souris (10 minutes d'exposition). DAUTREBANDE le range dans les gaz toxiques anoxémiant agissant par lésions des voies respiratoires qui entravent l'oxygénation du sang (131). Il y a aussi, cependant, action générale arsenicale; en effet, ce produit est trypanocide par voie transcutanée (souris-cobaye) et par inhalation (DUBOIS, 39).

La toxicité et la causticité rendent l'application pratique quasi impossible.

**IODURE D'ARSENIC.** — Ce produit a été expérimenté par Laveran et Thiroux (*loc. cit.*) (1908), mais seulement associé à l'atoxyl. Le produit, fort irritant localement (S.C., I.M.), est supporté par le cobaye à la dose de  $\pm 20$  mg/kg.

### ARSINES ALIPHATIQUES ET AROMATIQUES.

La substitution des H de  $\text{AsH}_3$  par des alkyles ou des aryles aboutit aux arsines qui n'ont pas trouvé jusqu'à présent d'utilisation thérapeutique. Beaucoup de ces corps

(1) A très basse température  $\text{AsCl}_3$  existerait.

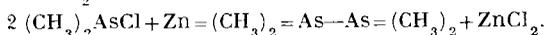
(2) Ces deux modes d'expression peuvent être ramenés l'un à l'autre [voir tableau DAUTREBANDE (T.), pp. 132-133]. L'expression mg/litre est actuellement préférable.

(3) Opposés aux gaz toxiques, anémiant et attaquant l'hémoglobine ( $\text{AsH}_3$ , CO), et aux gaz toxiques tissulaires, entravant la respiration des cellules (NC—CN); voir DAUTREBANDE (T.).

— trivalents — sont, du reste, fort toxiques; certains de leurs dérivés halogénés ou cyanés ont été employés comme gaz de combat.

### Chimie.

Le premier produit organo-arsenical fut obtenu par Cadet en 1760 (liqueur arsenicale fumante) en distillant de l'acétate de potassium avec de l'anhidride arsénieux. Bunsen, en 1837-1843, montra que le composant principal en était l'oxyde de cacodyle. La distillation du produit avec de l'acide chlorhydrique et du chlorure de mercure lui donna le chlorure de cacodyle  $(\text{CH}_3)_2\text{AsCl}$ , qui, traité par le zinc en atmosphère de  $\text{CO}_2$ , lui donna le cacodyle ou tétraméthyl-diarsine :



L'étude des propriétés chimiques et physiques de ces corps est sans intérêt pour nous. On trouvera des détails dans BERTHEIN (T.). Prenons comme exemple la méthylarsine, arsine primaire  $\text{CH}_3 - \text{As} = \text{H}_2$ , liquide bouillant à 2°, peu soluble dans l'eau, très oxydable et donnant du méthylarsinoxyde  $\text{CH}_3 - \text{As} = \text{O}$  ou même de l'acide méthylarsinique  $\text{CH}_3 - \text{As} . \text{O} . (\text{OH})_2$  (pentavalent). Cette arsine peut aussi donner des dérivés halogènes ou soufrés  $\text{CH}_3 - \text{As} = \text{Cl}_2$  ou  $\text{CH}_3 - \text{As} = \text{S}$ , qui sont trivalents, ou  $\text{CH}_3 - \text{As} - \text{Cl}_4$ , pentavalent.

La diméthylarsine  $(\text{CH}_3)_2\text{As} . \text{H}$  est un liquide bouillant à 35°. soluble dans les solvants organiques, si oxydable qu'il s'enflamme spontanément. La diéthylarsine  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2 = \text{As} . \text{H}$  est un gaz qui serait libéré par des moisissures poussant sur des papiers de tenture contenant de l'arsenic (couleurs) et très toxique.

L'oxyde de l'arsine secondaire du méthyle est l'oxyde de cacodyle : liquide huileux, d'odeur intolérable, bouillant à 120° (formule n° 16), non spontanément inflammable. Le cacodyle est un liquide incolore, peu soluble dans l'eau, bouillant à 170° et inflammable spontanément.

La diphénylchlorarsine  $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{AsCl}$  fond à 44°, bout à 383°.

PHARMACOLOGIE. — Les dérivés chlorés de diverses arsines sont des « gaz de combat ». En réalité ils agissent sous forme de petites particules solides ou liquides pulvérisées par l'explosion (leur point d'ébullition dépasse souvent 150 ou 300°). Ce sont des aérosols qui, grâce à leur charge électrique, pénètrent facilement le long des voies respiratoires.

Parmi les arsines rectilignes, citons les chlorvinylarsines (radical vinyl non saturé), connues sous le nom de Lewisite (formule n° 14), l'éthylchlorarsine, etc. Les arsines cycliques chlorées ou cyanées ont des propriétés

analogues. Le bromure de cacodyle  $(\text{CH}_3)_2\text{AsBr}$  est aussi vésicant. Ce sont des irritants violents et toxiques pour la plupart des tissus. Ils exercent une action inflammatoire allant jusqu'à la vésication et sont sternutatoires, vésicants, asphyxiants par lésions des voies respiratoires. Dautrebande (1.) les classe dans les toxiques cellulaires, troublant la respiration au niveau des cellules, mais ils sont aussi des toxiques anoxémiant, rendant la ventilation pulmonaire inefficace à la suite de lésions locales. Au contraire de  $\text{AsH}_3$ , ils ne paraissent pas agir directement sur l'hémoglobine. Une concentration de 50 mg de Lewisite par mètre cube est dangereuse après 30 minutes; 12 mg de l'éthylchlorarsine par mètre cube ne peuvent être supportés plus d'une minute.

Ces substances agissent sur les protozoaires *in vitro*.

Un emploi thérapeutique n'est assurément guère à envisager; cependant, il y a résorption arsenicale et il se pourrait donc qu'il y ait une action thérapeutique (voir plus haut  $\text{AsCl}_3$ ). Il semble pourtant que le cacodyle, le phénylcacodyle (formule n° 17), etc. sont inactifs contre les trypanosomes. (Fischl et Schlossberger, p. 372) (1); voir Halarsol.

#### Produits d'oxydation des arsines rectilignes.

L'oxydation des arsines aboutit tout d'abord à des oxydes d'arsines non utilisés en thérapeutique et du reste fort toxiques (trivalents).

L'oxyde de cacodyle se montre très toxique. A un stade ultérieur d'oxydation on arrive à des acides arsiniques pentavalents, peu toxiques, qui sont utilisés en thérapeutique générale, mais ont une efficacité très faible ou nulle en chimiothérapie. Nous pouvons donc être assez bref à leur sujet.

---

(1) Il s'agit, en général, de produits très toxiques; 0,5 mg/kg de diverses arsines injectés I.P. peuvent tuer (Dautrebande).

**1. MÉTHYL-ARSINATE DISODIQUE. — NATRII MÉTHYLARSINAS (N.I.).**

C'est le sel sodique de l'acide dérivant d'une arsine primaire, l'arsenic y est pentavalent (formule n° 18).

Ce sont des cristaux incolores très solubles dans l'eau (solution légèrement alcaline). P.M. 274,06 contenant 27,30 % d'arsenic.

Au point de vue pharmacologique on le considère comme analogue au cacodylate. D.M. 200-200 mg (PhB.IV). Il a l'avantage de ne pas donner dans l'organisme d'oxyde de cacodyle (diméthylé) avec son odeur caractéristique de l'haleine.

**ACTION DANS LA TRYPANOSOMIASE.** — Expérimentalement, selon Nicolle et Mesnil (87), elle n'est pas nulle (voir tableau ci-dessus). Cependant, l'application à la thérapeutique humaine m'est inconnue et vraisemblablement peu intéressante.

**2. CACODYLATE DE SOUDE. — NATRII CACODYLAS (N.I.).**

(Voir formule n° 19.)

Ici aussi l'arsenic est pentavalent; P.M. 214. Teneur As, 35,15 %. Cristaux blancs déliquescents donnant une solution légèrement alcaline.

**PHARMACOLOGIE.** — Le cacodylate est remarquable par sa très faible toxicité. Cela est dû vraisemblablement à une très rapide élimination en nature par les urines et à la diminution rapide de la concentration sanguine. Dhaenens a cependant fait remarquer que les traces qui persistaient après 2 à 4 jours dans les organes du lapin étaient équivalentes à celles qui persistent après doses équiarсениcales de 914. Heffter et Keeser considèrent l'acide cacodylique comme 15 à 40 fois moins toxique que l'acide arsénieux. Ils font remarquer que malgré l'excrétion très rapide, il reste des traces; même après une

dose de 200 mg des traces d'arsenic se trouvaient encore dans l'urine après 1 mois et 70 jours après une cure. Une partie de l'élimination se ferait aussi par l'intestin. Des traces d'oxyde de cacodyle provenant de la réduction du produit sont rejetées par les poumons chez certains sujets. Selon Heffter, ce seraient des groupements SH de l'organisme qui seraient les agents de cette réduction.

**ACTION SUR LES MAMMIFÈRES.** — Localement le produit est peu irritant.

**Toxicité.** — Elle est faible, comme on le voit au tableau n° 1. C'est probablement sous forme de cacodylate que les plus grosses doses d'arsenic ont été administrées à l'homme : 5-6 g à la fois correspondant à plus de 2 g d'As. Cependant, on a noté aux U.S.A. des troubles rénaux aux doses moyennes. Chez les animaux la toxicité apparaît comme plus forte que celle de la tryparsamide.

**ACTION SUR LES FONCTIONS.** — La pharmacologie du cacodylate paraît avoir été assez peu étudiée. Il semble qu'il soit stimulant pour l'hémopoïèse à petites doses. Au contraire, les grosses doses sont toxiques pour le sang. [Cfr. Simon (113).]

Le cacodylate appartient au groupe des poisons nucléaires de Dustin (voir plus haut); Grégoire et Lison (58) ont montré une augmentation de mitose dans le cancer. Les doses mortelles paralysent la respiration. Il y a des lésions du foie, du rein, si la mort n'est pas trop rapide. [Simon (113).]

#### **Thérapeutique de la trypanosomiase.**

Expérimentalement, le produit est considéré comme quasi inactif. Chez l'homme je ne connais que les essais de Van den Branden (123), qui note que la cacodyline, spécialité à base de cacodylate, en 6 à 7 injections journalières de 1 g, n'a pas stérilisé deux Noirs. Je ne connais pas l'action de doses très fortes (4 à 6 g).

**Produits d'oxydation arsiniques aromatiques.**

Depuis l'introduction par Thomas de l'atoxyl, les dérivés de ce type sont au premier plan de la thérapeutique de la trypanosomiase, spécialement sous la forme pentavalente. Ces derniers composés correspondent à la formule générale  $R.As.O.(OH)_2$ , où R est un radical aromatique. On voit, en comparant cette formule à celle des arsines aromatiques, qu'il s'agit de produits d'oxydation maxima des arsines cycliques. On peut aussi les faire dériver de  $O=As(OH)_3$  (acide arsénique) par remplacement d'un OH par R (aryl).

Le produit le plus simple est  $C_6H_5AsO_3NaH$  (phénylarsinate), qui est, du reste, peu trypanocide. Par contre, si le radical phényl est substitué par  $NH_2$ , on obtient l'atoxyl, trypanocide actif au moins si la substitution est en position para.

La chimie connaît plus de 6.000 de ces dérivés aromatiques. Le nombre de ceux qui ont une réelle activité trypanocide est bien plus faible; ceux qui sont entrés dans la pratique médicale ne sont qu'une infime minorité. Nous limiterons notre étude à ceux-ci.

**Constitution et activité des acides phényl-arsiniques.**

Malgré les nombreux travaux faits depuis longtemps et en particulier les travaux importants et récents de Fournneau et ses collaborateurs (50-51), il est difficile de préciser et de prévoir sûrement les relations entre la structure chimique et l'activité trypanocide et de prédire si une substitution sera eu- ou dysthérapique <sup>(1)</sup>. Le produit de base est l'*acide phénylarsinique*.

Selon Plimmer et Thompson, l'I.ch. de ce corps serait défavorable : il est plus toxique que l'atoxyl (2,5 mg/20 g

---

(1) Le plus souvent ce sont les sels de sodium qui sont utilisés (pour raison de solubilité).

D.tox.) et médiocrement actif. Fourneau et collaborateurs lui assignent un I.ch. inférieur à l'unité.

L'introduction de chlore, de NO, de NO<sub>2</sub>, de CH<sub>3</sub> dans l'hexagone se montre défavorable (plus toxique).

L'introduction de OH (fonction phénol), donnant les acides oxyphénylarsiniques, est favorable, du moins si le chaînon OH est en position p. ou m., la toxicité est diminuée I.ch. 2-3. Le résultat est meilleur encore si le chaînon OH est transformé en O-CO-CH<sub>3</sub> (position p.) I.ch. 3-4.

L'introduction de NH<sub>2</sub> (fonction amine) est favorable, à condition que la substitution soit en position p. (atoxyl). La toxicité baisse, l'activité augmente. Mais le chaînon NH<sub>2</sub> peut être lui-même substitué. L'acétylation peut être considérée comme favorable, la toxicité baisse (arsacétine), l'activité expérimentale est un peu supérieure, au moins dans ce cas. La substitution par l'acétamide CH<sub>3</sub>-CONH<sub>2</sub> d'un de ces H aboutit à la tryparsamide, sensiblement moins toxique, et à I.ch. supérieur à celui de l'atoxyl; par contre, l'acide correspondant NH-CH<sub>2</sub>-COOH est peu favorable.

Le remplacement de NH<sub>2</sub> par NH<sub>2</sub>-CO-NH<sub>2</sub> (urée) aboutit à un produit peu trypanocide, arsuran, carbarsone, et la substitution phénylsulfonée (hectine) agit de même.

La bisubstitution du chaînon NH<sub>2</sub>, par exemple N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, etc., est défavorable. Bref, le chaînon NH<sub>2</sub> en position p. apparaît comme important, et ceci est vrai aussi pour la tryparsamide, dont les isomères o. et m. sont peu actifs. Mais ce NH<sub>2</sub> n'est pas supérieur expérimentalement à la substitution OH. (Selon Fourneau et collaborateurs, 1923, il est même inférieur.)

La biamination de l'acide phénylarsinique diminue la toxicité, mais aussi l'activité et la régularité, cela par élimination rapide. La triamination est défavorable.

**SUBSTITUTION DOUBLE.** — Nous avons envisagé jusqu'ici des produits où dans l'hexagone on introduisait soit un OH, soit un  $\text{NH}_2$  (l'un et l'autre plus ou moins substitués). Qu'arrive-t-il si l'on introduit à la fois OH et  $\text{NH}_2$  ? On obtient ainsi les acides hydroxyaminophénylarsiniques, dont les dérivés les plus connus sont le stovarsol (spirocid goyl) ou l'orsanine.

Fourneau a préparé les 10 isomères de ces acides (tableau 51, p. 936).

La bisubstitution est favorable, à condition que le  $\text{NH}_2$  soit en *para* et le OH en *ortho* (1).

La méthylation de ces substances (sur l'hexagone) est défavorable, de même que l'halogénéation (Cl-Br). Le blocage de la fonction amine par un acide (acétique, par exemple) est favorable dans le cas de position 4 amino-2 oxy et a abouti à l'orsanine.

Selon Fourneau, l'l.ch. de l'orsanine (p.acétyl-o oxyphénylarsinate) est 20, contre 1 à l'atoxyl et 3 à la tryparsamide. L'introduction de OH dans l'atoxyl est donc très favorable; au contraire, la même introduction dans la tryparsamide diminue l'activité. Ceci montre la difficulté des prévisions sur l'effet d'une substitution.

Citons quelques l.C. selon Fourneau et collaborateurs [(50), pp. 612 et suiv.] :

---

(1) Fourneau et coll. (1923) attirent l'attention sur la nécessité d'avoir des produits bien purifiés. La recristallisation de l'amino-oxyphénylarsinate de soude (préparation 189) leur a permis d'élever la dose souris à 35 mg au lieu de 25. D'autre part, ils font la constatation suivante, assez étonnante : si l'on neutralise exactement avec  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  la solution de l'acide en question, on obtient un produit plus toxique que celui que donne le sel sodique cristallisé mis en solution. Nous avons signalé par ailleurs les variations qu'on observe selon les souches d'animaux d'expérience et sans doute aussi selon leur alimentation et leur entretien. Les chiffres cités dans le tableau de ces auteurs pour les doses toxiques de l'atoxyl et de la tryparsamide sont inférieurs de moitié à la réalité.

Formules — Noms usuels	Doses (mg./20 gr.)			I Ch.	Remarques
	tox.	tol.	act.		
$C_6H_5AsO_3H_2$ ac. phénylarsinique . . . . .	2,5		act. faible	—	Produit de base.
$C_6H_3Cl_2AsO_3H_2$ [3-5-1] . . . . .	4		"	—	Introduction Cl.
$C_6H_4N(O)_2AsO_3H_2$ [4-1] . . . . .	plus toxique		peu actif	—	" NO <sub>2</sub> .
$C_6H_4(OH)AsO_3H_2$ [4-1] n° 253 . . . . .	43	10	5	2	Introduction de OH et position.
" " [3-1] n° 264 . . . . .	8	7	2	3	" " "
" " [2-1] n° 261 . . . . .	5		act. faible	—	" " "
$C_6H_4N(O)_2AsO_3H_2$ [4-1] Atoxy1 . . . . .	3,3 (1)		3,3	1	Introduction de NH <sub>2</sub> et position.
" " [2-1] n° 254 . . . . .		3	act. faible	—	" " "
" " [3-1] n° 240 . . . . .		4-5	"	—	" " "
$C_6H_4NH.CO.CH_3AsO_3H_2$ [4-1] Arsacétine . . . . .		25-33	25-33	1	Influence de l'acétylation.
$(C_6H_5SO_2)NH.C_6H_5AsO_3H_2$ [4-1] Hecline. . . . .		5,3	act. nulle	—	
$NH_2CO.CH_2NH.C_6H_4AsO_3H_2$ [4-1] Tryparsamide.	40-12 (1)		13	3	
$C_6H_3NH_2(OH)AsO_3H_2$ [3-4-1] n° 189 . . . . .	40	35	7	5	Bisubstitution et position.
" " [2-3-1] n° 218 . . . . .		6-7	3	2,2	" " "
" " [4-2-1] n° 269 . . . . .	20	15	2	8	" " "
$C_6H_3NHCOCH_3(OH)AsO_3H_2$ [4-2-1] Orsamine . . . . .	35	25-20	2-1	12,5-20	Acétylation du 269.
$C_6H_3(NH_2)_2AsO_3H_2$ [3-4-1] . . . . .	> 100	60	irrégul.	—	Biamination.
$C_6H_2(NH_2)_3AsO_3H_2$ [3-4-5-1] . . . . .	30	—	act. faible	—	Triamination.

(1) Chiffres extrêmement faibles. La dose tol. d'Atoxy1 est en réalité 7 mg/20 gr. et celle de Tryparsamide 80-90 mg. Les I Ch. sont donc plus élevés.

**ATOXYL. — NATRII ARSANILAS (N.I.).****Pharmacognosie.**

C'est le paramino-phényl-arsinate sodique (voir form. n° 22) P.M. 293. Teneur As 25,58 %. Cristallise avec 2 à 6 molécules H<sub>2</sub>O.

Poudre cristalline blanche, soluble dans 6 parties d'eau (l'acide est très peu soluble). Beaucoup plus soluble dans l'eau chaude, quasi insoluble dans l'alcool absolu qui le précipite des solutions aqueuses. La solution est faiblement acide, assez sensible à la lumière et à la chaleur et il est recommandé de ne pas faire bouillir la solution ni de la conserver plus de 24 heures. A la longue, un clivage en aniline et arséniate pourrait se faire.

Il arrive que les échantillons de poudre soient quelque peu jaune rosâtre; de tels échantillons doivent être rejetés.

**PHARMACODYNAMIE.**

**ABSORPTION.** — Elle est facile par toutes voies. En pratique la voie parentérale est quasi seule utilisée.

**ÉLIMINATION.** — Elle se fait rapidement et, semble-t-il, en nature, en grande partie par les urines. Des traces d'arsenic se trouvent cependant encore dans les urines après des semaines. Il ne s'accumulerait pas d'As dans les poils (2).

**ACTION SUR LES MAMMIFÈRES.** — La tolérance locale est excellente (S.C.-I.M.-I.V.). Quant à la tolérance générale, l'atoxyl mérite partiellement son nom, comme tous les arsenicaux pentavalents organiques. [Pour les doses toxiques (animaux) voir tableau n° II.] Le chien est très sensible. (D.L. : 20 mg/kg.)

Chez l'homme, la pharmacopée belge indique comme dose maxima : 200 mg-200 mg. Dans la pratique coloniale de telles doses sont facilement dépassées. La dose maxima que j'ai administrée correspond à 40 mg au kilo chez un jeune Noir, robuste, mais de poids léger (en 2 injections de 1 g à 24 heures d'intervalle).

Van Hoof (143) signale la bonne tolérance par les

(1) Le terme ac. arsanilique est donné par comparaison avec l'acide sulfanilique (form. n° 20, ac.-paramino-benzène-sulfonique).

enfants noirs et en particulier un cas où un enfant de 10 kilos supporta 1 g, soit 100 mg au kilo.

Cependant, dès qu'on atteint 1 g pour l'adulte, soit chez nos Noirs, environ 20 mg au kilo, on observe assez souvent des phénomènes d'intoxication aiguë apparaissant dans l'heure qui suit l'injection; barre épigastrique, nausées, tendances syncopales, bradycardie, etc. Ces malaises, assez peu importants, commandent simplement une diminution du dosage. En réalité, les manifestations toxiques sont surtout chroniques. On a signalé chez l'homme des troubles rénaux, de l'ataxie, de l'aréflexie, mais ce sont les lésions du nerf optique qui sont les plus caractéristiques. Il paraît s'agir dans ces derniers cas d'une affinité propre des dérivés phényl-arsiniques pour la réline (spécialement les dérivés paramino).

Expérimentalement, chez l'animal on a obtenu des congestions hémorragiques de la muqueuse intestinale, de la néphrose et des hémorragies rénales, de l'anémie, de la stéatose hépatique, cardiaque, des altérations du système nerveux central (parésie chez le chien, spasmes chez le chat, rat, souris) et, enfin, chez les animaux aussi, des altérations de la rétine et du nerf optique. Selon Igersheimer et Itami (1909), les hémorragies rénales et les troubles ataxo-spastiques sont caractéristiques de la toxicité des acides phénylarsiniques.

Pearce et Brown (91) ont étudié chez le chien les lésions (surtout rénales) de divers arsenicaux.  $As_2O_3$  donne un rein rouge à lésions surtout vasculaires (congestion-hémorragies); l'atoxyl donne un mélange de lésions vasculaires et tubulaires, comme aussi l'arsénophénylglycine et les arsphénamines; l'arsacétine donne un rein pâle avec nécrose tubulaire étendue.

**ACTION PHARMACODYNAMIQUE.** — Elle a été peu étudiée. A petites doses l'atoxyl paraît avoir une action favorable sur le métabolisme, l'appétit et le sang, et à ce point de

vue il partage les indications générales de l'arsenic. La solution M/200 possède la propriété de l'arsénite de déterminer de la dégénérescence graisseuse des fibres du cœur.

#### **Thérapeutique de la trypanosomiase.**

**ACTION « IN VITRO ».** — Cette action est faible, 1/1.600 étant la concentration léthale en 24 heures à 37° [W. Yorke et collaborateurs (152)] et ne peut expliquer l'activité trypanocide *in vivo*. Des concentrations de 1 pour 1.600 ne sont jamais maintenues dans notre sang.

#### **Thérapeutique expérimentale.**

L'atoxyl agit sur beaucoup de trypanoses expérimentales des petits animaux. L'index chimiothérapique n'est cependant pas très favorable (aux environs de 1-2). L'arsénorésistance s'obtient très aisément expérimentalement.

#### **Thérapeutique de la maladie humaine.**

L'atoxyl a été le premier produit à être utilisé largement dans la maladie du sommeil. Broden et Rodhain résument en 1907 (19) leur expérience qui a été en général confirmée par ailleurs. Ces auteurs sont revenus en 1920 (22) à ce sujet, mais sans modifier sensiblement leurs constatations antérieures.

**PRÉPARATION.** — Broden et Rodhain insistent sur la nécessité de ne pas faire bouillir l'atoxyl, mais seulement l'eau qui va servir à faire la solution; celle-ci est ordinairement à 10 %.

**ADMINISTRATION.** — Bien que la voie digestive ne soit pas complètement inefficace, la voie parentérale s'est montrée bien supérieure et postérieurement aux travaux de ces deux auteurs; la voie veineuse tendait à prédominer.

La dose efficace chez l'homme peut être fixée à 10 mg

au kilo chez les sujets à la deuxième période et à 20 mg à la première période. En pratique 500 mg et 1 g *pro dosi*.

Ouzilleau et Lefrou (88) insistent sur la nécessité d'atteindre le chiffre de 20 mg/kg. Il est à craindre que cette dose ne détermine assez souvent des malaises chez les « poids lourds », quasi toujours moins résistants.

Quant à la répétition des doses, elle est bien variée, mais il semble que la répétition hebdomadaire ait rencontré le plus de faveurs. Seuls Ouzilleau et Lefrou utilisent un intervalle de 10 jours pour leurs doses fortes.

Le système de Koch (500 mg tous les 10<sup>e</sup> et 11<sup>e</sup> jours) n'a pas montré d'avantage spécial [Brodén et Rodhain (1920)] et est assez peu pratique.

STÉRILISATION. — Elle s'établit dans les 5-6 heures qui suivent l'injection et dure en moyenne trois semaines pour la dose normale. Un petit nombre d'injections d'atoxyl semblent pouvoir amener une stérilisation assez durable de l'organisme. Clapier (33) constate qu'un tiers des malades ayant reçu 1 à 3 g ont survécu au moins 7 ans et que 80 % de ceux-ci sont en guérison apparente.

Mouchet et Dubois (83) ont reconnu une certaine valeur prophylactique à un traitement massif fait en 24 heures. Aubert et Heckenroth (3) ont aussi étudié ce point.

RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES. — A la première période on voit la fièvre disparaître, l'état général s'améliorer, les ganglions se résoudre. A la deuxième période, une amélioration clinique et même liquidienne était fréquente. Mais en général, fût-ce après plusieurs années, des rechutes se manifestaient et le patient finissait par succomber.

Statistiquement, Brodén et Rodhain 1920 (*loc. cit.*) notent les résultats suivants :

Traitement *per os* : 20 guérisons apparentes (3 à 12 mois) sur 79 traités. Assez bien de réactions gastriques douloureuses.

Traitement par injection : 1<sup>re</sup> période, environ 27 % d'insuccès; 2<sup>e</sup> période, 100 % d'insuccès.

Il faut noter qu'il s'agit de traitements énergiques durant 7 à 12 mois et totalisant entre 33 et 80 g de produit.

Sicé (109) estime les succès à la première période par la méthode des grosses doses à 62,6 %. A la deuxième période, succès pratiquement nul (0.8) s'élevant à 15 % s'il y a association médicamenteuse (tryparsamide).

PHÉNOMÈNES TOXIQUES. — Bien qu'on ait observé chez l'homme des névrites des membres inférieurs, des altérations des reins, etc., l'immense majorité des phénomènes toxiques signalés se rapportent aux troubles visuels. L'atoxyl ne mérite qu'incomplètement son nom et tous les observateurs ont rencontré des amblyopies allant jusqu'à la cécité. Les lésions oculaires de l'atoxyl sont particulièrement irréversibles et même l'interruption précoce du traitement n'améliorait pas la vision.

Nous consacrerons un chapitre spécial aux accidents oculaires dans la thérapeutique de la maladie du sommeil. Disons ici que c'est un accident qui se voit surtout chez les sujets à la deuxième période. Broden et Rodhain (1908) signalaient sept troubles oculaires sur 23 malades à la deuxième période, et dans leur travail de 1920, sur 182 malades aux deux stades, et traités à l'atoxyl par divers procédés, il y avait eu 10 amblyopies, dont 7 cécités. Trois de ces malades étaient à la première période (127 sujets), les autres à la deuxième (55 sujets). Nous croyons qu'il n'y a pas lieu d'attacher une importance spéciale à la méthode employée; sans doute les troubles se sont-ils présentés chez des sujets traités au système Koch, mais en réalité des accidents de ce genre s'observent par toutes les méthodes.

Mouchet et Dubois estiment à 3-5 % la fréquence des accidents des troubles visuels.

**ARSÉNORÉSISTANCE.** — Peu de chose est connu à ce sujet chez l'homme.

**TRYPANOSOMIASE DES ANIMAUX.** — L'atoxyl s'est montré médiocrement actif contre *T. brucei* (il est aussi peu actif contre *T. rhodesiense* chez l'homme); contre *T. vivax*, son action est assez passagère et il est extrêmement peu actif contre *T. congolense*. Le produit est mal supporté par les équidés et les chiens.

**SOAMINE.** — Ce produit anglais ne diffère de l'atoxyl que par une molécule d'eau de cristallisation et ses propriétés diverses sont les mêmes. Elle a été utilisée comme traitement routinier au laboratoire de Léopoldville et y a paru équivalente à l'atoxyl [Mouchet et Dubois (83), Van Hoof (143)].

**ARSACÉTINE. — NATRII ACÉTYL ARSANILAS (N.I.).**

**Propriété physico-chimique.**

C'est l'acétyl-paramino-phényl-arsinate de soude (formule n° 23) P.M. 353,10. Teneur As 21 %.

Poudre blanche cristalline, soluble dans 10 parties d'eau ou 3 parties à 50°. La solution est légèrement acide.

Si nous citons ce produit, c'est parce qu'il est encore inscrit à notre pharmacopée. Il ne semble plus guère employé dans la thérapeutique de la trypanosomiase et la firme productrice n'en fabrique plus. La formule montre que l'arsacétine ne diffère de l'atoxyl que par l'acétylation du groupe NH<sub>2</sub> visant à stabiliser la molécule et à la rendre moins toxique. Les solutions pourraient, en effet, être stérilisées et conservées. Personnellement, cependant, nous avons employé des solutions fraîches non bouillies.

Quant à la désintoxication, que l'on compare à celle qui est réalisée par l'acétylation de l'aniline (antifébrine), les résultats varient selon les espèces animales, peut-être selon leurs aptitudes à hydrolyser le produit. Le chien

supporte plus d'arsenic sous cette forme, mais chez la souris, le médicament est fort neurotrope (souris danseuse), et de même chez l'homme, on a observé des cécités et des lésions médullaires. Chez le lapin, 6 injections I.V. de 75 mg/kg ont causé des altérations du nerf optique.

Dans la thérapeutique pratique le produit employé aux doses de l'atoxyl n'a guère présenté d'avantage. Broden et Rodhain (23), Mouchet et Dubois (*loc. cit.*) l'ont trouvé comparable à l'atoxyl. Selon les premiers auteurs la stérilisation serait un peu plus lente qu'avec l'atoxyl, la durée de stérilisation comparable et aussi l'action curative. Tolérance locale bonne (I.M., S.C., I.V.). Tout comme l'atoxyl, la dose de 1 g (assez mal tolérée) donne souvent des crises gastriques douloureuses. Il peut y avoir cécité au cours des traitements prolongés.

L'usage *per os* est peu actif (Broden et Rodhain).

**TRYPARSAMIDE. — GLYPHÉNARSINE.**

**NATRII PHÉNYLGLYCIN AMIDUM. 4. ARSINAS (N.I.).**

**TRYPONARSYL. — TRYPOTHANE-NOVATOXYL.**

**Propriétés physiques et chimiques.**

La formule n° 24 montre que le tryparsamide ne diffère de l'atoxyl que par l'introduction dans le chaînon  $\text{NH}_2$  d'une substitution amidée : c'est le N-glycineamide-p-phénylarsinate de sodium P.M. 296,5. Teneur en As : 32.

Pour ce qui concerne le contrôle biologique de ce produit (qui n'est pas imposé par Ph.B.IV), je renvoie au travail de Van den Branden (134).

C'est une poudre blanche cristalline soluble dans 2 1/2 parties d'eau (solution neutre à 1/20), peu soluble dans l'alcool.

La poudre doit être conservée à l'abri de la lumière; les solutions ne doivent pas être conservées plus de quelques heures et ne doivent pas être bouillies. Les poudres jaunâtre rosâtre seront rejetées.

**PHARMACODYNAMIE. ABSORPTION.** — *Per os*, Chesterman (31) a utilisé l'acide, qui s'est montré actif. L'emploi est ordinairement intra-veineux. Localement, sous la

peau et dans le muscle, les doses fortes utilisées sont assez difficilement tolérées; chez l'animal d'expérience il n'y a cependant pas de nécrose.

**RÉPARTITION. ÉLIMINATION.** — Comme les autres dérivés phénylarsiniques, la tryparsamide s'élimine très rapidement du sang d'abord, de l'organisme ensuite (surtout en nature par les urines). Sicé, Cousin et Rivoalen (111) constatent chez l'homme qu'après injection de 250 mg à 3 g une grande partie du produit est éliminée par l'urine en 3 heures et cela en proportion d'autant plus forte que la dose est plus massive. Une faible élimination est encore constatée après 24 heures et perdurera au moins 8 jours.

Dans le sang ces auteurs ne retrouvent plus, après 2 heures, qu'environ 50 mg sur 1 g injecté.

Launoy et Fleury (67) fournissent à ce sujet les renseignements suivants : la tryparsamide injectée (I.V. lapin) à la dose correspondant à 0,7 à 2,66 mg As par centimètre cube de sang disparaît du sang en 1 heure dans la proportion de 88 à 95 %. Après 3-4 heures, 1 % subsiste dans le sang. Après 6 heures, 0,1 à 0,6 %; des traces persistent après 29 heures, peut-être par reprise aux tissus.

Dubois et Losner (40) retrouvent 1/12 de la dose sanguine après 30 minutes et 1/100 après 3 heures (lapin).

La méthode biologique utilisée par Murgatroyd, Russel et Yorke (85), qui consiste à vérifier l'action trypanocide *in vitro* du sérum d'un lapin non infecté, injecté à dose moyenne (500 mg/kg), montre aussi la persistance pendant 3-4 jours d'un pouvoir trypanocide qui ne peut être qu'arsenical, puisqu'il s'agit d'animal non trypanosé et qui n'atteint son maximum qu'après quelques heures.

#### **Passage dans le liquide rachidien.**

Sicé, Cousin et Dantec (112) ont recherché l'As dans le liquide rachidien de trypanosés ayant reçu 1 g de produit I.V. et soumis à ponction lombaire 6 à 72 heures

par après. Des traces d'arsenic ont été notées jusqu'à 30 heures. Selon ces auteurs le passage de cet élément serait donc un phénomène temporaire en cours de traitement régulier. Comme nous le verrons plus tard, des traces arsenicales de 1 : 100 millions à 1 : 400 millions peuvent être trypanocides *in vitro* (W. Yorke et coll. 152) s'il s'agit de dérivés trivalents. Il faudrait donc être fixé sur la transformation possible de la substance.

Hawking, Hennely et Quastel (1937) ont constaté que non seulement As est décelable dans le liquide des animaux traités, mais encore que celui-ci devient trypanocide *in vitro*. L'orsanine aurait une activité au moins égale. Le néocryl, par contre (voir plus loin), passerait aussi dans le liquide en égale proportion (As), mais sous une forme beaucoup moins trypanocide.

TOXICITÉ. — Malgré la substitution assez insignifiante et une teneur en arsenic identique, la tryparsamide est bien moins toxique que l'atoxyl. Ci-après quelques chiffres empruntés à Launoy et Engler (68) :

	LAPINS.			SOURIS.		
	Atoxyl.	Trypar-samide.	Orsanine.	Atoxyl.	Trypar-samide.	Orsanine.
D.L. 100 %	200	850	400	15	85	45
D.T. 50 %	50	750	250	7	40	25
D.T. hebdom.	30	400	200	—	—	—

Sans doute, la valeur absolue de certains de ces chiffres est-elle discutable, et Pottier et Van den Branden (97, 98) ont tendance à élever sensiblement la dose tolérée tant chez le lapin que chez la souris, mais c'est la comparaison des divers produits qui est intéressante. Ceci est encore un exemple des modifications de la toxicité arsenicale par variations légères dans la formule.

Chez l'homme, également, la toxicité apparaît comme bien moindre que celle de l'atoxyl. La pharmacopée donne

comme dose maxima 1-3 g. En réalité ces doses sont largement dépassées à la Colonie et les sujets de poids moyen (55 kg) supportent couramment 3 à 4 g I.V., soit 3 ou 4 fois la dose normale d'atoxyl.

On a atteint fréquemment 100 mg/kg, et même Spyrou (116) a cité des observations où il a atteint 230 mg/kg. Cet auteur cite, par exemple, un enfant qui a reçu en 8 semaines 70, 70, 100, 130, 150, 150, 180, 210, 230 mg/kg (avec de l'hyposulfite de soude).

Chez la souris et le rat, la tryparsamide ne s'est pas dépourvue de neurotropisme et l'on peut, aux doses fortes, observer du tremblement, de l'incoordination musculaire, des mouvements cloniques, des tics de la tête, sans parler de diarrhée et de perte de poids. L'histologie montre dans le rein, le myocarde, le système nerveux central, les glandes surrénales, des congestions, hémorragies et des altérations cellulaires. Les reins, gros et pâles, montrent de la congestion glomérulaire et de la dégénérescence des tubuli (ordinairement résolutive). Le foie, le myocarde peuvent montrer de la dégénérescence discrète, la rate de la nécrose en petits foyers (Brown et Pearce 26).

Chez l'homme on note surtout des troubles visuels. L'action pharmacodynamique sur les diverses fonctions semble avoir été assez peu étudiée. Elle est probablement faible aux doses ordinaires.

#### **Thérapeutique des trypanosomiasés expérimentales.**

**ACTION « IN VITRO ».** — Tout comme l'atoxyl, la tryparsamide se montre pratiquement inactive *in vitro* (1 pour 1.600 en 24 heures, 37°) (W. Yorke et coll. 152). Dans ce cas aussi on est porté à admettre une modification du produit dans l'organisme, qui explique l'action trypanocide *in vivo*.

**ACTION « IN VIVO ».** — Il est facile d'obtenir la stérilisation définitive des souris inoculées de divers trypano-

somes. Les chiffres de W. Yorke et coll. (D.L. 100 mg, D.C. 20 mg) nous paraissent s'appliquer à diverses souches de trypanosomes polymorphes des mammifères, et l'I.ch. serait dans ce cas de 4-5. La stérilisation n'est pas très rapide (12 heures).

L'arsénorésistance est très facilement obtenue.

#### **Thérapeutique de la maladie du sommeil.**

**PRÉPARATION.** — La tryparsamide précipite en présence de calcium et il faut donc employer de l'eau distillée stérile ou de l'eau très pure. (Beaucoup d'eaux congolaises sont très pauvres en calcaire, de même l'eau de pluie.) Ces solutions ne seront pas bouillies; il suffit de faire bouillir l'eau à part et de la laisser tiédir. Le titre en est ordinairement 30 ou 40 %, de façon à avoir la dose normale dans la seringue de 10 cc.

Il peut être utile d'attirer l'attention des médecins sur l'erreur qu'on pourrait faire lors de la préparation des solutions de tryparsamide, vu leur titre particulièrement élevé (30 ou 40 %). La méthode la plus exacte est de dissoudre la quantité pesée de tryparsamide dans 80 ou 90 cc d'eau et de compléter jusqu'à 100 cc dans un ballon jaugé, ou à la rigueur une éprouvette graduée (1).

Il est peut-être plus simple pour le médecin de suivre la règle empirique donnée par Chesterman (31) :  $n$  g de tryparsamide plus  $2n$  g d'eau distillée donnent une solution à 40 %.

**ADMINISTRATION.** — On utilise surtout la voie veineuse. Si l'on recourt à la voie musculaire, il faut abaisser la

---

(1) Pour les besoins de la pratique itinérante on a fabriqué des comprimés d'urénile, hexaméthylène tétramine et de tryparsamide, mais VAN DEN BRANDEN, APPELMANS, POTTIER (127, 128, 129) estiment cette combinaison plus toxique chez le lapin.

concentration à 15-20 %. La voie sous-cutanée est médiocre (irritation-abcès) (1).

La dose normale à la première période est 3 à 4 g pour l'adulte, soit 60-70 mg/kg. A la deuxième période cette dose est ramenée à 2 g (30-40 mg/kg). La répétition est hebdomadaire, 10-12 piqûres étant faites à la première période, un nombre variable et parfois très considérable à la deuxième période jusqu'à 100, ordinairement en séries de 20.

Chesterman conseille le traitement suivant (1932) :

Sujets au premier stade : 6 à 8 injections hebdomadaires de doses moyennes, soit 70 mg/kg chez les enfants, 55 chez les jeunes sujets et 45 chez les adultes. Un second traitement n'est pas nécessaire.

Des sujets au deuxième stade, peu avancés, doivent recevoir 6 à 8 injections hebdomadaires de grandes doses (90, 70, 60 mg/kg pour les trois catégories d'âges citées). Dose maxima pour les adultes : 4 g; éviter la gradation des doses.

Les sujets avancés recevraient 2-3 fortes doses à 5 jours d'intervalle et puis un repos de 10 à 15 jours pour juger de l'état de la vision.

Selon Chesterman, il vaut mieux donner un repos que de diminuer la dose.

Ce traitement, évidemment très énergique, semble malheureusement susceptible de donner beaucoup de troubles oculaires. A la première période il a donné à l'auteur 100 % de succès sur 17 sujets observés 7 à 10 ans et cela pratiquement sans troubles oculaires, sauf dans un cas qui avait reçu 15 g en trois semaines et où les troubles furent du reste passagers.

---

(1) Selon JAMOT (62) il n'y aurait eu au Cameroun que 284 abcès sur plus de 135.000 injections et il faut incriminer des fautes d'asepsie.

Par contre, à la deuxième période, le nombre des troubles oculaires augmente singulièrement, soit :

27 malades traités à grosses doses, 10 troubles visuels, dont 3 graves.  
74 malades traités à moyennes doses, 22 troubles visuels, dont 3 graves.  
39 malades traités à petites doses, 12 troubles visuels, dont 6 graves.

En réalité, il nous semble que cette grande fréquence de troubles visuels — éventuellement graves — fera hésiter le médecin devant une pareille thérapeutique. Remarquons cependant que la diminution de la dose ne met pas à l'abri des accidents (cfr. ci-dessus).

#### Rapidité et durée de stérilisation.

Tout comme l'atoxyl, l'action stérilisante est assez lente à s'établir (6-7 heures), mais persiste, semble-t-il, plus longtemps : 17 à 58 jours après une dose unique. Aussi bien la thérapeutique normale comporte-t-elle une série d'injections.

RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES. — A la première période, l'action surpasse quelque peu celle de l'atoxyl : 80 à 100 % de résultats favorables. Les résultats de Chesterman comportent 100 % de succès (observation 10 ans). Ceux de Kellersberger (64) arrivent à un chiffre *global* de 75-90 % (9.000 cas observés 6-7 ans). A la deuxième période les auteurs signalent environ 50 % de succès; même des sujets très avancés, grabataires, etc. ont bénéficié de ce traitement, ce qui n'est pas le cas pour l'atoxyl. Sicé estime que la tryparsamide donne au moins 23 % d'insuccès à la première période, mais le traitement a été fait à doses faibles.

Cette activité particulière du médicament est attribuée à sa grande pénétration dans le système nerveux. La littérature à ce sujet est quelque peu confuse, mais il a été montré récemment que le liquide rachidien devient trypanocide *in vitro* après injection de tryparsamide.

TRAITEMENT « PER OS ». — Chesterman (*loc. cit.*) a guéri un sujet au 2<sup>e</sup> stade traité *per os* par l'acide arsénique de la tryparsamide (89 g en 4 mois  $\frac{1}{2}$ ). D.M. 8 g (270 mg/kg). Il y a eu de la diarrhée et parfois des vomissements. La guérison a été confirmée par une observation de 5 ans. Trois autres sujets qui avaient reçu 70 à 85 g ont périclité.

ARSÉNORÉSISTANCE. — C'est depuis l'emploi massif de ce produit qu'on a signalé de nombreux cas d'arsénorésistance. Nous ne croyons pas, faute de vérifications expérimentales, qu'il faille incriminer spécialement la tryparsamide, mais bien plutôt s'agit-il d'un fait statistique : nombre croissant des sujets traités, et aussi d'une attention plus grande prêtée à ce phénomène.

PHÉNOMÈNES TOXIQUES. — Les dermatites sont rarement notées. On signale, par contre, de-ci de-là, des phénomènes toxiques graves, arrivant parfois en série. Barlovatz (9) a noté une catastrophe de ce genre au Congo belge. Lester (1932) note un fait semblable (24 morts, 35 aveugles). Il se peut qu'il faille incriminer des eaux trop chaudes ou anormales.

Van den Branden et Pottier (126) ont rappelé à ce sujet les règles de prudence qui s'imposent : eau distillée, bouillie, refroidie, absence de substances chimiques antiseptiques dans la seringue. Ils ont tenté de vérifier l'augmentation de toxicité chez les lapins par suite de la négligence volontaire de ces précautions : les faits cités, quoique portant sur assez peu d'animaux, paraissent justifier leur point de vue.

Les troubles oculaires sont surtout importants.

Il est assez difficile d'en fournir une statistique précise et il semble qu'actuellement, à en juger par la confiance des indigènes et la satisfaction des médecins, les accidents ne soient pas très fréquents. Cependant, certaines statisti-

ques, limitées à vrai dire et qui, peut-être, ont été portées à la connaissance parce qu'anormales ou parfois aussi s'appliquant à des traitements spéciaux, donnent jusqu'à 10 à 20 % d'accidents. Chesterman considère que des troubles visuels doivent être escomptés dans au moins 30 % des cas de la deuxième période suffisamment traités.

Il semble que la réversibilité des lésions de la tryparsamide soit plus grande que dans le cas de l'atoxyl. (Voir chapitre spécial.)

**THÉRAPEUTIQUE DES ANIMAUX.** — Smillie (115) le juge utile à la dose de 5-8 g I.V. dans le mal de Caderas des équidés. La répétition de 2 doses à 3 semaines d'intervalle assure une activité normale des animaux pendant 9 mois. (Les contrôles mourant en 3 mois.) Chose curieuse, l'action serait peu favorable en cas de lésions nerveuses.

Van Saceghem (145) trouve le produit fort toxique pour les bovins (66 mg/kg déterminant des accidents) et inactif sur *T. congolense*. Il semble qu'en réalité les animaux aient reçu davantage (doses répétées). Le même auteur a noté que *T. cazalboui* n'est pas non plus influencé. Bruynoghe et Dubois (30) ont constaté qu'à la dose de 5 mg/g le *T. inopinatum* de la grenouille est influencé.

**ETFARSANOL-PROPARSANOL.** — Ces composés ont été préparés en 1928 par Stratman-Thomas et Loewenhardt. Il s'agit en réalité d'acide phényl-arsinique où le chaînon  $\text{NH}_2$  en position para devient hydroxy-éthylamino ( $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ ) ou hydroxypropylamino ( $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ ). La teneur arsenicale est moindre : environ 20 %; mais, malgré une élimination rapide, la toxicité est plus grande que celle de la tryparsamide. Ces produits ont été employés en clinique par Van den Branden (130), qui ne leur a pas reconnu d'avantage sur la tryparsamide. Les accidents oculaires en particulier sont fréquents. (Formules 25-26.)

**NÉOCRYL.** — Dont la formule n° 27 montre qu'ici encore il s'agit d'une modification de la chaîne latérale, ou succinilométhylamide p. arsinate de sodium, est un produit assez actif en expérimentation sur les petits animaux, plus toxique du reste que la tryparsamide <sup>(1)</sup>, et dont l'expérience clinique est assez confuse. On donne chez l'homme 2 à 4 g *pro dosi* hebdomadaire. Acres (1), au Congo, signale des résultats insuffisants, en particulier des rechutes rapides. Murgatroyd (86) l'estime d'action analogue à celle de la tryparsamide. Il y a possibilité de troubles oculaires.

**CARBASONE.** — Ce produit, synthétisé autrefois par Ehrlich, sous le nom d'arsuran, est le carbamino-phénylarsinate de soude. On sait que, peu apprécié en thérapeutique de la trypanosomiase, il a trouvé emploi dans la chimiothérapie de l'amibiase (formule n° 28).

**HECTINE.** — Cette substance est le 4 . phényl-sulfamino-phényl I Acide arsinique (formule n° 29). Ce produit, qui contient 19 % d'arsenic, n'a pas d'action trypanocide (sel de sodium).

**HOECHST 2754 ET CYCLOSAN.** — Ces deux produits n'ont pas été introduits dans la pratique après une expérimentation clinique faite au Congo.

Le Hoechst 2754 est un sel sodique de l'acide 1-méthylbenzimidazol-5 arsinique (formule n° 30). Kolle lui a reconnu expérimentalement une activité supérieure à celle de la tryparsamide (I.ch. 40). Chez l'homme, selon Van den Branden, Clevers et Moreels (131), la dose de 2-3 g I.V. stérilise en 4-5 heures et agit favorablement sur la lymphocytose rachidienne en quelques injections hebdomadaires.

Le produit paraît assez irritant pour le rein.

(1) D.T. souris 40-50 mg; D.curat. 12,5; I.ch. 4; D.T. lapin  $\pm 1$  g/kg.

Quant au *cyclosan*, c'est un dérivé de la benzioxazine (formule n° 31), fortement trypanocide, mais toxique. Chesterman et Todd (32), qui l'ont essayé au Congo belge dans le pian et la trypanosomiase, concluent à son inactivité.

#### **Orsanine sodique ou 270 Fourneau.**

**PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES.** — Le p.-acétylamino O-hydroxyphényl arsinate de soude (formule n° 32) est une poudre cristalline blanche, bien soluble dans l'eau (la solution à 10 % est faiblement acide au tournesol). Le produit contient 19,38 % As (25 % pour la substance anhydre) P.M. 387 (5 molécules d'eau).

**PHARMACODYNAMIE GÉNÉRALE.** — Ce produit, isomère du stovarsol (formule n° 33), ne s'écarte guère des autres acides arsiniques aromatiques. Il est intéressant de noter que le stovarsol (spirocide-goyl) est quasi dépourvu d'activité trypanocide. Cela paraît confirmer la signification de la position para pour le chaînon aminé.

**TOXICITÉ.** — Le tableau de Launoy et Engler (cfr. tryparsamide) montre que celle-ci est intermédiaire entre celle de l'atoxyl et celle de la tryparsamide; chez l'homme il en est de même. On a noté des incidents aigus, vomissements et, de-ci de-là, des troubles oculaires. Il y a eu de rares accidents mortels.

#### **Thérapeutique expérimentale des trypanosomiasés.**

**ACTION « IN VITRO ».** — Rien ne m'est connu à ce sujet. L'isomère stovarsol a été étudié par W. Yorke, qui lui attribue une concentration léthale en 24 heures de 1/1.600 (pour le sel sodique), identique à celle de l'atoxyl et de la tryparsamide.

**ACTION « IN VIVO ».** — L'action sur divers trypanosomes des rats et des souris est extrêmement énergique et, selon

Launoy et Engler (*loc. cit.*), l'index chimiothérapique dépasserait notablement celui de la tryparsamide et de l'atoxyl; ils lui attribuent une activité trypanocide égale à 5 fois celle de l'atoxyl et 3 fois celle de la tryparsamide. Fourneau et coll. lui attribuent l'I.ch. 20.

Van den Branden (132) la juge plus active contre l'infection expérimentale à *T. congolense* que la tryparsamide. Ce fait avait été observé aussi par Launoy. Sur notre souche de *T. congolense*, l'orsanine est sans action.

THÉRAPEUTIQUE HUMAINE. — L'orsanine sodique a été peu utilisée au Congo belge, beaucoup, par contre, en territoire français. On y estime son activité supérieure à celle de la tryparsamide à la première période et approximativement égale à la deuxième période. Les cas très avancés se trouveraient mieux de la tryparsamide (1). L'activité à la deuxième période serait due également au passage d'arsenic dans le liquide rachidien, qui devient trypanocide *in vitro*.

PRÉPARATION. — On utilise uniquement une solution à 10 ou 20 %.

ADMINISTRATION. — Outre la voie veineuse on peut utiliser la voie sous-cutanée et musculaire, vu la bonne tolérance locale.

DOSE. — A la première période on donne 15-20 à 35 mg/kg, avec dose maxima, 2 g. A la deuxième période, dose un peu plus faible. 40 mg/kg injectés d'emblée ont tué à la 1<sup>re</sup> et à la 3<sup>e</sup> injection.

Laigret (1925) (cité d'après 73) a noté aux doses faibles de 1 à 10 mg/kg des stérilisations assez lentes (48 heures), mais pouvant, dans les cas les plus favorables, persister

---

(1) Les auteurs français estiment l'atoxyl supérieur à la tryparsamide à la première période. Il est aisé de voir que cela est dû à un dosage insuffisant de cette dernière substance.

1 mois; mais Van den Branden (1927) (133), avec des doses plus fortes (20 à 30 mg/kg), note, au contraire, une stérilisation très rapide (1 à 2 heures).

Quant à l'action curative, elle est apparue comme favorable à Ledentu et Daude (73) et Ledentu et Vaucel (74).

En première période, une série d'injections totalisant 240 mg/kg a donné des guérisons persistant plus d'un an. Le même dosage à la deuxième période donne encore 30 % de succès.

Par contre, la toxicité est assez notable. Il y a eu 2 décès à la première période (dose trop forte d'emblée 40 mg/kg sur 15 malades) et 4 sur 33 à la deuxième période, en plus une amaurose et une amblyopie.

Sicé (108), sur 106 malades de la première période, a eu :

- 3,7 % de rechutes sanguines,
- 2,8 % d'évolution nerveuse,
- 57,5 % de guérisons,
- 2,8 % de décès de cause inconnue,
- 33 % disparus,

Sur 251 sujets à liquide altéré :

- 3,5 % de rechutes sanguines,
- 13,1 % d'évolution progressive,
- 51,3 % d'amélioration prolongée ou peut-être définitive,
- 14,3 % de décès (11,9 par la maladie),
- 17,5 % disparus.

Il y a eu chez les sujets à la deuxième période, 1,9 % de troubles oculaires, rien à la première période.

La cure totale doit atteindre 300 à 350 mg/kg à la première période en 10 à 12 injections hebdomadaires (début par 15 mg/kg augmentés de 5 mg chaque fois jusqu'à 30-35 mg/kg).

A la deuxième période redoubler de prudence.

Le même auteur, en 1931 (109), résume ses expériences de la façon suivante (chiffres arrondis) :

	Atoxyl.	Trypar- samide.	Orsanine.
<i>Première période.</i>			
Rechutes sanguines . . . . %	16	20	3
Evolution nerveuse. . . . %	25	4	3
<i>Deuxième période.</i>			
Rechutes sanguines . . . . %	—	5	3,5
Evolution progressive. . . . %	—	16	13
Décès . . . . . %	67	9	14

Mais il ajoute que la tryparsamide a été donnée à des doses variant entre 15 et 35 mg/kg.

Le 270 lui apparaît comme un peu plus toxique que la tryparsamide; rien d'étonnant si les deux produits sont donnés à la même dose.

RÉPÉTITION. — Hebdomadaire 10-12 fois à la première période. Nombre variable à la deuxième période, selon l'état du liquide rachidien.

ACIDES TRIAZINE ARSINIQUES. — Friedheim a décrit en 1940 (54) des acides arsiniques qui ont des atomes d'azote intra-nucléaires et des atomes d'azote extra-nucléaires. Ces produits ont été préparés en condensant des dérivés du triazine symétrique avec des dérivés des acides phényl-arsiniques, et le produit qui a paru le plus favorable à l'auteur répond à la formule n° 34 : c'est le 2-4 diamino-6 arsenoanilino-triazine.

Le sel dissodique est une poudre cristalline blanche contenant à l'état anhydre 20 % environ d'arsenic, bien soluble et stable. Expérimentalement (*T. equiperdum*) cette substance s'est montrée plus favorable que la tryparsamide, sans paraître neurotoxique chez la souris (I.ch. 30 contre 5,6 pour la tryparsamide).

Suivent quelques chiffres indiquant la toxicité chez les animaux :

Souris : 2 mg/20 gr I.V. . . . .	20 % de mortalité
20 mg/20 gr <i>per os</i> . . . . .	0 % de mortalité
Lapins : 750 mg/kg I.V. . . . .	0 % de mortalité
Chiens : 200 mg/kg I.V. . . . .	0 % de mortalité (1).

Le produit a été employé en Afrique française chez l'homme à la dose maxima de 3 g. Septante-six cas ont été traités par injection avec succès.

A la première période l'auteur conseille : I.V. ou S.C. 30-50 mg/kg avec 2 g maximum, répétées tous les 3 à 5 jours selon la dose. Dix injections. Pas de gradation des doses.

A la deuxième période : gradation : 10-20-30 mg/kg.

L'action *per os* a été étudiée sur 13 cas et a montré une certaine activité.

**Toxicité.** — Des dermatites résolutives ont été notées. L'action sur l'état général est peu marquée : ni gain ni perte de poids très notable aux doses modérées.

**ACIDES DIARSINIQUES.** — Fourneau et ses coll. ont montré en 1933 (52) que *T. congolense*, peu sensible aux produits arsenicaux usuels pentavalents, obéit, au contraire, à des acides diarsiniques de formule  $\text{NH}_2 - \text{C}_6\text{H}_3 = (\text{AsO}_3\text{H}_2)_2$ , ou a des dérivés de l'urée :  $\text{CO}(\text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4\text{AsO}_3\text{H}_2)_2$ .

---

(1) Il est difficile de concilier les chiffres lapins et souris. Nous préférons admettre que la mortalité à 2 mg/20 g est purement accidentelle.

**PRODUITS ARSENICAUX CYCLIQUES TRIVALENTS.**

Les travaux d'Ehrlich, faits en partant de l'atoxyl, l'ont mené à la synthèse des arsénobenzènes de formule générale  $R-As=As-R$ .

Ces médicaments, après d'assez nombreux essais dans la maladie du sommeil, semblent être abandonnés au profit des arsenicaux pentavalents. On sait assez le rôle important qu'ils ont joué et jouent encore dans la thérapeutique de la syphilis, sans parler de la fièvre récurrente, du sodoku, etc.

L'expérimentation sur les petits animaux est très favorable aux arséno-benzènes et leur index chimiothérapique oscille autour de 5, inférieur, semble-t-il, du reste, à celui de l'orsanine, mais égal ou supérieur à celui de l'atoxyl ou de la tryparsamide. Mais s'il en est ainsi pour les septiciémies à trypanosomes de petits animaux, il en va autrement dans le cas de la méningo-encéphalite humaine et il semble que ce soit là la cause de l'abandon de ces produits; insuffisance d'activité à la deuxième période. Cette insuffisance est attribuée à une faible diffusibilité vers les centres nerveux, due au caractère colloïde des produits (1).

Les médicaments de ce groupe qui ont trouvé le plus large emploi en médecine humaine sont : l'ancien 606, le 914 actuel et les dérivés de celui-ci, qui sont mieux tolérés en I.M.

Nous serons assez bref sur ces produits, dont la description détaillée est faite dans les traités de syphiligraphie.

**TOXICITÉ.** — Les arsénobenzènes se distinguent à la fois de l'arsenic minéral et des produits cycliques pentavalents.

---

(1) Kohn-Abrest, Sicard et Paraff ne trouvent pas d'As dans le système nerveux de sujets morts en cours de traitement (cfr. DE LAET, 35).

L'arsenic minéral, plus toxique, frappe surtout les capillaires (et par là l'intestin), la peau et chroniquement le système nerveux périphérique et central. Les arsenicaux cycliques pentavalents, moins toxiques, affectent volontiers la vision.

Les arsénobenzènes attaquent surtout le foie et, en outre, agissent par choc colloïdal en provoquant des accidents aigus. Il se peut aussi qu'une part importante de leurs phénomènes toxiques ressortisse à la sensibilisation.

Leur toxicité, qui varie largement d'échantillon à échantillon, doit être établie en chaque cas par essais sur l'animal.

PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES. — Les arsénobenzènes sont des poudres jaunâtres non cristallines <sup>(1)</sup>, instables et devant être conservées en ampoules scellées sur le vide. La poudre contient souvent des impuretés restant de la fabrication (jusqu'à 25 %). Elle est ordinairement facilement soluble dans l'eau, mais les solutions de type colloïdal sont remarquablement instables. Ces solutions s'emploient quasi uniquement par voie parentérale et souvent par voie veineuse. Le sang se débarrasse du reste rapidement de la plus grande partie de l'arsenic injecté et, selon Zunz (T.), après 60 minutes ne contient plus que 25 % de la dose.

RELATIONS ENTRE L'ACTIVITÉ ET LA STRUCTURE. — Peu de chose est connu à ce sujet. On a tendance à admettre que l'arsenic trivalent est directement toxique vis-à-vis des trypanosomes, au contraire de l'arsenic pentavalent, qui devrait être réduit avant d'agir.

Ce serait une erreur, cependant, de croire que la liaison arsénoïque, si importante soit-elle, suffit à faire apparaître la propriété trypanocide. C'est ainsi que le sulfoxylsalvarsan (formule n° 35), actif contre la syphilis et la

---

(1) Selon certains auteurs ils contiendraient une fraction cristallisable douée d'activité thérapeutique.

fièvre récurrente, est inactif contre le trypanosome. Même remarque pour l'arsalyte (formule n° 36).

Quant aux modifications des chaînes latérales, il est difficile de les apprécier : des produits comme l'arséno-phénylglycine, le salvarsan et le néosalvarsan ont des activités expérimentales très voisines, bien que les chaînes latérales soient plus ou moins différentes. Les isomères du 606 n'ont pas son activité trypanocide.

Ajoutons qu'on a préparé diverses combinaisons métalliques dans l'idée de réaliser des substances ayant deux chimio-cepteurs, par conséquent une activité plus grande. Bien que l'activité de ces produits soit réelle, en particulier pour le kupfersalvarsan, le mieux connu en matière de maladie du sommeil, la pratique n'a pas justifié l'espoir de la théorie.

**THERAPIA STERILISANS MAGNA.** — C'est avec les arséno-benzènes qu'il a été donné de réaliser pour la première fois chez l'homme ce qu'Ehrlich recherchait comme le « grand œuvre », c'est-à-dire la stérilisation définitive en 1 ou 2 injections.

Van den Branden et Van Hoof citent le cas de :

Mombaya, guéri par 750 mg de 914 (poids 62 kg).  
Observation 5 ans.

Lugeye, guéri par 200 mg de Cu salvarsan (poids 46 kg).  
Observation 5 ans.

Bembo, guéri par 300 mg de Cu salvarsan sodique (poids 57 kg). Observation 5 ans.

Chez les petits animaux de laboratoire un tel résultat est facilement obtenu.

Jetons un rapide coup d'œil sur les substances qui ont surtout été utilisées en médecine humaine.

### Arsénophénylglycine.

L'arsénophénylglycine a été introduite dans la thérapeutique par Ehrlich en 1908 (produit n° 418).

Une assez large expérimentation en a été faite au Congo belge par Broden et Rodhain (1909-1910), qui ont seulement publié leurs résultats en 1920 (17). Dans l'intervalle le produit avait disparu de la thérapeutique, parce que de fabrication difficile, passablement toxique et peu actif à la deuxième période de la maladie humaine.

PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES. — Comme les autres arsénoïques, l'A.P.G. (formule n° 37) est une poudre jaune clair bien soluble, peu stable (conservation en ampoules sous le vide), solution faite extemporanément.

PHARMACODYNAMIE GÉNÉRALE. — L'absorption a été réalisée uniquement par voie parentérale. L'élimination est assez lente et exige 6 à 8 jours. Elle se fait par voies rénale et intestinale.

Breinl et Nierenstein (12) auraient noté chez le chien une élimination rénale rapide sous forme surtout organique, mais leurs résultats ne sont pas nombreux et, dans un cas, certainement erronés. Ces auteurs ont constaté l'existence d'albuminurie et d'acétonurie. Selon Levaditi et Knaff Lenz (77), Schilling et Naumann (106), la rate est surtout chargée d'As, puis les reins et le foie; le système nerveux en est exempt.

ACTION SUR LES MAMMIFÈRES. — Localement, le produit est un peu irritant et les injections sous-cutanées sont assez mal supportées. Par contre, dans le muscle, la tolérance est assez bonne.

ACTION GÉNÉRALE. — Les doses toxiques renseignées sur les petits animaux sont les suivantes : souris (I.V., S.C.) 14 mg/20 g; rat I.V. 170 mg/kg; lapin I.V. 150 mg/kg. Le produit apparaît comme moins toxique que le salvarsan

et la dose thérapeutique chez l'homme oscille autour de 40 à 60 mg au kilo. Les phénomènes d'intoxication sont cependant relativement fréquents : réaction gastrique parfois tardive, irritation rénale, éruption cutanée, ictère, amaigrissement. L'action expérimentale sur la rétine est discutée.

#### **Thérapeutique expérimentale.**

**ACTION « IN VITRO ».** — Selon W. Yorke et collaborateurs (152) elle serait relativement faible, la concentration léthale étant de 1 sur 3 millions (24 heures à 37°). Il y a là une notable différence avec les autres arsenicaux trivalents.

**ACTION « IN VIVO ».** — Ehrlich, puis Roehl et de nombreux auteurs ont obtenu facilement la guérison de l'infection expérimentale par divers trypanosomes.

L'arsénophénylglycine agit sur des souches résistantes aux autres arsenicaux. Selon la terminologie d'Ehrlich, le produit possède une « avidité » particulière due à son acético-cepteur.

#### **Thérapeutique de la maladie humaine.**

**ADMINISTRATION.** — La voie sous-cutanée a donné assez bien d'abcès [Aubert et Heckenroth (4)]. Les voies intramusculaire et veineuse sont bien tolérées (Brodén et Rodhain). Aubert et Heckenroth estimaient qu'il fallait diluer assez bien la solution (100 à 120 cc d'eau distillée I.V.) pour éviter les réactions, mais les auteurs belges n'ont pas observé ce fait. La dose paraît devoir être fixée entre 40 et 50 mg au kilo, donnée un petit nombre de fois, 1 à 4 fois, à intervalles variables. Les petites doses répétées ont passé pour dangereuses à cause de la lente élimination. Cependant, Mouchet et Dubois (*loc. cit.*) n'ont pas observé de phénomènes toxiques dans ces conditions, ni non plus, du reste, d'efficacité spéciale à la deuxième période.

**RAPIDITÉ ET DURÉE DE STÉRILISATION.** — Aux doses suffisantes la stérilisation est toujours obtenue dans les 24 heures et persiste assez longtemps.

**ACTION À LA PREMIÈRE PÉRIODE.** — L'A.P.G. seule, ou associée à d'autres médicaments, a pu produire un certain nombre de *therapia sterilisans magna* [Brodén et Rodhain (*loc. cit.*)]; voir aussi Mouchet et Dubois (*loc. cit.*).

A la deuxième période, par contre, ni l'état clinique ni le liquide rachidien ne sont favorablement influencés. Aubert et Heckenroth ont noté qu'avec 1 ou 2 injections, rarement 3 ou 4 à 45 mg par kilo, 67 % de leurs malades ont eu une stérilisation supérieure à 6 mois, en moyenne 12 mois. Ils insistent sur la valeur prophylactique du médicament. Mouchet et Dubois ont cité des faits favorables analogues.

Malgré tout, même la prophylaxie n'a pas retenu ce médicament, et cela, semble-t-il, à juste titre, vu les phénomènes toxiques cités plus haut. A dire vrai, ceux-ci ont été observés par Brodén et Rodhain chez des sujets manifestement surdosés, 70 à 100 mg au kilo. Dans ces cas les troubles cardiaques paraissent prédominer. Nous avons signalé plus haut les symptômes toxiques plus bénins observés aux doses modérées.

**ARSÉNORÉSISTANCE.** — Rien ne nous est connu à ce sujet chez l'homme et nous ignorons en particulier si les phénomènes observés chez les animaux sont vrais aussi chez l'homme.

#### **Thérapeutique des trypanosomiasés animales.**

L'arsénophénylglycine est le seul arsenical actif contre *T. lewisi* du rat; contre *T. congolense* et *vivax* du bétail il s'est montré peu actif. (Brodén et Rodhain.)

PRÉPARATION VOISINE. DÉRIVÉS OXY-ACÉTYLÉS OU SULFO-ACÉTYLÉS (formule n° 38). — Le premier a été expérimenté par Broden et Rodhain (*loc. cit.*) chez l'homme, mais reconnu plus toxique en particulier pour le rein : 2 néphrites avec un cas mortel après 30 mg au kilo I.V. (10 ‰ d'albumine dans l'urine; mort par hémorragie cérébrale). L'irritation locale est aussi plus vive après injection intra-musculaire.

L'efficacité thérapeutique n'est nullement supérieure à celle du corps précédent.

#### Arsphénamine 606. — Salvarsan (N.D.).

Le produit 606 d'Ehrlich a connu une vogue justifiée par son activité extraordinaire en matière de syphilis, pian et même maladie du sommeil. Seule la commodité de l'administration lui a fait préférer le néosalvarsan et d'autres dérivés modernes.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES. — Le dichlorhydrate de dioxydiaminoarsénobenzène (formule n° 39) est une poudre jaunâtre, soluble dans l'eau (surtout en saupoudrant la surface), donnant une solution acide. La stabilité de la solution, bien qu'un peu plus grande que celle du 914, exige un emploi rapide ou le maintien sous gaz inerte. La poudre doit être conservée également en ampoules scellées sous vide et est alors stable.

P.M. non fixé. Teneur As 31-32 %.

#### Pharmacodynamie générale.

RÉSORPTION. — L'absorption digestive, buccale, intestinale ou rectale est possible, mais peu employée; l'efficacité thérapeutique n'est pas nulle par cette voie.

Au niveau d'ulcération la résorption serait nulle (par précipitation du produit).

L'introduction I.V. est en fait la seule usitée, les injections I.M. étant irritantes.

RÉPARTITION. — Le rein, le foie, l'intestin grêle, le gros intestin, la peau, la rate, la moelle osseuse, la paroi gastrique, l'œil, le myocarde, le cerveau, les muscles striés se chargent d'arsenic en ordre décroissant, et dans le cas du système nerveux il s'agit de traces. (Richters. 1930.)

Selon Sollmann, la rate, le foie, le poumon contiennent assez bien d'arsenic qui, dans le foie, est du reste en voie d'élimination; le système nerveux, le liquide rachidien ne contiennent que des traces. Par réduction argentique le salvarsan a été localisé histochimiquement dans les cellules réticulo-endothéliales, dans les cellules des tubuli rénaux et en emboli dans les capillaires. Kohn-Abrest, Sicard et Paraff (cfr. 35) ne trouvent que des traces d'As dans les organes de sujets morts peu après avoir reçu une injection; en particulier le cerveau n'en montre pas, le foie, le rein, l'intestin un peu. Un des sujets étant mort 45 minutes après injection, ce résultat paraît douteux.

En effet, nous savons qu'expérimentalement il persiste des fractions non négligeables, puisque Voetglin et collaborateurs ont trouvé chez les rats 5 % de l'arsenic injecté après 5 jours et 1,6 après 21 jours (cela dans les cendres des animaux). Il est connu qu'au cours des traitements et intoxications par les arsénos les phanères se chargent d'As. [Slosse (114).]

Selon Dhaenens (*loc. cit.*), la rate, le poumon, la paroi et le contenu gastrique, le foie contiennent de l'arsenic.

PASSAGE DANS LE SANG. — Ce liquide est rapidement débarrassé de la plus grande partie injectée : selon Dhaenens (lapin-néosalvarsan), 20 minutes après injection I.V. il n'existe plus que des traces. Dubois et Losner (*loc. cit.*) trouvent  $1/3-1/4$  de la dose As après 10 minutes,  $1/15-1/20$  après 45 minutes,  $1/100$  après 24 heures (lapin-néosalvarsan I.V. dose moyenne).

Schreus et Holländer injectent 450 mg arsphénamine à des hommes, soit environ 90 mg par litre de sang; ils retrouvent :

après 15 minutes. . .	25-33 mg par litre
30 minutes. . .	20 mg par litre
1 heure . . .	13 mg par litre
3 heures . . .	10 mg par litre.

Selon Sollmann, 75 % de la concentration sanguine disparaissent en quelques minutes (chien); chez le lapin il persisterait 1/20 après 5 minutes et 1/35 après 1 heure; chiffres inférieurs à ceux de Dubois et Losner (chez le lapin).

Il persiste cependant des traces d'As suffisantes pour expliquer l'action chimiothérapique. W. Yorke et ses collaborateurs ont montré que le sérum de lapin *normal*, traité au 914, reste trypanocide 8 jours à des titres, du reste, décroissant rapidement (85).

ÉLIMINATION. — Elle se fait surtout par la bile. L'élimination fécale peut atteindre plusieurs fois l'élimination urinaire (ceci est surtout vrai du 606, moins du 914). On a observé dans la bile des concentrations atteignant 40 fois celle du sang et 30 fois celle de l'urine. Selon Lockeman (1916), l'homme élimine par l'urine dans les premières 24 heures :

0,9 à 2,5 % du 606.
2,2 % du 914
0,1 à 7,5 % de l'arsénophénylglycine
32 à 39 % de l'arsacétine
88 % de l'atoxyl.

On note la grande différence entre les produits arséniques pentavalents et les arsénos.

**Action sur les mammifères.**

a) **LOCALE.** — L'injection S.C. ou I.M. est irritante; une solution bien faite et suffisamment diluée n'irrite pas la paroi veineuse.

b) **GÉNÉRALE.** — La dose tolérée par la souris est 4 mg/20 g (200 mg/kg); par le lapin, 100 mg/kg.

Chez l'homme on a donné jusqu'à 20 mg au kilo, chez des Noirs qui paraissent peu sensibles à ce produit.

**INTOXICATION AIGÜE.** — Elle est liée aux propriétés colloïdes des solutions et il faut citer surtout le syndrome angio-nerveux, nommé par les auteurs français crise nitritoïde, par comparaison avec l'action du nitrite d'amyle (rougeur face, gonflement muqueuses). Des phénomènes de choc non influencés par l'adrénaline ou l'éphédrine (au contraire de la crise nitritoïde) se voient aussi et sont graves. Des réactions gastro-intestinales sont assez fréquentes.

Parmi les symptômes toxiques aigus il faut encore citer les érythèmes tels que tant de produits chimiques en donnent, l'érythème du 9<sup>e</sup> jour, généralisé et tantôt morbilliforme, tantôt scarlatiniforme, et s'accompagnant de fièvre et malaises divers. On sait que Milian voit dans cet érythème un phénomène de « biotropisme », c'est-à-dire de reviviscence de virus divers (rougeole, scarlatine, etc.). D'autres auteurs ont tendance à considérer tous ces phénomènes, y compris la crise nitritoïde, comme traduisant l'allergisation du sujet. Il faut cependant songer aux flocculats causés par le 606 dans le sang.

Quant aux phénomènes chroniques, ce sont surtout l'ictère; je l'ai vu frapper 10 % des sujets (Européens) dans une série donnée (contagion ?) (1); la dermatite

---

(1) La théorie de la contagion par le virus (?) de l'hépatite épidémique (ictère catarrhal) est défendue par FINDLAY (T., p. 255). Cet

exfoliative (érythrodermie), assez fréquente au Congo (1), et des altérations sanguines.

Celles-ci comprennent des purpura thrombopéniques, des anémies aplastiques aiguës (avec lésion infectieuse du pharynx) ou chroniques avec des hémorragies et enfin l'agranulocytose.

La fréquence des accidents est assez grande (2).

Selon Cole et collaborateurs (1931), il y aurait aux U.S.A. des phénomènes toxiques 1 fois sur 123 injections ou 1 fois sur 6 patients. Le tableau suivant indique les accidents les plus fréquents :

Réaction gastro-intestinale . . . . .	1/ 700 injections
Éruption cutanée bénigne . . . . .	1/1000 injections
Prurit. . . . .	1/1500 injections
Crise nitritoïde . . . . .	1/1900 injections
Dermatite exfoliatrice . . . . .	1/3000 injections
Ictère . . . . .	1/3500 injections
Mort . . . . .	1/6500 injections.

Les morts sont dues soit à l'encéphalite hémorragique (1/13.000), soit aux dermatites graves (1/15.000), soit à des ictères graves (1/78.000). Le chiffre des ictères paraît très bas dans cette série.

La toxicité croît avec l'âge des patients, sauf pour l'encéphalite et la dermatite, plus fréquentes chez les jeunes sujets.

Selon Cook et Wingo (1936), se basant sur l'important matériel de la marine des U.S.A., il y aurait une réaction par 1.000 injections et 1 mort par 37.000 injections de 606 et 26.000 de 914.

---

l'auteur cite une observation de Richards où il y aurait eu 30 % d'ictère paraissant dus à la contagion. Roholm et Krarup (1940) émettent la même opinion en se basant sur l'identité des lésions (biopsie hépatique). L'arsenic sensibiliserait le foie.

(1) Elle serait assez fréquente aussi aux Indes. L'alimentation végétarienne favoriserait ce syndrome.

(2) Le déhydrocholate de sodium aurait un rôle prophylactique ou curatif contre l'intoxication.

Les accidents seraient plus nombreux après usage de produits conservés longtemps. [Stephenson et Harrison (1938).] Van den Branden, qui a étudié ce point (135) expérimentalement, a montré les possibilités d'altération par envoi et conservation aux colonies où la température peut atteindre 35-40°.

**ACTION SUR LES DIVERSES FONCTIONS.** — On admet à petites doses une action stimulante sur l'érythro- et la leucopoïèse, mais cela est assez discuté (914). L'injection produit de la leucopénie suivie de leucocytose après plusieurs heures.

L'action sur la circulation et la respiration est peu notable aux doses thérapeutiques et avec des solutions fraîches. Sur le sang, le 606, surtout acide, est flocculant et le choc avec baisse de pression serait attribué à de petites embolies pulmonaires. Le sang est rendu incoagulable *in vitro* et *in vivo*.

L'action sur le métabolisme général paraît d'ordre arsenical général.

#### **Thérapeutique des trypanosomiasés expérimentales.**

**ACTION « IN VITRO ».** — Elle était évidente pour les expérimentateurs anciens opérant en eau physiologique plus sang. W. Yorke et collaborateurs (152) ont noté une action *in vitro* (914) jusqu'à 1/51 millions (à 37°).

**ACTION « IN VIVO ».** — Elle est très favorable et l'I.ch. s'établit avec divers trypanosomes vers 5-10.

Voici, par exemple, des documents personnels [Dubois et Noel (41)] concernant le 914 et des trypanosomes du type *brucei* (souris, observation 1 mois).

0,125 mg/20 g . . .	non guéris (6 animaux)
0,2 mg/20 g . . .	non guéris (6 animaux)
0,25 mg/20 g . . .	2 guéris, 16 non guéris
0,5 mg/20 g . . .	9 guéris, 9 non guéris.

**ARSÉNORÉSISTANCE.** — Elle est assez facile à obtenir expérimentalement.

#### **Thérapeutique humaine.**

**PRÉPARATION.** — L'ancien 606 était dissous à une concentration d'environ 0,5 % dans l'eau physiologique; la solution était additionnée de soude caustique N/10 jusqu'à précipitation, puis redissolution <sup>(1)</sup>.

**ADMINISTRATION.** — Seule la voie veineuse s'est révélée pratique. Les injections étaient peu nombreuses, faites soit à 24-48 heures d'intervalle, soit même à grand intervalle. La dose atteignait — sans gradation — 20 mg au kilo et parfois plus.

**RÉSULTATS.** — Nous croyons qu'aucune expérimentation n'a été aussi bien faite chez l'homme que celle de Broden, Rodhain et Corin (24), et nous estimons que l'opinion de ces auteurs reste vraie (il s'agit de 606).

Les conclusions obtenues sont les suivantes : le salvarsan, soit par voie endoveineuse ou musculaire, exerce sur *T. gambiense* chez l'homme une action rapide et énergique : à dose inférieure à 10 mg au kilo, la stérilisation périphérique a été obtenue entre 15 minutes et 1 heure. D'autre part, la stérilisation s'est maintenue dans trois cas sur huit au delà de 3 mois (rechute non constatée à cette date).

L'action clinique est favorable : augmentation de poids, etc. Les ganglions, cependant, disparaissent souvent moins bien qu'avec les arsenicaux pentavalents.

---

(1) La soude enlève d'abord les atomes de chlore fixés sur  $\text{NH}_2$  et l'on a la base insoluble (formule n° 40), puis se fixe sur le radical phénol (hydroxyle) et l'on a des sels mono- ou disodiques solubles (formule n° 41). Le pH des solutions M/20 du dichlorhydrate est 2, celui du sel disodique 11,8. Entre pH 3 et 10 la base est pratiquement insoluble. Le produit ne reste en solution dans le sang que grâce aux colloïdes sanguins.

La tolérance des doses a été très satisfaisante et le Noir est à ce point de vue moins sensible que l'Européen.

Broden et collaborateurs citent une femme de 39 kilos recevant 1 g en I.M. (> que 25 mm par kilo), deux autres malades recevant en I.V. et I.M. en 48 heures, 30 mm par kilo.

En général, les malades ont reçu 20 mm par kilo et souvent plus, ordinairement en 2 injections.

Quand de la trypaflavine était injectée aussi, elle l'était un jour ou deux avant l'arsenical (< 10 mm par kilo).

Quand du tryparosane était donné le schéma était le suivant :

- 1<sup>er</sup> jour : trypaflavine
- 2<sup>e</sup> jour : - - - - -
- 3<sup>e</sup> à 5<sup>e</sup> jour : chaque jour 8 à 9 gr de tryparosane
- 6<sup>e</sup> et 7<sup>e</sup> jour : chaque jour une injection de 606.

Ce traitement, qu'il soit simple ou combiné, ne peut guérir les trypanosés dont les centres nerveux ont subi des altérations très nettes. Il ne guérit pas non plus tous les cas de trypanose humaine à la première période; mais, cependant, le salvarsan seul a donné 59 % de guérisons apparentes sur 22 malades, la combinaison de trypaflavine-salvarsan 60 % et la combinaison trypaflavine-tryparosane-salvarsan ont donné 92 % de guérisons sur 13 malades.

Ces résultats ayant pu être obtenus en un petit nombre de jours, on peut certainement parler de *therapia sterilisans magna*.

Mouchet et Dubois (*loc. cit.*) ont étendu en 1911 aux traitements en brousse les enseignements des recherches de Broden, Rodhain et Corin. Le salvarsan ou l'arsénophénylglycine leur donnent une stérilisation moyenne d'au moins 3 mois et, s'agissant de sujets à la première période, parfois la guérison définitive.

De même, chez ces sujets, 2-3 injections répétées à plusieurs mois d'intervalle leur ont donné des guérisons définitives.

Ces auteurs voyaient dans des traitements de ce genre les meilleurs moyens prophylactiques applicables à cette époque. Aubert et Heckenroth (5) avaient du reste attiré l'attention sur la longue durée de la stérilisation par l'arséno-phénylglycine (2-3 g dans la veine) et sur la valeur prophylactique de cette thérapeutique.

Van den Branden (136) observe chez :

4 sujets recevant 10 mg/kg « 606 », 2, 7, 7, et 8 mois de stérilisation au minimum.

4 sujets recevant 13 mg/kg « 914 », 4, 8, 12, 12 mois de stérilisation au minimum.

4 sujets recevant 4 mg/kg salvarsan-cuprique, 19, 23, 23, 24 mois de stérilisation au minimum.

4 sujets recevant 5,3 mg/kg salvarsan-sodique, 8, 8, 12, 12 mois de stérilisation au minimum.

Il semble que le développement du service médical et spécialement de l'assistance médicale indigène, aussi l'impossibilité d'agir sur les trypanosés à la deuxième période aient limité l'emploi de cette thérapeutique.

**NEOARSPHÉNAMINE. — NEOSALVARSAN, — ARSEBENYL** (N.D.) 914.

**Propriétés physico-chimiques.**

Le dioxydiaminoarsénobenzène-méthylène sulfoxylate de sodium (formule n° 42) ne se distingue du 606 que par l'addition d'un groupement méthylène sulfoxylé sur un des chaînons NH<sub>2</sub>; de là plus de solubilité.

Poudre jaune, mobile, à odeur éthéro-alliacée, bien soluble (solution neutre ou faiblement alcaline).

P.M. non fixé. Teneur As 21 %.

Produit et solution sont instables. La poudre est conservée sous le vide et les solutions doivent être utilisées extemporanément <sup>(1)</sup>.

#### **Pharmacologie et thérapeutique expérimentale.**

Ce point a été traité avec le 606. Citons seulement la toxicité : souris I.V.tox. 10 mg, toléré 7,5 mg selon Kolle; 5 mg selon W. Yorke et collaborateurs (I.P.); lapin toléré 200 mg/kg selon Kolle.

APPLICATION THÉRAPEUTIQUE. — L'action thérapeutique du 914 est assez peu différente de celle du 606, si l'on tient compte d'une moindre teneur en As justifiant des doses plus fortes.

Van den Branden et Dubois (137) ont traité 107 trypanosés. Les doses ont souvent dépassé 20 mg/kg d'emblée et ont été répétées 2-3 fois. La stérilisation est plus lente qu'avec le 606, mais l'action comparable un peu plus faible : stérilisation assez durable, possibilité de guérison apparente en 2-3 injections chez les sujets au premier stade. Voir aussi Heckenroth et Blanchard (59).

**Sulfarsphénamine (Ph.B.IV). — Sulfarsebenyl (N.I.).**

**Sulfarsénol (N.D.). — Myosalvarsan (N.D.).**

Ces combinaisons ne sont pas, semble-t-il, strictement identiques. La substitution par un acide méthylène bisulfite,  $\text{ClH}_{2-6}\text{SO}_3\text{Na}$  (plus oxygéné que l'acide du 914), pouvant se faire sur 1 ou 2 chaînons  $\text{NH}_2$  (formule n° 144) et les produits comprenant plus ou moins de chacun des deux types. Le produit contient environ 20 % d'As et donne une solution légèrement acide.

La poudre et les solutions sont notablement plus stables

---

(1) Pour le contrôle biologique, voir VAN DEN BRANDEN (134, b). La Ph.B.IV indique un essai biologique de toxicité : 50 mg As/kg souris ou rat = dose limite (8 souris sur 12).

à l'air que celle de 914 : les solutions après plusieurs heures à l'air n'ont pas d'augmentation appréciable de leur toxicité.

Lehnhoff-Wyld, Levy-Bing, Bernard, etc. l'introduisirent dans la thérapeutique vers 1919 en insistant sur sa bonne tolérance en I.M. et à la rigueur en S.C.

Expérimentalement il s'est montré moins trypanocide que le 606 ou le 914 et ne s'est guère introduit dans la pratique de la maladie du sommeil <sup>(1)</sup>. Cependant, Van den Branden et Van Hoof considèrent le sulfarsénol comme identique d'action au 914; la stérilisation serait un peu plus lente (142).

#### Dérivés métalliques du salvarsan.

SALVARSAN CUPRIQUE. — Ce produit d'addition du chlorure de cuivre et du salvarsan-base s'est montré un trypanocide énergique. Malheureusement il est aussi plus toxique : D.T. lapin 33 mg/kg et souris 1,25 mg/20 g.

Chez l'homme il a été essayé entre 100 et 300 mg *pro dosi* (I.V.). Ces doses stérilisent en 5 minutes et donnent une stérilisation prolongée (Van den Branden). Mais un malade est mort après 5 mg/kg avec de l'atrophie jaune du foie (sur 35 sujets traités). Les doses ont été répétées peu de fois et peuvent donner à la première période des guérisons définitives. Le salvarsan cuprique-sodique a une action analogue. [Cfr. Van den Branden (138 à 141).]

Le salvarsan cuprique est inactif contre *T. cazalboui* et *congolense*. [Rodhain et Van den Branden (103).]

SALVARSAN ARGENTIQUE. — Le silbersalvarsan s'est montré peu efficace chez des trypanosés à liquide rachidien très légèrement altéré. [Van den Branden et Van Hoof (142).]

---

(1) Il semble en être de même pour le solu-salvarsan, solution stable injectable dans le muscle (formule n° 43), du reste moins trypanocide que le 914.

### Arsénoïques hétérocycliques.

Binz et ses collaborateurs ont associé l'arsenic à des dérivés de la pyridine ou de la quinoléine.

L'introduction de  $\text{NH}_2$  dans les acides phénylarsiniques est manifestement favorable. On pouvait donc espérer que l'utilisation de radicaux hétérocycliques avec un atome de N nucléaire se montrerait également utile. En réalité ces auteurs ont fabriqué un grand nombre de dérivés arsenicaux de ce type, les uns étant des acides arsiniques, les autres des arsénoïques.

Nous ne dirons rien des acides arsiniques, qui, à notre connaissance, n'ont pas été utilisés chez l'homme.

Nous avons signalé plus haut les acides arsiniques hétérocycliques plus récents de Friedheim.

Par contre, deux de ces combinaisons des plus actives, le BR 34 et le BR 68, qui sont des arsénos (voir formule n° 45), ont été utilisées en médecine humaine.

Leurs propriétés expérimentales sont résumées ci-après (souris-nagana) :

BR 34 (sel sodique) :

D.T. S.C. 20 mg, souris 5 mg; D.curat. 1 mg, I.ch. 5.

BR 68 (sel monosodique) :

D.T. S.C. 20 mg, souris 3 mg; D.curat. 0,15 mg, I.ch. 20.

En essai chez l'homme, Corson les a trouvés peu actifs dans les cas à liquide altéré, ce qui est vraisemblablement en relation avec leur structure arsénoïque et une faible diffusibilité (BR 68). Contre *T. rhodesiense* ils se sont montrés sans valeur.

### Arsinoxyde-Mapharsen.

Il s'agit de produits où As est trivalent mais combiné à l'oxygène :  $\text{R}-\text{As}=\text{O}$  (formule n° 46). Ehrlich et Hata (T.) avaient examiné en 1910 les propriétés du m-amino-p-hydroxiphénylarsinoxyde et avaient reconnu son activité thérapeutique et son action *in vitro* sur les

trypanosomes. Sa toxicité le fit écarter. En 1934, Tatum et Cooper étudient à nouveau son action dans la syphilis et la trypanosomiase expérimentales. Il a été ensuite introduit en thérapeutique syphiligraphique sous forme d'un hémialcoolate du m-amino-p-hydroxyphénylarsinoxyde.

**PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES.** — Le mapharsen est une poudre blanche, amorphe, soluble (pH vers 4). Les solutions s'oxydent à l'air en acides phénylarsiniques. Teneur As, III, 29 %.

**PHARMACODYNAMIE.** — L'introduction est toujours par la veine. L'élimination se fait par le rein et davantage par le tube digestif (1 : 1.65). En onze jours, 85 à 96 % d'As sont éliminés.

**TOXICITÉ.** — Les arsinoxydes sont plus toxiques que les arsénos. Chez la souris, la dose tolérée pour 20 g est 0,4 mg <sup>(1)</sup>, contre 4,5 mg 914. La limite de la tolérance du mapharsen chez le rat est 18-20 mg au kilo I.V.; 14-16 chez le lapin I.V., contre 150-200 mg pour le 914.

La toxicité chez l'homme a été surtout marquée par des érythèmes, des nausées, plus rarement de la jaunisse et des troubles rénaux. Les sujets intolérants aux arsphénamines ont pu supporter cette substance.

#### **Thérapeutique expérimentale.**

« **IN VITRO** ». — W. Yorke et collaborateurs (152) ont noté que la concentration léthale (24 heures à 37°) est de 1/409 millions pour le p-hydroxyphénylarsinoxyde, tandis que l'arsinate correspondant n'est actif qu'à 1/6.400.

Nous croyons que c'est là le chiffre extrême d'activité

---

(1) Du p-acétylamino-phénylarsinoxyde correspondant à l'arsacétine tolérée à la dose de 25 mg. Le p-hydroxyphénylarsinoxyde a comme dose léthale 0,2 mg/20 gr souris, contre 12,5 mg pour le sel de sodium de l'acide correspondant.

*in vitro* observé avec des arsenicaux et même avec toute substance trypanocide.

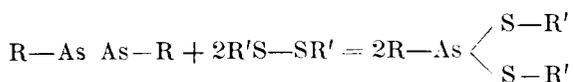
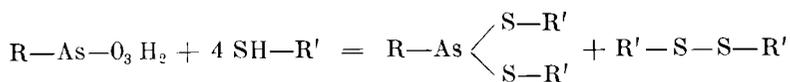
« *IN VIVO* ». — L'index chimiothérapique — assez diversement apprécié — est en général favorable dans la trypanosomiase des petits rongeurs. Il est de 4 pour le p-acétylaminophénylarsinoxyde (produit de réduction de l'arsacétine). Il serait de 9 pour le mapharsen, donc supérieur ou égal à celui du 914.

THÉRAPEUTIQUE HUMAINE. — L'usage — relativement récent — dans la syphilis ne paraît pas sans intérêt. La dose est de 40 mg chez la femme, 60 mg (*pro dosi*) chez l'homme, avec au début  $\frac{3}{4}$  de la dose.

L'emploi dans la maladie du sommeil ne nous est pas connu.

#### Arylthioarsénites.

As III est ici lié par l'intermédiaire du soufre à des radicaux organiques. Après les travaux anciens de Friedberger (55), ces produits ont été obtenus par Cohen, King et Strangeways (1931-1932), par condensation d'arylarsinoxyde avec 2 molécules de substance contenant un groupement SH et un groupement carboxyle. Les arsenicaux cycliques réagissent dans ces conditions de la façon suivante :



### Thérapeutique des trypanosomiasis expérimentales.

On sait, depuis Friedberger (55), que le composé obtenu par l'action de l'acide thioglycolique (formule n° 47) sur l'atoxyl a une notable action *in vitro* sur les trypanosomes. W. Yorke et collaborateurs ont reconnu la même action au dérivé analogue de l'atoxyl, de l'arsacétine et de la tryparsamide (formules n° 48), soit une activité *in vitro* 1/102 millions. Le stovarsol réduit de même est actif à 1/6.400.000. La toxicité de tous ces produits est notablement plus forte que celle des produits pentavalents correspondants (30-100 fois).

Cohen et collaborateurs ont utilisé comme radicaux cycliques la benzamine p-arsénoxyde et le p-acétamino-phénylarsinoxyde (produit de réduction de l'arsacétine). Comme produits soufrés ils prennent l'acide thioacétique, la cystéine, le glutathion, etc. On obtient ainsi des produits des deux types indiqués par les formules n°s 49-50.

L'index du p-acétylamino-phénylarsinoxyde (souris-dourine) est le suivant : tol. 0,4, cur. 0,1 mg/20 g, soit l.ch. 4. Cet index monte à 6-10 avec divers composés soufrés (en fait par diminution de la toxicité pour la souris).

Launoy (69) a étudié divers composés de ce genre. Avec le p-oxy-m-aminophényldithioglycolamide-arsine :  $p.OH-m.NH_2-C_6H_3-As < (S-CH_2-Co-NH_2)_2$ , la dose limite chez la souris est 0,9 mg I.V. et la dose curative nagana 0,1 mg l.ch. 9. Le remplacement du radical aromatique par un radical rectiligne se montre défavorable : l'hydroxyéthyl-dithioglycolamide-arsine  $OH-CH_2-CH_2-As < (S-CH_2-CO-NH_2)_2$  à la même dose limite, mais une dose curative de 0,4 mg donc un l.ch. 2,2.

Ces produits n'ont pas d'action suffisante sur *T. congolense*.

### Thérapeutique de la maladie humaine.

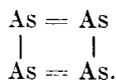
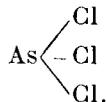
Deux de ces composés, le K 324 : di.  $\beta$ -amino  $\beta$ -carboxyéthylbenzamide p.thioarsinite, et le K 352 : di. glutathionyl-4-acétamino-2-hydroxyphénylthioarsinite, ont été essayés chez l'homme, mais se sont montrés peu actifs et fort toxiques, ne confirmant pas les résultats favorables obtenus par Strangeways chez l'animal (117). C'est là, malheureusement, un cas relativement fréquent en chimiothérapie. Strangeways avait noté un index favorable pour les infections à *rhodesiense*, *equiperdun*, *gambiense* et une action nulle sur *T. congolense*. Cette action exige seulement 2-3 % de la quantité d'As de la tryparsamide. Murgatroyd a trouvé le produit toxique dès 2,5 mg/kg (troubles gastro-intestinaux) et dangereux au delà (albuminurie-jaunisse). Le K 352 a donné une mort à 2,5 mg/kg. L'activité thérapeutique est faible.

### Halarsol.

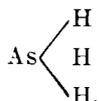
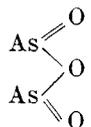
Cet arsenical trivalent est une chlorarsine aromatique. C'est le 3-amino-4-oxyphényl-1-dichlorarsine (utilisé sous forme de chlorhydrate (formule n° 51).

Si nous citons ce produit, c'est en raison de ce qu'il représente les arsines aromatiques et que son activité thérapeutique est apparue comme très notable dans le pian [Chesterman et Todd (1927)] et a été utilisé aussi en syphiligraphie, mais l'emploi dans la maladie du sommeil n'est inconnu.

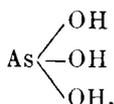
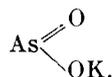
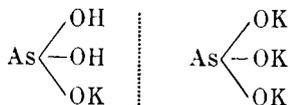
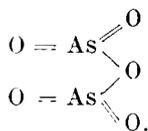
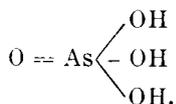
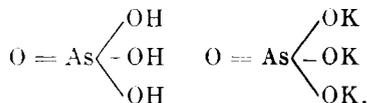
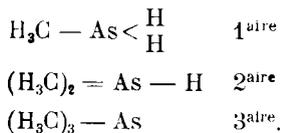
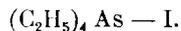
W. Yorke et collaborateurs (152) indiquent comme dose létale souris 1 mg/20 g et dose curative (*T. rhodesiense*) 0,1 mg I.ch. 10 (supérieur à celui du 914 = 5). *In vitro*, le produit est trypanocide jusqu'à 1/102 millions et a donc l'activité de divers arsenicaux trivalents.

**1. Arsénic (vapeur).****2. Trichlorure d'arsenic.****3. Hydrogène arsénié.**

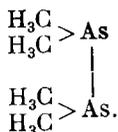
Arsénamine.

**4. Anhydride arsénieux.****5. Acide orthoarsénieux,**

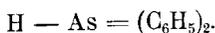
(non isolé).

**6. Métarsénite.****7. Orthoarsénite.**solution H<sub>2</sub>O | solution alcaline**8. Anhydride arsénique.****9. Acide orthoarsénique.****10. Arséniates.****11. Arsines oliphatiques.****12. Tétréthylarsonium,**  
(iodure de).

**13. Tétraméthyl diarsine.**  
(cacodyle).



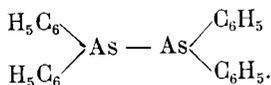
**15. a) Diphénylarsine.**



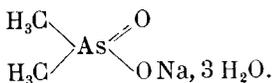
**b) Dichlorphénylarsine.**



**17. Phénylcacodyle.**  
Tétraphényldiarsine.



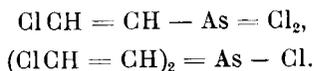
**19. Cacodylate de soude,**  
diméthylarsinate de sodium.



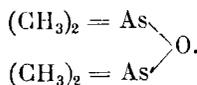
**14. Dichlorméthylarsine.**



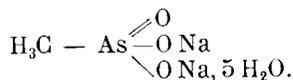
**14'. Chlorvinyl arsines.**



**16. Oxyde de cacodyle.**



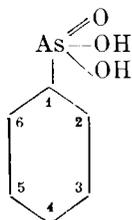
**18. Méthylarsinate de sodium,**  
(arrhénal).



**20. Acide p-aminobenzène**  
**sulfonique.**

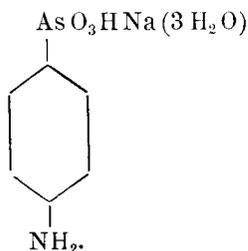


**21. Acide phénylarsinique.**

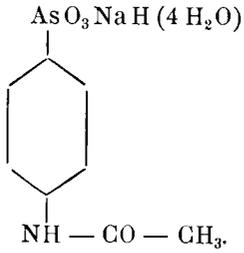


ou  $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{AsO}_3\text{H}_2.$

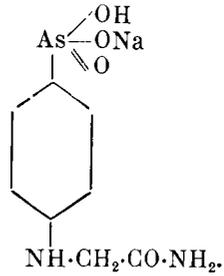
**22. Atoxyl.**



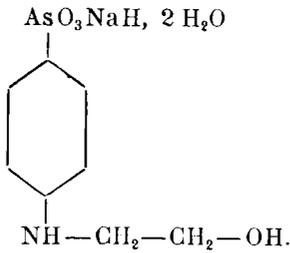
**23. Arsacétine p-acétyl aminophénylarsinate Na.**



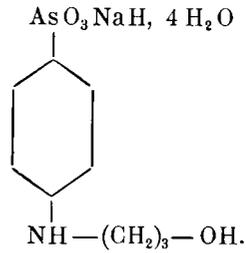
**24. Tryparsamide.**



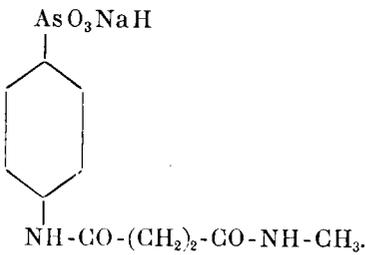
**25. Étharsanol.**



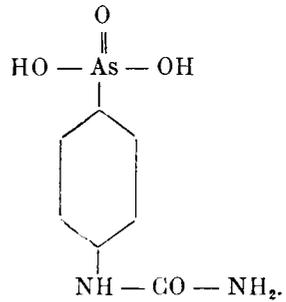
**26. Proparsanol.**



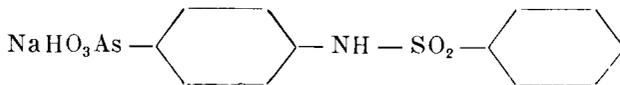
**27. Néocryl**



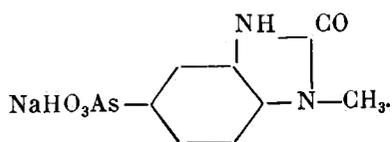
**28. Carbarsonne.**



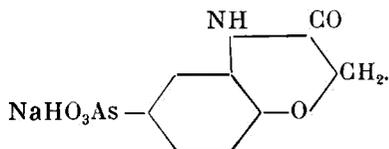
**29. Hectine.**



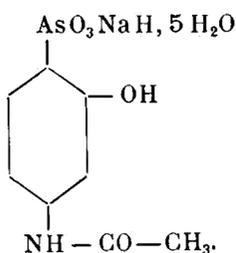
30. Hoechst 2754.



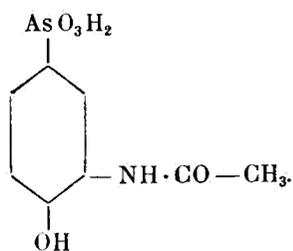
31. Cyclosan



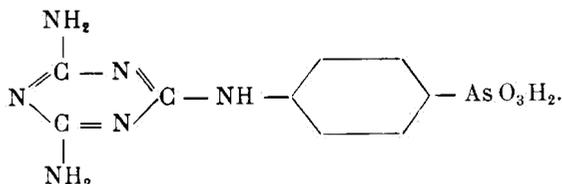
32. Orsanine sodique.



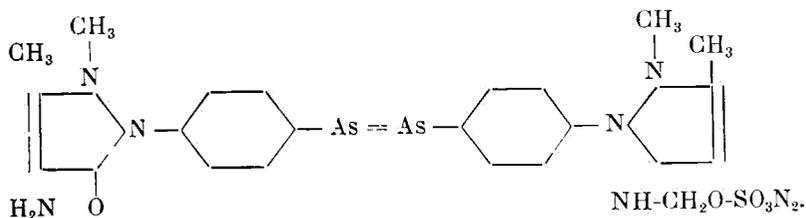
33. Stovarsol.



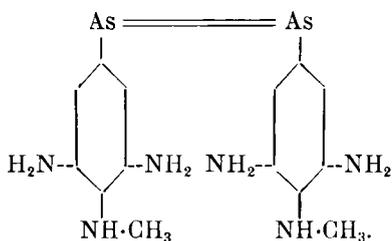
34. Acide triazine-arsinique n° 4289 (Friedheim).



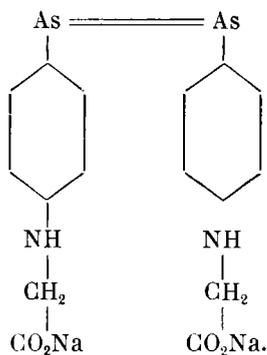
35. Sulfoxylsalvarsan.



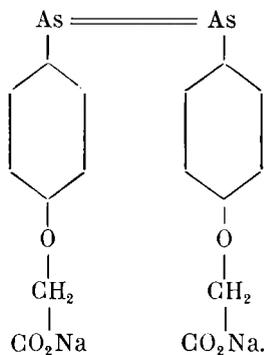
## 36. Arsalyte.



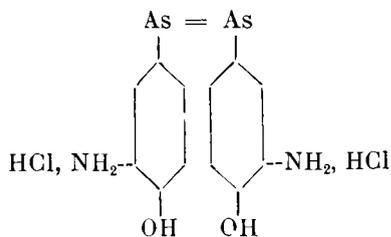
## 37. Arsénophényl glycine (prép. n° 418).



## 38. Préparation n° 559

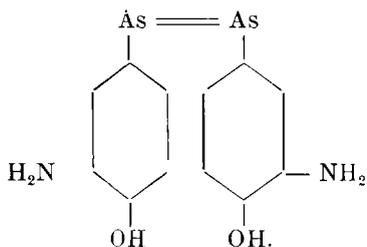


## 39. Arsphénamine-Salvarsan (prép. n° 606).

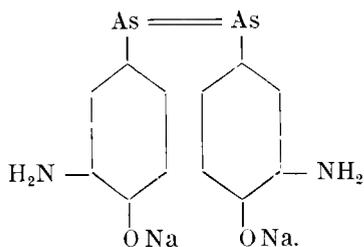


Dichlorhydrate du diamino dihydroxyarsénobenzol.

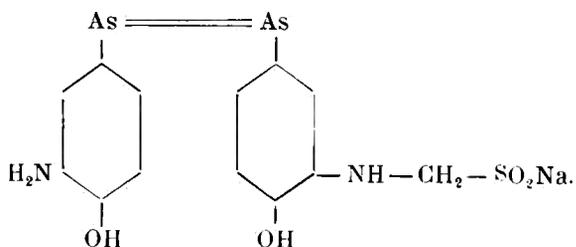
## 40. Salvarsan base (prép. 592).



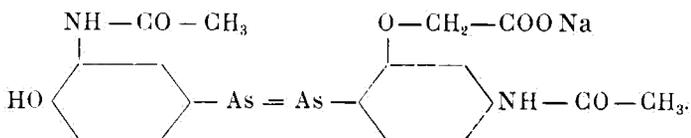
## 41. Salvarsan en solution alcaline.



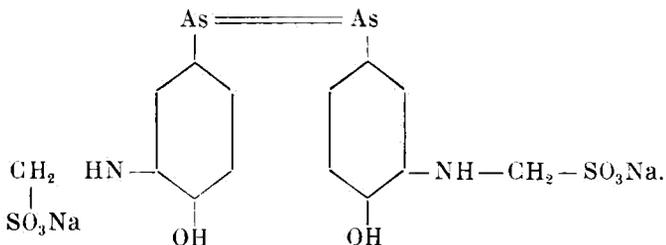
42. Néoarsphénamine (prép. 914). Néosalvarsan.



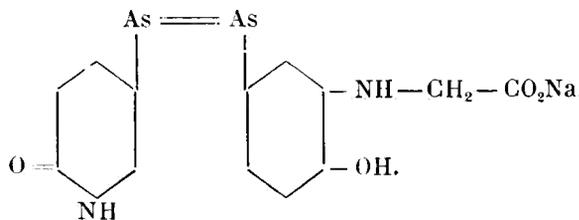
43. Solu-Salvarsan.



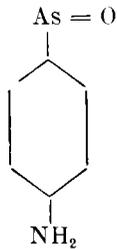
44. Sulfarsphénamine.



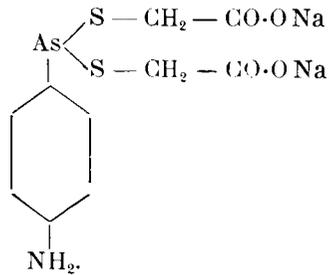
45. Préparation B.R. 68 ou 2-Pyridon-5-arséno-5'-(2'-oxyphénylglycine).



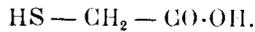
- 46. P-aminophényl arsinoxyde.**      **48 Atoxyl réduit par l'acide thioglycolique.**



ou  $\text{H}_2\text{N} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{As} = \text{O}$ .



- 47. Acide thioglycolique.**



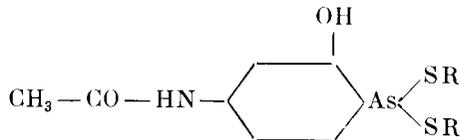
- 49. Produit de Cohen, King et Strangeways** dérivés du benzamide p-arsinoxyde.



où SR sont des thiols divers contenant un CO·OH.

*Ex.* : K 324.  $\text{NH}_2 - \text{CO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{As} = (\text{S} - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{NH}_2) - \text{COOH})_2$ .

- 50. Produit de Cohen** dérivés de l'acétanilide p-arsinoxyde.



par ex. : K 352 où R est le glutathion.

- 51. Halarsol.**

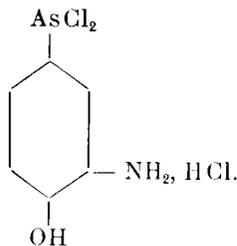




TABLEAU II. — Doses léthales (L.) et tolérées (T.) d'arsénicaux cycliques pentavalents.

Espèce animale	Voie d'introduction	Phénylarsinate Na		p. oxyphénylarsinate Na		Atoxyl		Arsacéline		Tryparsamide		Orsanine sod.		Stovarsol.	
		L	T	L	T	L	T	L	T	L	T	L	T	L	T
<b>Souris</b> mg./20 gr.	S. G.	2,5		13	10	5	4		33	60-200	50-100			50	40-33
	I. P.			10-15		12,5			50	100	80-90			60	
	I. V.					15	7		25	100	90	45	25		25
<b>Rat</b> mg./kg.	p. os						20				350			110	100
	S. G.					175	165		900	1250	900			100	
	I. V.					200	120-	2100	1400	2000	1800				
<b>Cobaye</b> mg./kg.	S. G.					75	50			1500	1400				
	I. P.					100	80			1500	1400				
	I. V.	70				200-	100-	300		1500-	750-	400	250	400	300
<b>Lapin</b> mg./kg.						250	50			850	1000				
										2500-	1500				
<b>Chien</b> mg./kg.	S. G.					35	10								
									125.						

TABLÉAU III. — Doses L. et T. d'arsenicaux cycliques trivalentes (mg par kg sauf pour la souris où la dose est par 20 g).

		Arsinoxydes.		
Phénylarsinoxyde . . . . .	Rat	I. V.	6,3	Il semble qu'il ne faille pas ici prendre L. comme 100 % léthale, il s'agit plutôt de la dose toxique.
p. oxyphénylarsinoxyde . . . . .	Souris	I. P.	0,2	
p. aminophénylarsinoxyde . . . . .	Souris	S. C.	0,08	
	Lapin	S. C.	7	
p. acétaminophénylarsinoxyde . . . . .	Souris	I. P.	0,3	
m. acétamino-p. oxyphénylarsinoxyde	Souris	I. P.	1	3,6
Arsénos.				
Arsénophénylglycine . . . . .	Souris	S. C.	14	12 12
	Rat	I. V.	170	250-400 110
	Lapin	I. V.	150	220
Salvarsan. . . . .	Souris	S. C.	3,4	
	Rat	I. V.	2,8	
		S. C.	200	
	Lapin	I. V.	110	
		S. C.	150	
		I. V.	100	
Néosalvarsan. . . . .	Souris	S. C.	1,7 (1)	
		I. P.	5	
		I. V.	5	
	Rat	S. C.	100	
		I. V.	200	
	Lapin	S. C.	100	
		I. V.	200	

(1) Ce chiffre de Castelli est inexact. J'admets 4 mg./20 gr.

## BIBLIOGRAPHIE.

1. ACRES (1937), The treatment of sleeping sickness with Neocryl (*Trans. Roy. Soc. Trop. Med. a. Hyg.*, t. XII, p. 333).
2. AUBERT et MICHELI (1915), Essais de traitement des infections expérimentales à *Trypanosoma gambiense* et *dimorphon* avec des suspensions huileuses d'arsenic et d'antimoine (métoléine) (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. VIII, p. 28).
3. AUBERT et HECKENROTH (1913), L'Atoxyl dans la prophylaxie chimique de la trypanosomiose humaine (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. VI, p. 184).
4. — (1911), L'Arsénophénylglycine dans le traitement de la trypanosomiose humaine (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. IV, p. 411).
5. — (1911), Prophylaxie de la trypanosomiose humaine et arsénophénylglycine en injections intraveineuses (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. IV, p. 419).
6. — (1913), L'arsénophénylglycine dans la prophylaxie chimique de la trypanosomiose humaine (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. VI, p. 272).
7. AUBERT, MONTFORT, HECKENROTH et BLANCHARD (1913), Le salvarsan dans la prophylaxie et le traitement de la trypanosomiose humaine (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. VI, p. 632).
8. BARLOVATZ (1934), Course, prognosis and classification of human trypanosomiasis (*Ann. Trop. Med. a. Parasit.*, t. XXVIII, p. 1).
9. — (1933), Sur certains accidents de cure au trypanarsyl (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXVI, p. 850).
10. BLANCHARD et TOULLEC (1931), Un cas de trypanosomiose africaine à évolution lente (*Marseille Médical*, p. 110).
11. BOURGUIGNON, VAN DEN BERGHE et VAN BOGAERT (1936), La trypanosomiose expérimentale de cynocéphale par voie intrarachidienne (*Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, t. XVI, p. 9).
12. BREINI et NIERENSTEIN (1909), Beitrag zur kenntnis des Arsenophenyglycins (*Zeit. f. Immun. u. exp. Therap.*, t. 4, Heft. 1, 2).
13. BRODEN, A. (1920-1921), Diagnostic de la maladie du sommeil (*Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, t. I, p. 1).
14. BRODEN et RODHAIN (1908), Le liquide cérébrospinal dans la trypanosomiose humaine (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. I, p. 496). Voir aussi *Le Nevraxe*, t. X, pp. 63 et 171.
15. — (1908), Traitement de la trypanosomiose humaine par la solution arsenicale de Loeffler (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. I, p. 504).
16. — (1908), Traitement de la trypanosomiose humaine par l'atoxyl et l'orpiment (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. I, p. 500).
17. — (1920), L'arsénophénylglycine et son succédané dans les trypanoses humaines et animales (*Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, t. I, p. 71).

18. BRODEN (1906), Travaux du laboratoire de Léopoldville, t. II, Bruxelles.
19. BRODEN et RODHAIN (1908), Travaux du laboratoire de Léopoldville, t. III, Bruxelles. Voir aussi 20 et 21.
20. — — (1906), Traitement de la trypanosomiase humaine (*Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg.*, Bd 10, n° 22, p. 693).
21. — — (1907), Traitement de la trypanosomiase humaine (*Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg.*, Bd XI, n° 3, p. 73).
22. — — (1920), L'atoxyl dans le traitement de la trypanose humaine (*Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, t. I, p. 179).
23. — — (1910), Traitement de la trypanosomiase humaine. L'arsacétine (*Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg.*, Bd 14, n° 16, p. 493).
24. BRODEN, RODHAIN et CORIN (1912), Le salvarsan et la trypanose humaine (*Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg.*, Bd XVI, n° 22, p. 748).
25. BRODEN (1923), La thérapeutique des trypanoses humaines et animales (*Bull. Soc. Roy. Sc. Méd. et Nat. de Bruxelles*, nos 2-3).
26. BROWN et PEARCE (1919), The toxic action of N. phenylglycinamide p. arsenic acid (*Jl. Exp. Med.*, t. XXX, p. 417).
27. BRUCE (1895-1896), Report on tse-tse fly or Nagana in the Zuzuland.
28. BRUYNOGHE (1942), L'empoisonnement arsénical (*Revue Médicale de Louvain*, n° 21, p. 321).
29. BRUYNOGHE et DUBOIS (1927), Contribution à l'étude de la fièvre récurrente (*Bull. Acad. Méd. Belge*, p. 578).
30. — — (1926), Action du p. glycinamide phénylarsinate de sodium dans l'infection à *Trypanosoma inopinatum* de *Rana esculenta* (*Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, t. XVI, p. 231).
31. CHESTERMAN (1932), Some results of tryparsamide and combined treatment of gambian sleeping sickness (*Trans. Roy. Soc. Trop. Med. a. Hyg.*, t. XXV, p. 415).
32. CHESTERMAN et TODD (1927), Clinical studies with organic arsenic derivatives in human trypanosomiasis and yaws (*Trans. Roy. Soc. Trop. Med. a. Hyg.*, t. XXI, p. 227).
33. CLAPIER (1921), Contribution à l'étude des résultats thérapeutiques fournis par l'atoxylation prophylactique dans la trypanosomiase humaine (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XIV, p. 238).
34. CORSON (1938), The cerebrospinal fluid of monkeys infected with a strain of *Trypanosoma rhodesiense* (*Ann. Trop. Med. and Parasit.*, t. XXXII, p. 197).
35. DE LAËT (1932), Le choc caryoclasique de Dustin au point de vue de la toxicologie et de la chimiothérapie (*Bruxelles Médical*, n° 34, p. 948).
36. DE MYTTENAEERE (1942), Les arsénobenzènes, leur composition et leur toxicité (*Bull. Acad. Roy. Méd. Belge*, VI<sup>e</sup> session, t. VII, p. 390).
37. DHAENENS (1925), Localisation de l'arsenic après injections intraveineuses (*Arch. Intern. Pharmac. et Thérapie*, t. XXX, p. 291).
38. DUBOIS (1928), Mort par hypoglycémie dans les trypanosomiasés aiguës (*C. R. Soc. Biol.*, t. 99, p. 656).
39. — (1942), Action du trichlorure d'arsenic sur l'infection expérimentale par *Trypanosoma congolense* (*Acta Biol. Belg.*, t. I, p. 5).

40. DUBOIS et LOSNER (1939), L'élimination de l'arsénobenzène chez les animaux normaux et à système réticulo-endothélial bloqué (*Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, t. XIX, p. 513).
41. DUBOIS et NOËL (1935), Activité thérapeutique expérimentale de divers arsénobenzènes (*Bruzelles Médical.*, t. XI, p. 3).
42. DUREN, A. et VAN DEN BRANDEN, F. (1934), Sur un cas de trypanosomiase humaine à évolution latente (*Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, t. XIV, p. 437).
43. DUSTIN et PITON (1929), Études sur les poisons caryoclasiques (*Bull. Acad. Roy. Méd.*, p. 26).
44. DUSTIN (1933), Quelques aperçus anatomo-pathologiques sur le mode d'action des produits chimiothérapeutiques (*Bruzelles Médical.*, n° 37, p. 1035).
45. — (1939), La cytotoxicologie et ses applications récentes [*Ann. et Bull. Soc. Roy. Sc. Méd. et Nat. de Bruzelles*, nos 5-6 (bibliographie étendue)].
46. DYLEFF (1932), Quelques réflexions sur la disparition spontanée des trypanosomes chez trois Européens reconnus porteurs de trypanosomes (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXV, p. 956).
47. FEIL (1942), L'arsénicisme professionnel (*Presse Médicale*, n° 45).
48. FISCHL (1932), Chemotherapeutische Prüfung seltener Metalle (*Zeit. f. Hyg.*, t. CXIV, p. 284).
49. FOA et AGAZOTTI (1929), *Bioch. Zeitschr.*, t. XIX, p. 1 (cité d'après HEFFTER-HEUBNER, T.).
50. FOURNEAU, NAVARRO-MARTIN et M. et M<sup>me</sup> TRÉFOUËL (1923), Les dérivés de l'acide phénylarsinique (As pentavalent) dans le traitement des trypanosomiasés et des spirilloses expérimentales (*Ann. Inst. Pasteur*, t. XXXVII, p. 551).
51. FOURNEAU, E., M<sup>r</sup> et M<sup>me</sup> TRÉFOUËL, M<sup>me</sup> DE LESTRANGE-TRÉVISE (1926), Les dérivés de l'acide phénylarsinique dans le traitement des trypanosomiasés (*Ann. Inst. Pasteur*, t. XL, p. 933).
52. FOURNEAU, E., M<sup>r</sup> et M<sup>me</sup> TRÉFOUËL, BOVET et KOETSCHET (1933), Chimiothérapie des infections à trypanosomes congolense. Action élective des composés organiques polyarsénicaux (*C. R. Acad. Sc.*, p. 1173).
53. FOURNIALS (1938), Des erreurs de diagnostic en matière de trypanosomiase (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXXI, p. 772).
54. FRIEDHEIM (1940), L'acide triazine-arsinique dans le traitement de la maladie du sommeil (*Ann. Inst. Pasteur*, t. LXV, p. 108).
55. FRIEDBERGER (1908), Ueber die behandlung der experimentellen Nagana mit Mischungen von Atoxyl und Thioglykolsäure (*Berliner Kl. Wochen.*, t. 45, p. 1714; voir aussi *ibid.*, 1909, p. 494).
56. FROUIN et GUILLAUME (1921), Action des sels de Rhodium, de Bismuth de terres rares et de Niobium dans le traitement du Nagana chez la souris (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXV, p. 446).
57. GREGGIO (1917), Quelques observations sur la durée moyenne de vie des trypanosés en traitement (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. X, p. 719).
58. GRÉGOIRE et LISON (1934), Action des cacodylates sur la glande lymphatique d'*Astacus fluviatilis* (*C. R. Soc. Biol.*, t. CXVII, p. 1217).

59. HECKENROTH et BLANCHARD (1913), Le Néosalvarsan dans le traitement de la trypanosomiase humaine (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. VI, p. 591).
60. HOLLEBEKE (1907), Traitement de la trypanosomiase par l'Atoxyl. Notes cliniques et thérapeutiques (*Bull. Acad. Méd. Belge*, t. IV, p. 27).
61. HUSEMAN (1892) (cité d'après HEFFTER-HEUBNER, T.), *Deutsch. Med. Woch.*, pp. 1081 et 1137.
62. JAMOT (1929), La maladie du sommeil au Cameroun en janvier 1929 (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXII, p. 473).
63. KELLERSBERGER, E. R. (1927), Report on one hundred cases of sleeping sickness treated with tryparsamide (*Am. Jl. Trop. Med.*, t. VII, 3, p. 273).
64. — (1933), African sleeping sickness, a review of 9000 cases from a central african clinic (*Am. Jl. Trop. Med.*, p. 211). Voir aussi résumé dans *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1934, t. XIV, p. 525.
65. KOLLE et LEUPOLD (1927), Die staatliche Prüfung der Salvarsanpräparate... [*Arb. aus dem Staatsinstitut für « Experimentelle Therapie »*, Heft 18, Jena (Fischer)].
66. LASSABLIÈRE et PEYCELON (1934), Action de l'iodo-bismuthate de quinine sur le *Trypanosoma gambiense* (*Rev. Méd. et Hyg. Trop.*, t. XXVI, p. 129).
67. LAUNOY et FLEURY (1937), Sur la vitesse d'élimination, hors du courant sanguin, de l'arsenic injecté par voie veineuse, sous forme de tryparsamide, à des lapins normaux ou infectés de *Trypanosoma annamense* (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXX, p. 315).
68. LAUNOY et ENGLER (1930), Etalonnage de l'activité trypanocide de quelques dérivés aryles de l'acide arsénique (*Bull. Soc. Chimie Biol.*, t. XII, p. 886).
69. LAUNOY, NICOLLE et M<sup>lle</sup> PRIEUR (1931), Des actions synergiques du 205 Bayer, 309 Fourneau et de quelques composés organiques d'arsenic sur l'infection expérimentale à *Trypanosoma congolense* (*C. R. Soc. Biol.*, t. CVII, p. 1498).
70. LAVERAN et THIROUX (1908), Recherches sur le traitement des trypanosomiasés (*Ann. Inst. Pasteur*, t. XXII, p. 97).
71. LAVERAN et MESNIL (1902), Recherches sur le traitement et la prévention du Nagana (*Ann. Inst. Pasteur*, t. XVI, p. 785).
72. LAVIER (1928), Essais d'infestation de Babouins par *Trypanosoma rhodesiense* (*Rapport final Trypanosomiase humaine*, S.D.N., Genève, p. 123).
73. LEDENTU et DAUDE (1926), Essais de traitement de la trypanosomiase humaine par le 270 Fourneau (*Ann. Inst. Pasteur*, t. X, p. 830).
74. LEDENTU et VAUCEL (1927), Note complémentaire sur le 270 Fourneau en trypanosomiase humaine (*Ann. Inst. Pasteur*, t. XII, p. 1233).
75. LESTER (1938), The progress of Sleeping sickness work in Northern Nigeria (*West Afr. Med. Jl.*, t. X, n° 1, pp. 2-10). D'après *Trop. Diseases Bull.*, 1939.
76. LEVADITI, BARDET, TCHAKIRIAN et VAISMAN (1931-1932) : a) Le gallium, propriétés thérapeutiques dans la syphilis et les trypanosomiasés expérimentales (*C. R. Acad. des Sc.*, t. CXCII, p. 1142);

- b) Propriétés thérapeutiques de l'indium dans les trypanosomiasés et la syphilis (*C. R. Acad. des Sc.*, t. CXCIV, p. 325).
77. LEVADITI et KNAFFL LENZ (1909), Sort de l'arsenic injecté dans la circulation générale des animaux neufs et trypanosés (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. II, p. 405).
78. LINGARD (1899), Report on Surra, Bombay (cité d'après LAVERAN et MESNIL, T.).
79. LODEWIJCK (1938), Note sur les altérations du liquide céphalorachidien en rapport avec la fièvre récurrente africaine (*Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, t. XVIII, p. 487).
80. MARCKS (1909), Ueber intrastomachale Behandlung trypanosomen-infizierter Mäuse (*Z. f. Immun. Forsch. u. Exp. Therapie*, Bd II, Heft 3).
81. MORISHIMA (1900), Giftigkeitsgrad, Absorptionsgeschwindigkeit und Immunisierungsvermögen des Arseniks (*Archives Int. Pharm. et Thérapie*, t. VII, pp. 65-114).
82. MOUCHET et DUBOIS (1913), Note sur le traitement des trypanosomiasés animales (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. VI, p. 533).
83. — — (1914), Essais thérapeutiques dans la trypanosomiasé humaine (*Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg.*, Beihefte, Bd 18, Heft 3).
84. MOUSTARDIER, SICE, MERCIER et VARNEAU (1934), Trypanosomiasé humaine latente (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXVII, p. 318).
85. MURGATROYD, RUSSEL, HELEN, YORKE, WARRINGTON (1934), Studies in Chemotherapy. XI. The trypanocidal titre of the serum of rabbits after the intraveinuous injection of various compounds of arsenic (*Ann. Trop. Med. a. Paras.*, t. XXVIII, p. 227).
86. MURGATROYD (1937), Observations on the therapeutic action of three arsenicals: Neocryl, K. 324 and K. 352 in Gambian sleeping sickness (*Ann. of Trop. Med. a. Paras.*, t. XXXI, p. 473).
87. NICOLLE et MESNIL (1906), Traitement de trypanosomiasés par les couleurs de Benzidine (*Ann. Inst. Pasteur*, t. XX, pp. 417 et 513).
88. OUZILLEAU et LEFROU (1923), Le traitement de la maladie du sommeil par l'Atoxyl (*Ann. Inst. Pasteur*, t. XXXVII, p. 275).
89. PEARCE et BROWN (1918), Experimental trypanosomiasés: its application in chemotherapeutic investigations (*Jl. Exp. Med.*, t. XXVIII, p. 109).
90. PEARCE, L., The treatment of human trypanosomiasis with tryparsamide (*Monographs of the Rockefeller Institute*, n° 23).
91. PEARCE et BROWN (1915), Chemopathological studies with compounds of arsenic (I, II, III) (*Jl. Exp. Med.*, t. XXII, pp. 517, 524, 525, 534, 535, 543).
92. PERUZZI (1928), Pathologico-Anatomical and serological observations on the Trypanosomiasis (*Final Report Human Tryp.*, League of Nations, Genève).
93. POINLOUX (1925), Le mercure et l'arsenic inhalés en vapeurs agissent sur la syphilis et le Nagana (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCIII, p. 487).
94. PORCHE (1911), Les médicaments à base d'arsenic (*Rev. gén. Méd. vét.*, n°s 196-197).

95. POTTIER, R. et VAN DEN BRANDEN, F. (1933), Le contrôle biologique des arsénicaux cycliques inscrits dans la Pharmacopée belge (IV) et de certains de leurs dérivés (*Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, t. XIII, p. 405). Voir aussi 96, 97, 98.
96. — — (1933), Note au sujet du Tryparsamide ou Tryponarsyl (*Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, t. XIII, p. 187).
97. — — (1935), Contribution à l'étude toxicologique de la Glyphénarsine, Pharmacopée belge IV (Tryparsamide, Tryponarsyl, Novatoxyl, Trypotan) (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXVIII, p. 726).
98. — — (1936), Contribution à l'étude toxicologique de la Glyphénarsine (Tryparsamide, Tryponarsyl, Novatoxyl, Trypotan) (*Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, t. XVI, p. 105).
99. QUELOZ (1938), Des osteodystrophies métalliques expérimentales (*Helvetica Medica Acta*, p. 195).
100. REGENDANZ (1932), Die experimentelle Erzeugung von Schlafkrankheit beim natürlich immunen Pavian durch infektion des Liquor cerebrospinalis (*Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg.*, t. XXXVI, p. 409).
101. RIOU et MOYNE (1933), Un cas de trypanosomiase à évolution latente anormalement prolongée (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXVI, p. 1090).
102. RODHAIN et coll. (1913), Rapport Travaux Mission scientifique du Katanga, Bruxelles.
103. RODHAIN et VAN DEN BRANDEN (1916), Action comparative des matières colorantes : Tryparosan et Trypanobleu et des arsénicaux, salvarsan cuprique sur les trypanosomiasés animales africaines du groupe *congolense* et du groupe *angolense* (Cazalbou, Vivax) (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. IX, p. 236).
104. RODHAIN (1941), Difficultés et erreurs dans le diagnostic de la maladie du sommeil (*Bull. Acad. Méd. Belge*, 6<sup>e</sup> série, t. VI, p. 522).
105. RODHAIN et HENDRIX (1938), Les infections chroniques à *Tr. brucei* chez le cobaye (*Bull. Inst. Roy. Col. Belge*, t. IX, 1, p. 134).
106. SCHILLING et NAUMANN (1912), Ueber die Verteilung des Arsen im tierischen organismus (*Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg.*, t. XVI, p. 101).
107. SICE (1930), Remarques sur les conceptions actuelles du traitement de la trypanosomiase humaine (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXIII, p. 721).
108. — (1930), Contribution à l'étude du 270 Fourneau appliqué au traitement de la trypanosomiase humaine (*Ann. Inst. Pasteur*, t. XLV, p. 221).
109. — (1931), L'Institut Pasteur de Brazzaville et la trypanosomiase humaine (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXIV, p. 5).
110. — (1931), A propos de quelques échecs de l'action trypanocide des composés arsénicaux (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXIV, p. 660).
111. SICE, COUSIN, RIVOALEX (1933), De l'utilisation de la tryparsamide appliquée au traitement de la trypanosomiase nerveuse (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXVI, p. 946).

112. SICE, COUSIN, DANTEC (1933), Recherches de l'arsenic dans le liquide céphalo-rachidien des trypanosés traités par la tryparsamide (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXVI, p. 1263).
113. SIMON (1933), Studii comparativi fra il dimetilarsinato di sodio ed il metilarsinato bisodico. IV. Azione sui globuli rossi e sull'emoglobina e confronto con l'anidride arseniosa (*Arch. Inter. Pharmac. et de Thérapie*, t. XLV, pp. 374-396).
114. SLOSSE (1921), Étude sur l'intoxication professionnelle par les arséno-benzols (*Bull. Acad. Méd. Belge*, p. 416).
115. SMILLIE (1923), The treatment of Mal de Caderas with Tryparsamide (*Jl. Am. Vet. Med. Ass. sept.*).
116. SPYROU (1933), Trypanosés arsénorésistants et fortes doses de Tryponarsyl (*Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, t. XIII, p. 435).
117. STRANGEWAYS (1935), Trypanocidal action of two arsenicals K. 324 and K. 352 (*Ann. Trop. Med. a. Paras.*, t. XXXI, p. ...).
118. THOMAS (1905) (cité d'après BRODEN et RODHAIN, 19), *British Med. Jl.*, p. 27; *Proc. Roy. Soc.*, 11 mai 1905.
119. TODD (1924), After-history of African Trypanosomiasis (*Brit. Med. Jl.*, p. 298).
120. TRAUTMANN (1907), Étude sur l'association du spirille de la tick-fever et de divers trypanosomes (*Ann. Inst. Pasteur*, t. XXI, p. 808).
121. VAN CAMPENHOUT (1907), Note concernant le traitement de cas de malades du sommeil arrivés à la dernière période de cette affection (*Bull. Acad. Méd.*, t. XXVI, p. 1).
122. VAN DEN BRANDEN (1931), Action des sels de métaux rares (gallium, vanadium) sur les infection à *Trypanosoma congolense* chez le cobaye et le rat (*Bull. Inst. Roy. Col. Belge*, t. II, n° 3, p. 595).
123. — (1922), Sels de Bismuth dans la trypanose humaine et le pian. Cacodyline dans la trypanose humaine (*Bruux. Méd.*, 15 août).
124. VAN DEN BRANDEN et VAN HOOFF (1922), Le Trépol ou tartro-bismuthate de potassium et de sodium dans la trypanosomiase humaine (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XV, p. 692).
125. VAN DEN BRANDEN et DUBOIS (1932), Influence d'une infection syphilitique antérieure sur les résultats du traitement de la maladie du sommeil (*Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, t. XII, p. 557).
126. VAN DEN BRANDEN et POTTIER (1933), Au sujet d'accidents dus à la tryparsamide et produits similaires (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXVI, p. 1022).
127. VAN DEN BRANDEN, APPELMANS, POTTIER (1935), La toxicité du Tryponuryle sur le parenchyme rénal (*Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, t. XV, p. 225). Voir aussi 128 et 129.
128. VAN DEN BRANDEN et APPELMANS (1935), Au sujet du Tryponurile (*Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, t. XV, p. 107).
129. VAN DEN BRANDEN et POTTIER (1934), L'Hexaméthylène tétramine associé à la Tryparsamide dans le traitement de la trypanosomiase. Contrôle biologique du tryponurile (*Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, t. XIV, fasc. 4, p. 455).
130. VAN DEN BRANDEN (1930), L'Étharsanol et le Proparsanol dans le traitement de la trypanosomiase humaine (*Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, t. X, p. 1).

131. VAN DEN BRANDEN, CLEVERS et MOREELS (1927). Essais de traitement de la trypanosomiase humaine et des infections animales à *Trypanosoma congolense* par le « 2754 » Hochst. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XX, p. 734).
132. VAN DEN BRANDEN (1934), Essais comparatifs du traitement des rats blancs infectés de trypanosomes *congolense* par l'orsanine sodique (270 Fourneau) et par le Tryponarsyl (*Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, t. XV, p. 375).
133. — (1927), Essais de traitement de la trypanosomiase humaine chronique par le 270 Fourneau (*Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, t. VII, p. 99).
134. — (1940), Contrôle biologique des glyphénarsines. Contrôle biologique des Néoarosphénamines (*Mém. Inst. Roy. Col. Belge*, t. XI, nos 8-9).
135. — (1941), Au sujet de la durée de conservation des Néoarosphénamines (*Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, t. XXI, n° 1).
136. — (1916), Valeur moyenne de la durée de stérilisation sanguine chez les trypanosés par une dose unique soit de salvarsan, de néosalvarsan, de salvarsan cuprique ou de sel sodique de salvarsan cuprique (*Bull. Soc. Path. Exot.*, n° 1).
137. VAN DEN BRANDEN et DUBOIS (1914), Notes préliminaires sur l'emploi du Néosalvarsan dans diverses affections tropicales (*Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg.*, Bd 18, p. 374).
138. VAN DEN BRANDEN (1919), Le Salvarsan cuprique et son sel sodique dans le traitement de la trypanosomiase humaine (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XII, p. 680).
139. — (1915), Le sel sodique du Salvarsan cuprique dans le traitement de la trypanosomiase humaine, le pian et la syphilis (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. VII, p. 582).
140. — (1913), Note préliminaire sur le traitement de la trypanose humaine par le « Salvarsankupfer » (*Arch. Schiffs u. Tropenhyg.*, Bd 17, p. 845).
141. — (1914), Seconde note préliminaire sur le traitement de la trypanosomiase humaine par le « Salvarsankupfer » (*Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg.*, Bd 18, p. 742).
142. VAN DEN BRANDEN et VAN HOOF (1922), Essais au Silbersalvarsan et sufarsénol dans la trypanosomiase humaine (*Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, t. II, p. 125).
143. VAN HOOF (1924), Thérapeutique de la maladie du sommeil et des trypanoses animales africaines (*Revista Medica de Angola*, n° 4).
144. — (1934), Immunité et guérison spontanée de singes cercopithèques infectés par *Trypanosoma gambiense* (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXVII, p. 167).
145. VAN SACEGHEM (1925), L'action du tryparsamide dans les trypanosomiasés animales (*Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, t. V, pp. 65 et 121).
146. — (1924), Note préliminaire sur l'action du B'smoxyyl dans les trypanosomiasés (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCI, p. 914).

147. VAN SACEGHEM (1925), Le Bismuthoïdol dans le traitement des trypanosomiases animales (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCIII, p. 1046).
  148. — (1923), Action des composés de bismuth dans la trypanosom'ase (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XVI, p. 587).
  149. VON BRAND, TH. (1938), The metabolism of pathogenic trypanosome and the carbohydrate metabolism of their hosts (*Quart. Rev. of Biol.*, mars).
  150. VON JANCZO, N. et H. (1934), Mikrobiologische Grundlugen der Chemotherapeutischen Wirkung (*Zlb. Bakt. I. O.*, t. CXXXII, p. 257).
  151. YORKE, WARRINGTON, ADAMS, MURGATROYD (1929), Studies in Chemotherapy. A method for maintaining pathogenic trypanosomes alive in vitro at 37° C for 24 hours (*Ann. Trop. Med. a. Paras.*, t. XXIII, p. 501).
  152. YORKE, MURGATROYD, HAWKING (1931), The action in vivo of certain arsenical and antimonial compounds and of Bayer 205 on *Tryp. rhodesiense* and on atoxyl and acriflavine resistant strains of this parasite (*Ann. Trop. Med. a. Paras.*, t. XXV, p. 313, tableau p. 343).
-

### ANTIMOINE.

L'histoire médicale de l'antimoine est aussi ancienne que celle de l'arsenic. Divers peuples protohistoriques employaient le sulfure d'antimoine naturel comme produit cosmétique ou peut-être ophtalmique. Le nom *stibi* serait d'origine égyptienne, Kohol étant sémitique.

La médecine gréco-romaine emprunta cette connaissance aux peuples orientaux avec le terme *stibi* (Pline-Dioscoride).

Le vin stibié, obtenu en laissant séjourner du vin dans des récipients en antimoine, remonte à cette époque (*popula vomitoria*).

Le terme *antimonium* ne fut employé que vers l'an 1000. Paracelse (1493-1541) prisait hautement cette substance comme dépurative et en définitive chimiothérapique. L'usage dut conduire à des abus. En 1566, sur avis de la Faculté de Médecine de Paris, le produit est interdit par décret du Parlement, et la Faculté de Heidelberg adopte cette manière de voir en 1580. A partir de 1600 un retournement se fait : le célèbre *Char triomphal de l'Antimoine*, de Basile Valentin, paraît, et, en 1666, la Faculté de Médecine de Paris recommande la médication antimoniée, qui avait, semble-t-il, réussi au Roi Soleil.

Rappelons encore les *pillulae perpetuae*, d'environ 1 g d'antimoine métallique qui traversaient à répétition des tubes digestifs plus ou moins constipés (XVIII<sup>e</sup> siècle).

Rasori (1765-1837) et ses continuateurs (Läennec, Grisolles, Trousseau, Louis) arrivaient, après quelques doses réfractées, à faire supporter au bout de 2 à 5 jours 500 mg à 1 g *pro die* d'émétique. Il en résultait un abaissement de la température, un ralentissement du pouls, une notable diminution de la force musculaire. Cette action, dite

contro-stimulante, passait pour utile chez les sujets robustes et dans certaines maladies, la pneumonie par exemple. D'autres auteurs ne dépassaient pas 300 mg *pro die*.

On ne peut qu'admirer la force de résistance humaine et l'on ne s'étonnera pas de voir Trousseau (1) obtenir plus difficilement la tolérance en 1851 qu'en 1831 : affaiblissement de l'énergie des patients ou plus probablement moindre optimisme de l'expérimentateur. Grisolle constate — avec philosophie — que la tolérance d'emblée signifiait la mort probable.

L'introduction des dérivés antimoniaux dans la thérapeutique de la trypanose remonte au début de ce siècle. En 1906, Mesnil et Nicolle (36, p. 444) signalent l'intérêt théorique de ce métalloïde voisin de l'As. Plimmer et Thomson (42), en 1907, traitent avec résultats positifs des rats injectés de nagana. Mesnil et Brimont (35), la même année, ont des résultats thérapeutiques favorables chez les petits animaux. Les premiers essais effectifs sur l'homme furent dus à nos compatriotes Broden et Rodhain (1907-1908) (7), qui utilisèrent les divers produits antimoniaux de la pharmacopée et reconnurent l'activité de l'émétique et la possibilité de son introduction par voie veineuse (2). Sans doute, l'émétique et en général l'antimoine n'ont conquis qu'une place de second ordre dans le traitement de la maladie humaine, mais leur rôle en thérapeutique vétérinaire est important et il faut rappeler

---

(1) D'après MANQUAT (T.), II, p. 430.

(2) Les essais de Broden et Rodhain débutent le 16 décembre 1907. Les essais de MANSOX (31), à Londres, sont donc un peu antérieurs (novembre 1907), mais le célèbre spécialiste anglais recourut à des injections S.C. (1/2, 1, 1 1/2, 2, 2, 2 grains, soit de 30 à 120 mg), puis, devant la douleur et l'inflammation, recourut à la voie buccale. Il reconnut une certaine activité aux injections S.C., mais les rejeta comme trop douloureuses. Il est même étonnant que ces doses (émétique de sodium) n'aient pas produit de gros délabrements. Broden et Rodhain firent un seul essai I.M. et n'insistèrent point.

en outre leur activité dans d'autres maladies humaines : schistosomoses ( $\text{Sb}^{\text{III}}$ ) et leishmanioses ( $\text{Sb}^{\text{V}}$ ) (1).

La synthèse des composés organiques (1911-1926) doit beaucoup à H. Schmidt (51, 23).

#### Chimie et pharmacologie générale.

L'antimoine (Sb), poids atomique 120,2 (3 isotopes), densité 6,69, température de fusion  $630^{\circ}\text{C}$ , température d'ébullition  $1.460^{\circ}\text{C}$ , se trouve dans le cinquième groupe du système périodique entre l'arsenic et le bismuth. Cet élément se trouve parfois dans la nature à l'état natif ou bien à l'état oxydé  $\text{Sb}_2\text{O}_3$  et surtout sous forme sulfurée : stibine  $\text{Sb}_2\text{S}_3$ , etc.

L'antimoine a l'aspect d'un métal et forme trois oxydes :  $\text{Sb}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Sb}_2\text{O}_5$  et  $\text{Sb}_2\text{O}_4$ . Les valences négatives ou positives sont respectivement 3 et 3 ou 5.

Le caractère métallique de l'antimoine est plus marqué que celui de l'arsenic : il existe un sulfate, et le cation  $\text{SbO}$  ou antimonyle peut remplacer des métaux.  $\text{SbH}_3$  est un gaz assez instable (endothermique). Il existe deux chlorures :  $\text{SbCl}_3$ , plus stable à l'eau que  $\text{AsCl}_3$ , et  $\text{SbCl}_5$ . Quant aux combinaisons avec O elles sont comparables à celles de l'arsenic, mais  $\text{Sb}_4\text{O}_6$  est quasi autant base qu'acide : les antimoines ne sont guère isolés.  $\text{Sb}_4\text{O}_6$ , insoluble dans l'eau, se dissout dans l'acide chlorhydrique.  $\text{Sb}_2\text{O}_5$  donne des pyroantimoniates.

La chimie organique de l'antimoine est moins développée que celle de l'As. Les composés du type émétique et antimosan n'ont pas en réalité leur atome Sb fixé sur le carbone; par contre, les composés phénylstibiniques l'ont et sont de vrais composés organométalliques. Les acides phénylstibiniques (pentavalents) sont des polymères colloïdes (leurs sels alcalins pouvant exister sous forme monomoléculaire); leurs formules de structure sont donc un peu incertaines.

Le stibiobenzène :  $\text{C}_6\text{H}_5\text{—Sb—Sb—C}_6\text{H}_5$ , est tout à fait instable. Il existe cependant un arséno-stibiobenzène introduit en thérapeutique expérimentale. H. Schmidt a synthétisé, en outre, des acides phénylstibinarsiniques.

La pharmacologie de l'antimoine est surtout basée sur celle de l'émétique et nous la retrouverons donc à ce propos.

Ici aussi il existe divers groupes pharmacologiques.

- 
- (1) 1913. Vianna. Leishmaniose cutanée brésilienne et granulome vénérien (émétique).  
 1915. Di Cristina et Caronia. Leishmaniose infantile méditerranéenne, et Rogers et Muir, Kala Azar (émétique).  
 1918. Mac Donagh, Christopherson. Bilharziose (émétique).

L'hydrogène stibié est fort toxique, mais sans intérêt.

L'antimoine métallique *per os* est assez peu toxique. Les produits oxydés  $Sb_2O_3$ ,  $Sb_2O_5$  et les antimoniates sont, selon Flury, très peu toxiques par la bouche (2 à 3 g seraient supportés par des rats). Oelkers (1) a fait supporter sans dommage des doses répétées de suspension de  $Sb_2O_3$  atteignant 150-250 mg au kilo chez le lapin. L'oxyde blanc d'antimoine, antimoine diaphorétique des anciennes pharmacopées, en réalité antimoniate potassique, devait à son insolubilité de se prescrire à haute dose (1 à 6 g) comme expectorant.

L'émétique forme un groupe quelque peu différent. Par la bouche il est relativement peu toxique, comme la méthode de Rasori nous l'apprend (voir plus haut) et aussi des expériences analogues d'Oelkers chez le lapin (60-85 mg au kilo supportés journallement près de 4 semaines avec des troubles assez légers). Cependant, 500 mg peuvent tuer un homme.

En injection veineuse, par contre, il est très toxique.

Les autres complexes antimoniaux organiques à Sb trivalent se rapprochent de l'émétique au point de vue pharmacologique. C'est le groupe trypanocide et aussi actif contre les schistosomoses.

Les acides phénylstibiniques, où Sb est pentavalent, sont peu trypanocides et dans l'ensemble moins toxiques que le groupe précédent; ils sont actifs contre les leishmanioses.

Beaucoup de dérivés antimoniaux inorganiques doivent à leur action toxique vomitive une action expectorante (à faible dose) qui les a fait utiliser en médecine (kermes minéral). Le nom de l'émétique indique assez son action vomitive.

---

(1) D'après *Handbuch der Pharmakologie* (T.).

**Combinaisons inorganiques de l'antimoine.**

**ANTIMOINE MÉTALLIQUE.** — Employé sous forme finement pulvérisée ou sous forme colloïdale, cet élément se montre trypanocide [Plimmer et Bateman (41)]. Selon Kolle et collaborateurs (22), 2 mg guérissent la souris, la dose toxique aiguë étant 10 mg (1). Des pommades antimoniales (élément ou produit insoluble) en friction répétées ont guéri 60 % des animaux.

Il faut signaler aussi les essais expérimentaux d'Aubert et Micheli (1) avec une suspension huileuse douée d'une certaine activité.

Selon Fischl et Schlossberger (T.), Ranken aurait utilisé Sb élément avec bon résultat chez les malades du sommeil. Van den Branden (60) a reconnu l'inactivité de la « collobiase de Sb » (élément non dosé).

**TRICHLORURE DE Sb.** — Corps solide (T. fus. 73°, ébullition 224°). Soluble dans une petite quantité d'eau. Il a été utilisé comme caustique.  $SbCl^3$  s'est montré trypanocide sous forme de pommade.

**TRIOXYDE D'ANTIMOINE.** — *Trioxidine. Blanc d'antimoine (émaillerie, etc.)*. — Poudre cristalline blanche insoluble dans l'eau, soluble HCl.

La suspension huileuse (30 %) a, selon Kolle et collaborateurs (22), une dose toxique souris de 250 mg et une dose curative de 2 mg. Ce serait donc là un index très élevé : 125. Masters, en 1918 (34), a conseillé l'emploi de la suspension glycérinée en médecine humaine, mais l'expérience n'a pas confirmé la valeur de cette préparation (Van den Branden, com. verb.).

**KERMES MINÉRAL.** — La Ph.B.IV en indique la préparation au moyen de sulfure noir :  $Sb_2S_3$  et  $Na_2CO_3$ . Pou-

---

(1) Néanmoins ce traitement amène ultérieurement la mort et cela est vrai de divers produits inorganiques trivalents.

dre brunâtre de composition mal précisée (mélange d'oxyde d'antimoine et de sulfure), utilisée comme expectorant. Broden et Rodhain (6) l'ont utilisée sans succès dans la maladie du sommeil (180 mg *pro die per os* pendant 5 jours et 270 mg pendant 14 jours). Trousseau en donnait jusqu'à 2 g *pro die* (pneumonie).

La Ph.B.IV signale les deux sulfures  $Sb_2S_3$  (P.M. 339,73) et  $Sb_2S_5$  (P.M. 403,87), vraisemblablement non trypanocides chez l'homme, faute de résorption;  $Sb_2S_5$  s'est montré inactif chez l'animal.

LES PRODUITS OXYDÉS PENTAVALENTS. —  $Sb_2O_5$ , Na ou  $KSbO_3$  (m-antimoniate),  $H_2K_2Sb_2O_7$  (pyroantimoniate) sont très peu trypanocides expérimentalement *in vitro* et *in vivo*. L'usage chez l'homme est inconnu et ne paraît pas justifié.

SEL DE SCHLIPPE. SULFOANTIMONATE DE SOUDE. — Ce sel d'un acide non isolé :  $H_3SbS_4$ , s'obtient par ébullition prolongée de trisulfure pulvérisé avec du soufre et de la solution de soude caustique. Il cristallise en grands tétraèdres (1).

Injecté dans la veine à la dose de 100 mg (*pro dosi*-homme), il fait disparaître passagèrement les trypanosomes [Broden et Rodhain (6)].

La stérilisation se fait en peu de minutes, mais la récurrence est précoce comme avec l'émétique. L'injection sous-cutanée est très douloureuse.

Il semble bien qu'aucun des produits minéraux antimoniaux ne mérite d'essais plus prolongés.

---

(1) Rodhain donne l'indication suivante : faire bouillir le sulfure noir pulvérisé dans la solution de soude contenant du calcium avec 1/3 de son poids de soufre, jusqu'à dissolution des deux corps. Le liquide, brun, à odeur de  $H_2S$ , donne par évaporation lente des cristaux tétraédriques quasi incolores

**Complexes organiques antimoniaux. — Tartre émétique.****ÉMÉTIQUE DE POTASSIUM. — KALII A STIBYLI TARTRAS (N.I.).****Propriétés physico-chimiques. — Pharmacognosie.**

Poudre blanche assez lourde, soluble dans 17 parties d'eau en donnant une réaction légèrement acide selon la pharmacopée belge, de pH 4/5 selon SCHMIDT et PETER (T.). La formule de ce produit est assez discutée. La formule donnée par notre pharmacopée, qui en fait un tartrate double de potassium et d'antimonyle, n'est plus guère admise. Il s'agit, en réalité, d'un complexe antimonial où l'antimoine est trivalent (voir formule n° 1) P.M. 333,90. Teneur Sb 36,5 % (pour le sel de sodium 38,3).

La solution d'émétique est peu stable et donne, soit par des acides, soit par des alcalis, des précipitations de  $Sb_2O_3$ . En réalité, même à l'air, probablement par modification du pH, il y a légère précipitation. Selon Oelkers, la solution tampon phosphatique à pH 7-7,2 stabiliserait les solutions d'émétique de sodium.

Il se peut que des précipités nés au contact du sang jouent un rôle dans la toxicité par I.V.

**PHARMACODYNAMIE GÉNÉRALE.** — L'absorption digestive n'est pas négligeable, bien que troublée par les vomissements si la dose est assez concentrée, et par la diarrhée si la solution est très diluée.

En matière de chimiothérapie, l'introduction veineuse est quasi seule employée, sauf chez les animaux. Le sang se débarrasse de l'émétique en une demi-heure (1). La répartition se fait un peu dans les divers organes, en particulier le foie et le rein. La peau et les phanères accumuleraient aussi de l'antimoine.

L'élimination est surtout rénale, le tube digestif en éliminerait bien moins. Frans, par l'histochemie, a montré  $Sb_2S_3$  dans divers organes, surtout foie et rein. Le foie fixe de l'antimoine. L'élimination chez l'homme est assez lente (environ 5 % par l'urine dans les trois premiers jours).

---

(1) MASOIN remplace le sang d'un lapin qui a reçu, 30 secondes auparavant, la dose mortelle par le sang d'un autre lapin. Il n'y a pas de survie. L'essai inverse ne détermine pas d'intoxication (33).

**Action générale sur les protoplasmes.**

Selon Oelkers et Vincke, l'émétique, comme l'acide arsénieux, entrave la transformation acide succinique-fumarique *in vivo* et serait donc également un toxique de la respiration cellulaire. Ces auteurs ont pu vérifier cette dernière action sur les cellules du foie par la méthode de Warburg (diminution consommation 0,2).

**ACTION SUR LES MAMMIFÈRES.**

a) LOCALE. — C'est une substance fort irritante qui appliquée en pommade sur la peau y détermine une pustulation <sup>(1)</sup> plus ou moins varioliforme. L'injection sous-cutanée cause une violente inflammation et de la nécrose. *Per os* il y a irritation gastro-intestinale.

b) GÉNÉRALE. — La dose léthale est chez la souris : *per os* 6 mg par 20 g; I.P. : 0,8 à 1 mg par 20 g <sup>(2)</sup>. Chez le lapin : *per os* 115 mg/kg donnent 50 % de mort (Oelkers), 125 mg 100 %; S.C. : dose léthale 15 mg ou 10-13 répétés 2-3 jours. En I.V. Weese indique comme limite 7 mg/kg, mais Oelkers a toujours vu supporter 9 mg <sup>(3)</sup>, 10-11 étant la limite. Chez les bovidés, Broden et Rodhain (9) indiquent 6 mg/kg S.C. et 5 I.V. Chez l'homme la dose maxima de la pharmacopée est 200 mg, soit 3-4 mg/kg *per os*, soit environ le tiers de la dose léthale. En I.V. il est assez difficile de dépasser 2 mg/kg, bien que ce chiffre ait été dépassé de temps en temps jusqu'à 3 mg. En lavement la toxicité est moindre : 7-10 mg/kg sont supportés chez l'homme; 750 mg/kg chez la souris, selon Weese [cfr. Schmidt et Peter (T.)], est la dose léthale. Selon Fargehr et Gray l'émétique de

(1) Pommade d'Autenrieth : tartre stibié 1, axonge 3.

(2) Mesnil et Brimont, lors de leurs essais, utilisaient 0,3-0,35 mg/20 g souris et 1 mg par 100 g (rat) S.C. ou I.P. W. Yorke et coll. indiquent 1,5 mg/20 g (I.P.) comme dose léthale.

(3) Sauf par des animaux de poids très élevé, selon la loi rappelée dans les généralités.

potassium serait sensiblement plus toxique que les autres, les doses léthales souris I.V. étant par kg en mg Sb : K : 5,7; NH<sub>4</sub> : 7,4; Na : 9,5; Li : 14,3 (cfr. Schmidt et Peter).

**SYMPTÔMES ET LÉSIONS DE L'INTOXICATION AIGÜE.** — En ce cas on a noté de la congestion des viscères, spécialement des veines mésentériques. Les phénomènes inflammatoires sur le tube digestif n'étaient pas très marqués : un peu de dilatation des capillaires des villosités intestinales (intoxication *per os*). Après intoxication par injection sous-cutané on a noté (Weese, Oelkers, Franz) de la congestion des reins, glomérules et autres vaisseaux avec quelques lésions légères et réversibles de l'épithélium et surtout des lésions du foie, pycnose, cariorhexis et nécrose des cellules hépatiques. Les autres organes montrent des lésions plus discrètes : gonflement, trouble et dégénérescence graisseuse légère du myocarde, altération des surrénales, rate congestionnée avec hémosidérine et beaucoup de phagocytose de leucocytes. Les phénomènes de cirrhose hépatique périportale observés par certains auteurs sont niés par d'autres. Des lésions des capillaires viscéraux ne sont pas mises en évidence [cfr. Weese (79)].

L'intoxication chronique évolue avec une symptomatologie assez confuse : diarrhée, cachexie, anémie, stomatite. Les lésions se voient surtout au foie, quoique assez discrètes.

**ACCOUTUMANCE.** — Oelkers a pu faire supporter *per os* 60-85 mg par kilo de lapin journallement pendant 2-4 semaines. Il n'y eut pas de signes d'intoxication, à part une baisse de poids pas très appréciable. Wieland a essayé d'accoutumer en 6 mois des lapins à des doses croissantes, sans résultat très net. Les lapins préparés n'ont pu en général supporter la dose admise comme maxima *per os*, soit 115 mg/kg. Nous avons rappelé plus haut la méthode de Rasori.

**ACTION SUR LES GRANDES FONCTIONS.**

L'action principale paraît s'exercer sur la circulation. Michiels (37) a observé une baisse de la pression artérielle due à la dilatation vasculaire. Selon Chopra (10), Weese (78), l'antimoine trivalent paralyse le muscle cardiaque et les artérioles et capillaires. Il en résulte de la stase dans le domaine splanchnique spécialement (foie et rate en particulier) et la pression baisse par les deux mécanismes : influence sur le cœur et influence sur les capillaires.

Sur le centre respiratoire il y a action d'abord excitante, puis paralysante aux fortes doses. Michiels n'a observé que cette dernière.

La mort aiguë est due au collapsus.

Le choléra antimonial observé parfois chez l'homme est ordinairement attribué à l'action circulatoire. Il se peut que l'action irritante locale de l'émétique soit aussi en cause.

Selon Weese (78), l'injection d'émétique de potassium produit chez le chien un ralentissement du pouls et une baisse de la pression. Pour lui ces phénomènes observés aussi en clinique seraient d'origine centrale (augmentation du tonus du vague) et due à l'ion potassium.

Sur le sang, l'émétique produirait de la leucopénie tant chez le lapin que chez l'homme, mais celle-ci serait passagère chez l'homme.

Il y a augmentation de la phagocytose dans la rate et légère réaction érythropoïétique dans la moelle [cfr. Schmidt et Peter (T.), p. 195; Lucie et Brown]. La leucopénie a aussi été notée au cours des intoxications professionnelles (avec thrombopénie et éosinophilie).

**ACTION VOMITIVE.** — Elle est suffisamment connue, puisque, en dehors de la chimiothérapie, c'est pratiquement la seule indication de l'émétique.

L'action émétisante est due à l'irritation gastrique.

Après introduction orale et selon Sollmann (F.), 30 mg peuvent — *per os* — faire vomir l'homme, phénomène qu'on ne voit quasi jamais après 60 mg I.V. Il y a cependant un autre mécanisme, car l'injection I.V. peut faire vomir. Les traces éliminées par l'estomac ne sont probablement pas en cause et, au surplus, l'action vomitive peut être très rapide. On se rappelle l'expérience célèbre de Magendie : un chien, dont l'estomac est remplacé par une vessie pleine d'eau, vomit après injection I.V. d'émétique. Weiss et Hatcher ont fait vomir de même façon des chats à tube digestif quasi totalement extirpé.

Plutôt qu'une action directe sur le centre du vomissement, ces auteurs admettent une action cardiaque réflexogène.

#### **Thérapeutique expérimentale des trypanosomiasés.**

ACTION « IN VITRO ». — Déjà Broden et Rodhain avaient reconnu une indubitable action *in vitro* sur *Trypanosoma gambiense* à 1 : 500.000 en 35 minutes (contrôle non indiqué), température du laboratoire (6).

Papamarku (40) constate qu'à 1 : 30 millions les trypanosomes sont tués en 48 heures (température de la chambre-milieu sérique).

Pour W. Yorke et collaborateurs (80), à 37° la concentration léthale en 24 heures (*Trypanosoma rhodesiense*) atteint 1 : 6,400,000 (temp. 37°).

ACTION « IN VIVO ». — Il est assez difficile de définir l'index chimiothérapique, car la stérilisation produite chez les petits animaux est quasi toujours suivie de rechute. La stérilisation est très rapide et est faite ordinairement en 10-30 minutes. Les variations sont du reste assez considérables selon les espèces de trypanosomes. *Trypanosoma lewisi* n'obéit pas à l'émétique, pas du tout *in vivo*, très faiblement *in vitro* [Broden et Rodhain (6-7)].

CHIMIO-RÉSISTANCE. — Elle est difficile à obtenir. Cepen-

dant, on a observé qu'une souche rendue résistante à l'atoxyl devenait assez facilement résistante à l'émétique (cfr. chapitre de la chimio-résistance, partie II).

#### **Thérapeutique de la maladie humaine.**

**PRÉPARATION ET ADMINISTRATION.** — L'émétique s'emploie uniquement en solution à 1 % non bouillie et fraîche (en eau physiologique ou, selon certains médecins, en eau glucosée à 50 ‰).

La voie d'introduction est purement veineuse (1). La dose humaine normale est de 100 mg *pro dosi*, mais il convient de débiter par 60 ou 70 et de monter progressivement à la pleine dose. Cette dose est répétée 10 ou 12 fois quotidiennement ou tous les deux jours.

L'action stérilisatrice est extraordinairement rapide. Broden et Rodhain (6-7) l'avaient déjà notée dans les 10-15 minutes qui suivent l'injection. Par contre, la rechute après une seule injection est très rapide; même une série d'injections n'assure pas régulièrement la stérilisation définitive à la première période. Kerandel dut cependant sa guérison à ce produit (19).

A la deuxième période le médicament s'est montré peu actif. Aussi l'émétique de potassium apparaît-il actuellement plutôt comme un médicament d'appoint vivant des contre-indications des arsenicaux : arséno-résistance, troubles oculaires, etc.

On l'utilise aussi comme traitement de complément et en association. Autrefois il était courant à Léopoldville de donner, au moins aux sujets à la première période, une injection hebdomadaire d'atoxyl et une injection d'émétique. Il est assez difficile d'affirmer que ce traitement combiné présentait une très nette supériorité sur le traitement arsenical.

L'association avec le Bayer 205 a, en médecine expéri-

---

(1) WALRAVENS (77) a recours, sans succès, à la voie orale.

mentale et en médecine vétérinaire, des bases assez solides. Cette association est moins bien connue en médecine humaine (cfr. Synergie, partie II).

**PHÉNOMÈNES TOXIQUES.** — L'injection doit être strictement intraveineuse, l'introduction accidentelle sous la peau étant suivie d'une violente inflammation locale allant à la suppuration et à la nécrose. Aussi n'est-il pas à recommander de tenter un traitement chez les sujets à veines peu apparentes.

Les accidents généraux sont assez fréquents également et on peut les diviser en accidents aigus et chroniques.

Parmi les accidents aigus, un des plus fréquents et qui peut être considéré comme un signal intéressant est la toux quinteuse et convulsive débutant en cours d'injections. Les vomissements, l'expulsion de mucosités sont plus rares. Tous ces accidents sont du reste en général bénins et nécessitent simplement de la prudence dans la cure. On note parfois des symptômes circulatoires peu graves : bradycardie, baisse de la tension, pouls irrégulier, etc.

Beaucoup plus graves, très inopinés et d'origine assez mal précisée sont les accidents de collapsus cardiaque, qui emportent éventuellement le malade. De tels phénomènes ont été signalés avec une certaine fréquence au cours des traitements faits en Égypte pour la bilharziose [2 pour mille cas (Khalil 20)], soit sur 1 million de sujets traités par an en Égypte, 2.000 décès (Khalil, *ibidem*). En fait, soit à cause des incidents, soit à cause de la longueur du traitement, il y a environ 50 % des malades qui n'achèvent pas la cure (*id.*). Ces accidents, peu prévisibles, sont souvent apparus après 4-5 injections bien supportées.

Au Congo ces faits ne sont pas souvent signalés. J'ai cependant vu un cas mortel chez une négresse jeune, robuste et apparemment à la première période, qui avait reçu une injection faite par un auxiliaire non médecin,

mais dont rien ne permet de croire qu'elle fut techniquement incorrecte.

Christopherson et Gloyne (12) ont observé une mort après injection veineuse de 850 mg (!), vertige, céphalée, douleur thoracique, toux sèche, vomissements, diarrhée. Mort en 12 heures avec lésions du foie et des reins. Van Campenhout (58), en 1910, signale déjà une mort subite après dose sans doute normale (aucun détail n'est donné). Walker (76), sur 34 bilharziens du Katanga, a eu 3 décès dont 2 paraissent imputables à la drogue, étant survenus  $\frac{1}{2}$  heure après la piqûre. Salah et Hassan (50) n'ont pu observer de troubles hépatiques en soumettant à des tests fonctionnels divers des bilharziens traités soit à l'émétique, soit à la foudarine, parfois, au contraire, des améliorations. Selon les expériences de Weese, l'action sur le rein est peu prononcée.

Van den Branden (59), à la suite de Van Saceghem et Nicolas (72), injecte le produit I.V. en suspension dans l'huile jusqu'à 200 mg pour l'adulte, soit environ 3,5 mg/kg. De la toux a été observée chez tous les malades, mais on peut l'attribuer à l'huile (l'émétique était à 4 % et les patients recevaient donc 2 à 5 cc d'huile). Un sujet a présenté des troubles graves après 200 mg et un autre est mort. Cette méthode d'introduction a été abandonnée à juste titre.

#### **Thérapeutique des maladies des animaux.**

Ici encore l'émétique se montre actif sur la plupart des infections des animaux domestiques. Pour ce qui concerne le *T. brucei* on lui préfère le naganol ou des traitements combinés naganol-antimoine. La même association vaut pour le mal de Caderas ou le Su-Auru du chameau des steppes asiatiques (2-56).

Contre *T. congolense* des injections répétées d'émétique peuvent soit amener la guérison, soit faciliter l'obtention

d'un état de prémunition. Contre *T. vivax*, Broden et Rodhain (8-9) ont reconnu très tôt sa grande activité qui en fait un vrai spécifique de cette trypanosomiase. Voir aussi Mouchet et Dubois (38).

En médecine vétérinaire l'injection intra-musculaire chez le bovidé est usuellement bien supportée.

#### Autres combinaisons acycliques de l'antimoine.

Il y a beaucoup de combinaisons de  $Sb^{III}$  qui sont trypanocides; il ne semble pas cependant que, en dehors de l'émétique, elles aient acquis de l'importance pratique.

Les combinaisons de l'antimonyle avec divers acides organiques se sont montrées actives (ac. lactique, citrique). Il en est de même de l'ester glycérique, où  $Sb$  joue le rôle d'acide (formule n° 2) et d'un dérivé comparable comme structure à l'Allochrysin Lumière (formule n° 3).

Rowntree et Abel ont synthétisé des corps où  $Sb^{III}$  est lié au soufre de l'acide thioglycolique (formules n°s 4-5), qui tous ont une certaine activité. Launoy et coll. ont également utilisé ces substances ou d'autres voisines y compris la combinaison d'un radical cyclique  $Sb \equiv (S - C_6H_5 - OH - COONa_3)$ , -antimoine -trithiosalicylate de sodium (25-26).

La dose léthale *per os* chez le rat est pour la triamide thioglycolique (34,4 %  $Sb$ ) environ 60 mg, contre 100 mg pour l'émétique (par kg). Launoy et coll. indiquent pour deux produits une dose limite de 1 mg/20 g (I.V.). Ils ne donnent pas de stérilisation durable dans l'infection expérimentale à *T. congolense* à la  $\frac{1}{2}$  dose mortelle.

#### Thérapeutique humaine.

Le  $Sb^{III}$  thio-malate de lithium (16 %  $Sb$ ) a été introduit assez récemment en médecine humaine (anthiomaline-specia) (voir formule n° 6); 1 cc de la solution du commerce contient 10 mg  $Sb$  (solution à 6 % du produit).

Launoy (26), ayant constaté sa synergie avec le moranyl dans l'infection expérimentale à *T. congolense*, a eu l'idée d'essayer chez l'homme atteint de trypanose un mélange des deux drogues. Des essais ont été faits au Cameroun par Bertrand (3) et par Rousseau au Congo (49). Le mélange de choix selon Bertrand comporte moranyl 10 g et anthiomaline 1,80 g et s'injecte à la dose de 20 mg/kg I.V. (hebdomadaire 10 fois). Le produit a une excellente action stérilisante de longue durée et convient aux sujets à la première période, spécialement si l'arsenic est contre-indiqué.

Il ne paraît pas agir favorablement sur les altérations du liquide rachidien (on peut par après utiliser la tryparamide). Rousseau a également utilisé le produit, mais la courte durée de l'observation ne lui a pas permis d'être très affirmatif. De l'albuminurie a pu apparaître, comme il se conçoit (moranyl), mais n'a pas présenté de gravité.

#### Antimosan et fouadine.

Il s'agit de complexes antimoniaux dérivant de la pyrocatéchine, l'antimosan (Alt Antimosan) ne différant de la fouadine que par le remplacement du potassium (antimosan) par du sodium (fouadine) (1).

CHIMIE. PHARMACOGNOSIE. — Teneur Sb 12,5 % (antimosan), 13,5 % (fouadine). Ce complexe d'un noyau cyclique est plus stable que l'émétique, donnant une solution neutre, stable, ne précipitant pas par les solutions acides ou alcalines. En présence de fer il y a une coloration rougeâtre due à la pyrocatéchine et, du reste, sans importance (formule n° 7).

PHARMACODYNAMIE GÉNÉRALE. — Elle se rapproche fort de celle de l'émétique, avec, cependant, des nuances intéressantes.

---

(1) L'antimosan vétérinaire est, comme la fouadine, à base de sodium; fouadine et antimosan sont vendus en ampoules dont 1 cc=8,5 mg Sb.

**ACTION LOCALE.** — La solution d'antimosan et surtout de fouadine est bien supportée dans le muscle.

**ACTION GÉNÉRALE.** — La toxicité calculée en antimoine est moindre que celle de l'émétique : 8mg (1 mg Sb) est la dose léthale souris (I.P.), contre 1 mg = 0.37 mg Sb pour l'émétique. Nieschulz indique pour l'antimosan vétérinaire comme dose 60 % léthale en cc/kg. chez la souris 15 cc, chez le rat 5 à 10 cc, chez le cobaye 20 cc (il s'agit de la solution commerciale).

Chose digne de remarque, le produit est plus toxique par voie sous-cutanée que I.P. ou I.V.

Bock indique 85 % de morts avec 8 mg par 20 g S.C. et 50 % I.P. chez la souris. Chez le rat 100 mg S.C. aux 200 g donnent 75 % de morts, alors que la même dose I.P. n'occasionne pas de mort.

Pottier donne le chiffre suivant : dose tolérée I.V. au kg (rats), fouadine 1.070 mg (170 mg Sb) tolérée S.C. 189 (30 mg Sb). [Cf. Rodhain, Dubois et Hendrix (48).]

Selon Bock, l'élimination de l'antimoine se ferait sous forme pentavalente moins toxique et cette transformation se ferait difficilement sous la peau. Les grosses doses de fouadine sont éliminées rapidement par le rein (50 % le 1<sup>er</sup> jour), bien que de petites quantités s'éliminent peu à peu. Les doses thérapeutiques s'éliminent par quantités modérées (20 à 60 % les 3 premiers jours) par les urines.

Malgré la légère différence entre le K-antimosan et la Na-fouadine, il existe quelques différences pharmacologiques entre les deux composés. La concentration de la solution est plus grande (63 mg de fouadine au cc contre 50 d'antimosan, soit respectivement 8,5 mg Sb contre 6,25 mg Sb); le volume de l'injection peut donc baisser. Le pH voisin de 7 donne une meilleure tolérance locale.

En outre Na est mieux toléré que K par la circulation, mais ceci, à dire vrai, n'est notable qu'aux grosses doses.

INTOXICATION. — Aux doses toxiques on a noté de la dégénérescence graisseuse du foie, la congestion de la rate, de la glomérulite. Le rein est peu altéré (Weese, *loc. cit.*), le foie moins qu'avec l'émétique. Chimiquement l'antimosan se trouve dans le tube digestif, le foie, la rate, les reins, le cœur.

Les cas mortels sont rares.

#### **Thérapeutique de la trypanosomiase expérimentale.**

ACTION « IN VITRO ». — Elle est notée par Uhlenhuth et coll. <sup>(1)</sup> (57).

*In vivo* Collier et Slegert (13) indiquent dans la nagana expérimentale les chiffres suivants en milligrammes par kilo (fouadine) : souris, D.T. 500, D.curat 150, I.ch. 3,3; cobaye, D.T. 210, D.curat 140, I.ch. 1,5; lapin, D.T. 80, D.curat plus grande que 80, I.ch. plus petit que 1.

Kikuth (cf. Schmidt et Peter, T., p. 169) indique pour la fouadine un index plus grand que 3 pour le *brucei* et plus grand que 1 pour *congolense*. De grosses doses *per os* ont pu guérir les souris (52).

La chimiorésistance paraît difficile à obtenir avec la fouadine.

#### **Thérapeutique de la maladie du sommeil.**

Quant à la préparation, on utilise uniquement la solution de commerce. L'administration se fait soit par les veines, soit par les muscles; dans l'ensemble le produit n'a pas donné satisfaction.

Kleine a utilisé sans succès de petites doses d'antimosan (21).

Zschucke a traité 5 cas à la dose totale de 68,5 cc sans résultat satisfaisant (selon Schmidt et Peter, T., p. 71).

---

(1) UHLENHUTH, KUHN et SCHMIDT (57) indiquent : émétique K. D.L. 0.8-1, D.tryp. 0,4, D.curat. n'existe pas. Alt. antimosan, D.L. 8. D.tryp. 1. D.curat. 2.

Schwetz (54-55) a cité 2 cas de trypanosomiase arsénorésistante obéissant à la fouadine. Mais tout ce qu'on peut dire c'est que ces sujets ont été stérilisés; leur sort ultérieur n'est pas connu.

Van den Branden (62) n'a eu que des résultats insuffisants dans l'antimosan chez l'homme.

Cependant, la bonne tolérance ne doit pas être oubliée et le produit peut constituer une ressource importante en cas d'arsénorésistance, spécialement en association avec la germanine.

#### **Thérapeutique des trypanosomiasés du bétail.**

Les observateurs d'Afrique du Sud estiment l'action de l'antimosan comme très favorable dans l'infection à *T. congolense* et *vivax* et moins toxique que l'émétique (1). Schwetz a eu de bons résultats au Congo.

L'action contre *T. brucei* est aussi appréciable; l'association au naganol est cependant souhaitable. Le produit influencerait favorablement les troubles nerveux du mal de Caderas, en association avec le naganol (Seegert 56). Contre le su-auru des chameaux des steppes asiatiques, l'antimosan n'empêche pas les rechutes et doit être associé au naganol.

**FOUADINE CALCIQUE.** — Une fouadine, où le calcium remplace le sodium, a été préparée et paraît montrer quelques avantages. La solution isotonique contient par cc 14,3 mg Sb, contre 8,5 mg pour la combinaison sodique, de telle façon que 3 cc correspondent à 5 cc de l'ancienne solution.

Selon Weese (cf. Schmidt et Peter, T.), la toxicité I.V. et S.C. chez la souris ne diffère pas du produit précédent et la répartition de l'antimoine dans l'organisme n'en paraît pas différente.

(1) Cfr. SCHMIDT et PETER (T.), pp. 135 et suiv.

Par contre, pharmacologiquement, l'action cardiotoxique du calcium se laisse reconnaître.

Le médicament a été employé dans la bilharziose, sans paraître présenter de bien grands avantages. Nous n'en connaissons pas l'action dans la trypanosomiase.

#### Dérivés antimoniaux de la quinoléine.

R. Pottier (44) a préparé une série de complexes antimoniaux de la quinoléine où Sb est tantôt trivalent, tantôt pentavalent. Ces produits ont été expérimentés sur les trypanosomiasis expérimentales des petits animaux par Rodhain, Dubois, Hendrix (48). L'expérimentation chez l'homme a été faite au Congo belge par Van Hoof (73-74).

Le premier produit réalisé fut Dn6, sur lequel la firme donne les détails suivants :

Le Dn6 est, du point de vue chimique : l'antimonyl-bis-ortho-oxyquinoléine ana-sulfonate de diéthylamine.

Il contient de l'antimoine trivalent rattaché à deux noyaux quinoléiques sulfonés.

L'intérêt de ce noyau réside dans le fait qu'il s'est montré doué, dans différents cas, de propriétés thérapeutiques précieuses.

En effet, il est à la base d'un antiseptique puissant : le chinol, et d'un amœbicide efficace : le chardyl ou yatrène.

La formule brute du Dn6 est  $C_{26}H_{31}O_5N_4S_2Sb$ .

Sa formule développée probable (voir nos 8-9, formules du Dn7 et Dn18).

Ce composé présente un certain intérêt au point de vue théorique.

En effet, c'est la première fois qu'on a préparé un dérivé d'antimone à l'aide d'une substance cyclique ne contenant dans sa molécule qu'un seul groupement oxydyle.

Contrairement aux sels de potassium et de sodium, le sel de diéthylamine est extrêmement soluble dans l'eau.

Placée dans le vide sulfurique, la solution aqueuse concentrée du Dn6 abandonne très lentement des cristaux de couleur jaune clair se présentant sous l'aspect d'une masse fibreuse à reflets micacés.

Ces cristaux sont très solubles dans l'eau, mais insolubles dans l'alcool, l'éther, l'éther de pétrole, le benzène et les autres solvants ordinaires.

La solution aqueuse précipite très lentement par l'hydrogène sulfuré; elle précipite également par les alcalis.

Ultérieurement, toute une série de ces produits, jusqu'au Dn20, furent synthétisés et tous montrèrent une activité trypanocide, du reste variable, ainsi que leur action irritante locale.

La toxicité de ces produits est en I.V. et calculée en Sb 2 à 4 fois plus faible que celle de l'émétique, mais plus forte de beaucoup que celle de la fouadine. Ceux de ces produits qui sont pentavalents sont sensiblement moins toxiques, malgré une teneur plus grande en antimoine (comparer au tableau Dn9 et Dn18).

En réalité, seuls le Dn7 et le Dn18 ont été introduits dans la thérapeutique et dans le commerce. Aussi bornons-nous notre étude à ces produits sur lesquels, du reste, des études plus complètes dans la maladie humaine seraient souhaitables.

*Dn7-Stibilase* :  $Sb^{III}$  oxyquinoléine sulfonate de diéthylamine est une poudre brunâtre, soluble dans l'eau, irritante pour les tissus et douée d'une certaine action trypanocide chez les animaux de laboratoire. D.T. S.C. 120 mg/kg, I.V. 60 mg (rat); Sb : 16 %.

Chez l'homme, Van Hoof a injecté des doses de 250 à 500 mg tous les deux jours. La vitesse de stérilisation atteint environ 1 heure, la rechute étant assez rapide : environ 15 jours. Van Hoof a donné jusqu'à 8 g et a constaté une action favorable, même éventuellement à la deuxième période, ce qui est rare pour un antimonial. La firme productrice ne cite pas la trypanosomiase comme indication du produit.

*Dn18-Trystibine* :  $Sb^{III}$  méthylène bisulfite aminoquinoléine sulfonate sodique. — Poudre amorphe brun-noir,

contenant 7-8 % Sb, solution facile dans l'eau (neutre et se conservant au moins 24 heures). La solution ne doit cependant pas être stérilisée et il faut éviter le contact du fer (aiguilles de nickel, de platine).

PHARMACOLOGIE. — Selon Van den Branden et Potier (66), la dose limite pour le rat est de 150 mg/kg I.V. et pour le lapin 50 mg/kg I.V. (3 animaux sur 5 devant survivre 6 jours).

L'élimination est surtout urinaire, la quasi-totalité de l'antimoine s'éliminant en 5 jours.

La tolérance locale est assez bonne, bien que chez l'homme l'injection intra-musculaire soit quelque peu irritante.

TRYPANOSOMIASE EXPÉRIMENTALE. — Rodhain, Dubois, Hendrix (48) lui ont reconnu, à la demi-dose mortelle, une action trypanocide nette vis-à-vis de *T. congolense* et *T. gambiense*. La répétition des doses, 4 fois la demi-dose mortelle (en 15 jours), donne régulièrement la guérison avec le *T. congolense*. Avec le *T. rhodesiense*, les résultats paraissent seulement temporaires.

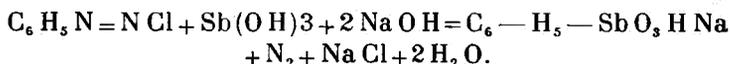
TRYPANOSOMIASE HUMAINE. — Van Hoof (74) a constaté une stérilisation s'établissant très rapidement, 7 minutes pour la dose de 500 mg, avec une rechute en général assez rapide (entre 7 et 72 jours). La dose usuelle est entre 250-500 mg, 750 ayant été donnés. La cure totale comprend 7 à 8 g, même 10 g, selon Van Hoof (injection 2 fois par semaine). Les résultats ont été favorables, et même à la deuxième période on a pu citer des améliorations cliniques et liquidiennes.

TRYPANOSOMIASE DES ANIMAUX DOMESTIQUES. — Van Hoof et Henrard (75) n'ont reconnu qu'une faible activité à ce produit, Van Sacceghem l'estime insuffisant, tant vis-à-vis de *T. congolense* que de *T. vivax*, ainsi du reste que les autres Dn (71).

**Dérivés antimoniaux organiques pentavalents.  
Acides phénylstibiniques.**

Il s'agit ici de véritables composés organiques de l'antimoine où ce métalloïde est fixé directement au carbone. Leurs formules les rapprochent des acides arsiniques et l'on peut comparer arsacétine et stibényl, néostibosan et atoxyl, etc. Leurs produits de réduction sont du reste comparables : phénylstibinoxyde et stibiobenzène.

Ces acides ont été synthétisés (Schmidt 1911) (1) par diazo-synthèse :



On utilise ordinairement des sels divers et il faut noter qu'au contraire du sel de sodium pyroantimonique, le sel sodique de ces acides est soluble.

**Pharmacodynamie.**

**ABSORPTION.** — En pratique, elle est quasi uniquement parentérale. Hayek (15) a montré que le stybényl se résorbe *per os* chez le chien.

La répartition dans les tissus a été étudiée par Boyd, Napier et Roy (1931) (4), en utilisant le néostibosan chez le singe; après injection unique elle n'a rien de caractéristique. Le foie et la rate, organes riches en cellules réticulo-endothéliales, sont assez pauvres; après une série d'injections, le foie et le rein sont riches; on en trouve un peu dans les poils (2). L'élimination est surtout rénale;

(1) BREINL et NIERENSTEIN (1909) avaient déjà préparé en 1909 des acides phénylstibiniques (par réaction de  $\text{SbCl}_3$  sur l'aniline et oxydation ultérieure). Ils en avaient reconnu l'activité trypanocide (5).

(2) POLICARD et BOUCOMONT (43) ont retrouvé (par histospectrographie) de l'antimoine dans les poumons, le foie et, en une moindre mesure, dans la rate chez un enfant mort après un long traitement pour kala-azar (divers antimoniaux).

après dose thérapeutique de néostibosan 40 % de l'antimoine sont éliminés dans les 24 premières heures par l'urine.

**ACTION LOCALE.** — Ces produits sont beaucoup moins irritants que l'émétique de potassium et peuvent en général être injectés dans les muscles.

**TOXICITÉ.** — La toxicité de ces composés pentavalents est sensiblement moindre que celle des antimoniaux trivalents, bien que la nature du groupe cyclique puisse influencer ici de façon appréciable. En injection sous-cutanée, la souris supporte 40 mg néostibosan pour 20 g, soit 16,8 mg Sb<sup>V</sup>, contre 0,8 mg (correspondant à 0,30 Sb<sup>III</sup>) d'émétique.

**ACTION SUR LES GRANDES FONCTIONS.** — Chez l'homme on a signalé des vomissements, des crises anaphylactoïdes et de la jaunisse, mais ces accidents sont rares avec le néostibosan. Selon Chopra (*loc. cit.*), Weese (Schmidt et Peter, T., p. 201), l'action circulatoire de ces produits rappelle celle de l'antimoine trivalent, mais plus discrète. On note de la chute de la pression artérielle due en partie à de la dilatation et à de la diminution d'activité du cœur gauche; en partie à la dilatation vasculaire dans le territoire splanchnique, intestins, foie, rate). Il y a de l'augmentation de pression dans l'artère pulmonaire. La sécrétion d'adrénaline augmenterait. Le foie, la rate se dilatent avec augmentation de la contractibilité de cette dernière. Les grosses doses peuvent paralyser le centre respiratoire.

Selon Zia et Forkner, Pan (cf. Schmidt et Peter, p. 200), le néostibosan n'exerce pas chez le lapin d'action hémotoxique appréciable, en particulier il n'y a pas d'agranulocytose.

**INDICATIONS.** — Les acides phénylstibiniques ont trouvé leurs principales indications dans le traitement des lei-

shmanioses. Plusieurs produits ont du reste disparu du commerce, comme le stibényl <sup>(1)</sup> et le stibosan <sup>(1)</sup>. Pour ce dernier produit c'est peut-être regrettable, parce que son action expérimentale sur le sodoku expérimental est puissante. (Le traitement de la maladie humaine ne nous est pas connu.)

D'autres de ces combinaisons, comme l'uréestibamine ou stiburée <sup>(2)</sup>, sont des compositions assez incertaines, mélanges de dérivés uréiques avec de l'acide paraminophénylstibinique; néostam <sup>(2)</sup>, combinaison de p.aminophénylstibinate de sodium avec le glucose.

#### Thérapeutique des trypanosomiasis expérimentales.

ACTION « IN VITRO ». — Le stibényl et le stibosan ont une action faible; selon W. Yorke et coll. (*loc. cit.*), la concentration léthale en 24 heures est 1 sur 12.800, contre 1 sur 6.400.000 pour l'émétique.

ACTION « IN VIVO ». — Ces mêmes auteurs indiquent pour le stibényl 10 mg et le stibosan 5 mg comme dose curative (*T. rhodesiense*) par 20 mg de souris. Ramsin et Schnitzer (46) indiquent comme dose curative pour le stibényl 3 à 5 mg par 20 g souris S.C. (*nagana prowazek*). Le stibosan agit sur l'infection non pathogène à *T. nabiasi* du lapin (Kroo, 1936) (24). Le néostibosan semble particulièrement peu trypanocide, malgré sa haute teneur en antimoine.

Remarquons que les chiffres de W. Yorke et coll. donnent un index assez favorable de 3 pour le stibénylstibosan. La stérilisation est toujours lente. Nous verrons plus tard qu'ici, comme en matière d'arsenicaux pentavalents, on admet la réduction en Sb trivalent comme mécanisme de l'action. La plus facile réduction du stibényl ou

---

(1) Stibényl 33 % Sb, stibosan 31 %.

(2) Stiburée, environ 35 %; neostam 30 %; néostibosan 42 % Sb.

du stibosan comparée à celle du pyro-antimoniote expliquerait l'activité trypanocide des uns et la non-activité de l'autre.

L'action de ces produits sur *T. congolense* est nulle.

#### **Thérapeutique de la maladie humaine.**

Ces produits ont été peu expérimentés et ne paraissent, du reste, par intéressants. Van den Branden et Van Hoof ont constaté que le stybényl est faiblement actif (67).

Le stibosan a une stérilisation plus lente que celle de l'émétique et une action médiocre sur les trypanosés à la deuxième période (Van den Branden 61).

Zschucke (Schmidt et Peter, T., p. 71) a traité 5 cas avec de grosses doses de néostibosan (0,2, 0,3, 0,45, 0,60, 0,75, 0,90, 3 fois 1 g, en tout 6,2 g en 11 jours) sans résultat satisfaisant; en association avec la germanine à haute dose (jusqu'à 3 g), l'action a été meilleure, mais il est probable que c'est ce dernier produit qui a été surtout actif.

Comme le remarquent Schmidt et Peter, des essais dans ce sens avec un antimonial plus trypanocide seraient préférables. Kleine (21) avait noté une action favorable de la thérapeutique germanine plus stibosan.

PHÉNOMÈNES D'INTOXICATION. — Ils sont très rares, surtout avec le néostibosan. Le rhumatisme antimonial de  $Sb^{III}$  manque; également la toux et les vomissements sont rares.

#### **Combinaisons du type phénylstibinoxyde.**

Sdt 411 est un produit de réduction du stibényl (formule n° 11) et en réalité une combinaison du p.acétylamino-phénylstibinoxyde (voir formule n° 15). Teneur  $Sb^{III}$  12,5 %; substance bien soluble dans l'eau avec réaction neutre.

PHARMACOLOGIE. — Selon Weese, la dose limite souris dépasse quelque peu 4 mg pour 20 g I.V.; selon Kikuth, 2,5 à 3 mg S.C. Le chat supporte 50 mg/kg. Chez le lapin, dose tolérée I.V., 100 mg/kg (cf. Schmidt et Peter, T., p. 216).

TRYPANOSOMIASE EXPÉRIMENTALE. — Kikuth a constaté que le produit est inactif contre *T. congolense*, que 1 mg guérit la souris à *T. brucei* ou *T. gambiense*.

La stérilisation chez les petits animaux est rapide, au contraire de ce qui se passe avec les produits pentavalents.

Van den Branden et Van Hoof (70) ont, eux, reconnu une action contre *T. congolense* chez le rat; W. Yorke (Schmidt et Peter, T., p. 218), une action contre *T. rhodesiense* chez la souris. L'index chimiothérapique, d'environ 2,5-3 pour Kikuth, est à peu près 4 pour Yorke.

TRYPANOSOMIASE HUMAINE. — Des essais de Van Hoof (70) au Congo belge montrent qu'à la dose de 200 mg I.V. il y a stérilisation en 1 heure environ, la rechute étant assez rapide (entre 6-45 jours). Quelques traitements prolongés en combinaison avec le Bayer 205 ont paru favorables.

#### Combinaison arséno-antimonique.

L'association de ces deux médicaments est bien ancienne, puisque Broden et Rodhain utilisèrent dès 1908 l'atoxyl et l'émétique et que Laveran avait reconnu expérimentalement à ce traitement une activité plus grande. Mais nous voulons envisager ici des combinaisons chimiques et non des thérapeutiques associées.

Beck, en 1910, constate l'action trypanocide d'une combinaison d'acide p.aminophénylarsinique avec l'oxyde d'antimoine (atoxyl d'antimoine).

Mouchet et Dubois (39) ont utilisé un émétique arsenical préparé par Yvon, sans lui reconnaître, du reste, de très gros avantages sur l'émétique ordinaire.

Dans ces dernières années, Schmidt a synthétisé un produit d'un type différent : le

**Sdt 386 B., DÉRIVÉ DE L'ARSENOSTIBIOBENZÈNE.**

**Propriétés physiques et chimiques.**

Poudre brune, bien soluble dans l'eau (solution neutre). Teneur As 18 %; Sb 20 %. Instable en présence de l'oxygène (formule n° 16).

**PHARMACOLOGIE.** — Action locale assez irritante ne permettant pas l'injection sous-cutanée. Selon Weese, la dose limite chez le lapin I.V. est de 75 mg/kg. Chez la souris, 3 mg par 20 g. Chez le chat, 200 mg/kg S.C. amène la mort en 3 h.  $\frac{1}{4}$  avec œdème pulmonaire et insuffisance du cœur gauche.

Selon Kikuth (Schmidt et Peter, T., p. 209) la dose tolérée pour 20 g de souris S.C. ne serait que 1,33 mg.

**TRYPANOSOMIASSE EXPÉRIMENTALE.** — Kikuth a observé une assez bonne activité contre *T. brucei* (index 4). Par contre, pour *T. gambiense* et *T. congolense* surtout, l'action est moins brillante.

Van den Branden (63) lui a reconnu une certaine activité expérimentale contre *T. marocanum* et aussi contre les trypanosomes arsénorésistants. Christison (11) reconnaît une activité de ce produit contre *T. lewisi*, moindre cependant que celle du Sdt 355, qui contient la chaîne de l'arsénophénylglycine.

**TRYPANOSOMIASSE HUMAINE.** — Lester, en Nigeria (30), a traité des malades du sommeil à des doses croissantes hebdomadaires : 100 à 300 mg *pro dosi* (1,750 g en tout). Les résultats ont été assez satisfaisants à la première période, mauvais à la deuxième.

**Traitement intrarachidien.**

Utilisée en siphiligraphie (Swift et Ellis), cette méthode a aussi été appliquée chez les trypanosés. Déjà en 1907, Broden et Rodhain (com. verb.) avaient fait des injections

médicamenteuses dans le cul-de-sac méningé, sans résultats favorables.

Van den Branden et Dubois (1914), Heckenroth et Blanchard (16), utilisant soit le 914, soit le sérum salvarsanisé par injection veineuse chez le sujet même, n'ont pas plus de succès.

En 1920, Marshall, en Uganda, remet ce traitement en honneur (autosérum salvarsanisé ou non) (32). Lefrou et Ouzilleau (28), Van den Branden et Van Hoof (68) ne peuvent confirmer la valeur de cette méthode, qui paraît être tombée dans l'oubli. Ces derniers auteurs ont observé la même inefficacité avec le Bayer 205 (69).

#### **Traitement intracarotidien.**

Selon Damas Mora (14), c'est Silvera Ramos qui, en Angola, utilisa le premier l'injection intracarotidienne de tryparsamide. On trouvera les détails techniques dans l'article de Damas Mora. L'application serait relativement aisée, sans danger et bien active contre les manifestations cérébrales et même oculaires. Damas Mora cite 31 malades ayant reçu au total plus de 100 injections. Il est bon de ne pas ponctionner plus de 3 ou 4 fois la même artère (carotide primitive). Des confirmations ultérieures manquent.

#### **Les troubles oculaires au cours du traitement arsenical.**

Les troubles oculaires observés après emploi de l'atoxyl (1) ont rapidement préoccupé les médecins. L'emploi massif de la tryparsamide (1) n'a fait qu'augmenter l'importance de ces accidents auxquels Van den Branden et Appelmans ont consacré une revue générale intéressante (64).

Les troubles visuels sont quasi toujours en relation avec

---

(1) Nous utilisons les noms déposés par raison de facilité, mais sans incriminer plus spécialement telle ou telle marque.

les divers arsenicaux pentavalents. Ils peuvent être d'une réelle fréquence :  $> 5\%$  chez Broden et Rodhain (atoxyl),  $3\%$  chez Mouchet et Dubois (*idem*). Avec la tryparsamide les statistiques sont assez variables. Au Congo on note :

Miss Pearce . . . . .	9/77 ou 11,7 %
Chesterman . . . . .	7/44 ou 17,5 %
Marugo . . . . .	12/132 ou 9,1 %
Laigret . . . . .	9/95 ou 9,47 %
Walravens . . . . .	8/54 ou 15 %
Van den Branden et Appelmans. .	24/118 ou 20 %

Chesterman estime qu'à la seconde période il faut attendre des troubles visuels chez  $30\%$  des sujets suffisamment traités.

Selon Van Hoof, Chesterman, l'association avec la germanine accroîtrait le risque, sans doute par réaction méningée.

La maladie du sommeil n'est pas une condition étiologique indispensable, et Woods et Moore ont noté aux États-Unis  $17,8\%$  de troubles visuels plus ou moins graves chez les syphilitiques traités à la tryparsamide ( $2,1\%$  de ces cas ne seraient pas à attribuer au médicament).

Van den Branden et Appelmans remarquent avec raison qu'il faut une affection bien grave pour faire accepter de tels risques.

Il semble qu'actuellement les traitements routiniers ne connaissent plus de telles séries. Jamot (18), sur 25.000 sujets traités au Cameroun (tryparsamide), note environ  $1\%$  de troubles oculaires et c'est aussi le chiffre donné au Congo par Foréami en 1939.

Du reste, les indigènes manifestent leur confiance aux médicaments et les médecins se plaignent assez rarement.

L'influence de l'altération du système nerveux est manifeste. C'est ainsi que dans la série de Van den Branden et Appelmans, sur 70 sujets avec plus de 50 lymphocytes par millimètre cube, il y a eu 21 cas, et sur 48 ayant moins

de 50 cellules il y en a eu 3. Chesterman a un trouble passager sur 17 sujets à la première période et plus ou moins 30 % à la deuxième période (1).

Cependant, tous les auteurs ont observé, de-ci de-là, des cas malheureux à la première période et l'on en a vu lors de traitements d'affections n'intéressant pas le système nerveux.

Il ne faut pas oublier que la trypanosomiase elle-même est une cause de troubles oculaires. Dans le segment antérieur de l'œil on note des endocyclites ou des kératites diffuses (sans parler de conjonctivite et d'œdème des paupières) (Hissette 17). Pour ce qui concerne le nerf optique, cet auteur signale trois types de lésions dont les deux premières sont curables par la tryparsamide (sans parler de lésions rares de choroïdites).

1. Des atrophies consécutives à la stase papillaire en relation avec l'hypertension du liquide rachidien.

2. Des atrophies simples et spontanées du nerf optique; enfin

3. Des atrophies arsenicales.

Radna attribue aussi un certain rôle à la papillite de stase s'accompagnant de signes discrets de méningite basale et menant éventuellement à de l'atrophie, celle-ci pouvant, du reste, survenir spontanément (45).

Pour Van den Branden et Appelmans il n'y aurait pas de relation bien évidente entre l'hypertension liquidienne et ces accidents, et la papille de stase serait rare dans la trypanosomiase. Tel est aussi l'avis de Chesterman.

Lefrou et Goarnisson (27) attirent l'attention sur la fréquence des lésions oculaires reconnaissables à l'ophtalmoscope, non seulement chez les trypanosés traités, mais

---

(1) Cfr. Broden et Rodhain au chapitre de l'atoxyl, et Chesterman au chapitre de la tryparsamide.

encore avant tout traitement et même chez les sujets non trypanosés. Ce travail sera utilement consulté.

Tous ces auteurs tendent cependant à admettre que la pathogénie des troubles visuels est basée à la fois sur les altérations dues à la trypanosomiase et sur l'intoxication proprement dite.

Van den Branden et Appelmans ont essayé de reproduire la maladie sur 33 lapins normaux et 49 lapins infectés par *T. congolense* (infection subaiguë). Ces animaux ont reçu de la tryparsamide normale ou altérée par injection veineuse ou rétrobulbaire, à des doses assez variables, sans montrer de lésions à l'ophtalmoscopie. Les injections rétrobulbaires d'atoxyl ont, chez les animaux infectés, produit 4 fois sur 5 des atrophies de la papille du côté injecté. Les injections hebdomadaires de tryparsamide aux animaux infectés ont paru aussi quelque peu ophtalmo-toxiques. Dans l'ensemble on ne peut parler vraiment de reproduction des accidents observés chez l'homme.

Ces résultats sont en opposition avec beaucoup d'expérimentations qui ont abouti à des lésions constatées histologiquement.

Leinfelder (29) a noté des lésions nerveuses rétiniennes chez l'homme. Quant à la nature du produit, la théorie qui attribue une signification spéciale au chaînon  $\text{NH}_2$  en position para ne doit pas être prise trop au pied de la lettre.

**SYMPTÔMES.** — Le moment d'apparition est assez variable. On peut voir apparaître les troubles oculaires à la première injection. Le plus souvent, cependant, c'est après un certain nombre de piqûres. Chez la moitié des malades de Van den Branden et Appelmans, le début s'est fait dans les 10 premières semaines de traitement à 2 g.

**SYMPTÔMES SUBJECTIFS.** — Sensation de brouillard, de tremblement de l'air. Il n'y a pas à ce moment nécessai-

rement diminution de l'acuité ou du champ visuel, et les symptômes subjectifs peuvent être transitoires.

**SYMPTÔMES FONCTIONNELS.** — L'acuité visuelle diminue fortement. Le champ visuel pour le blanc se rétrécit. Hissette a signalé un fréquent nystagmus. Cet auteur a noté aussi de l'héméralopie (éliminer l'avitaminose A).

**SYMPTÔMES OBJECTIFS.** — Au début on peut noter de l'hyperémie de la rétine et surtout de la papille; ultérieurement, on trouve une papille pâle et atrophique à bord net, sauf dans les cas où persiste de la stase et où, par conséquent, la méningo-encéphalite trypanosomique est en jeu (Hissette).

**PRONOSTIC.** — Il est assez sévère spécialement avec l'atoxyl. Birch-Hirschfeld cite 45 cécités sur 46 malades. La lésion de la tryparsamide serait moins irréversible. C'est ainsi que des 9 sujets de Pearce il y aurait eu 6 récupérations.

**DIAGNOSTIC.** — Il pose pour le praticien colonial, non spécialisé en oculistique, un assez sérieux problème. Hissette fait remarquer avec raison qu'on peut être trypanosé et atteint d'onchocercose oculaire, etc. En outre, il convient de distinguer ce qui est dû à la trypanose de ce qui est dû à l'arsenic. Le plus simple est d'examiner sérieusement les sujets avant tout traitement arsenical et de noter leur acuité visuelle.

**PROPHYLAXIE ET THÉRAPEUTIQUE.** — Il semble que les doses de 2 g chez les trypanosés à la deuxième période sont peu dangereuses. Sur 2.000 trypanosés, Hissette (1932) n'a observé qu'un seul accident, du reste en partie régressif. Cependant Chesterman a à peu près le même pour cent d'accidents oculaires avec les doses fortes, moyennes et faibles.

Quant à la thérapeutique, à part la suppression de l'arse-

nic, qui, faite précocement et dans le cas de la tryparsamide, amène la régression des troubles, elle est assez banale. L'hyposulfite de soude n'est certainement pas curatif (Chesterman). Van den Branden, Appelmans et Pottier (65) estiment l'association tryparsamide-hyposulfite plus toxique chez le lapin que la tryparsamide seule (lésions rénales).

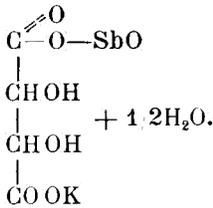
Les résultats extraordinairement heureux obtenus par Raingeard (47) dans les lésions oculaires dues à la tryparsamide n'ont pas été signalés par ailleurs. L'effet prophylactique est assez incertain.

---

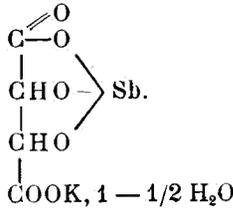
**EMÉTIQUE DE POTASSIUM.**

Trois des diverses formules proposées, la seconde ou la troisième la plus probable.

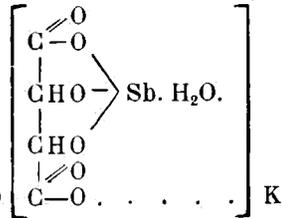
1a).



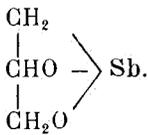
1b).



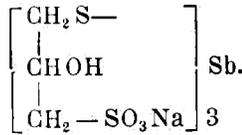
1c).



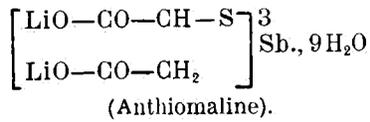
2.



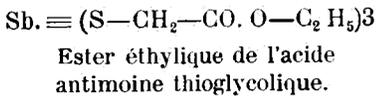
3.



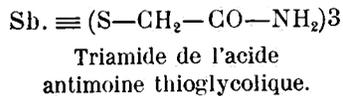
6. SB Thiomalate de Lithium.



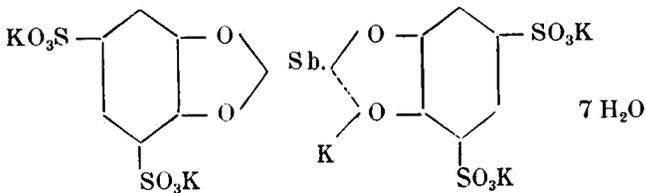
4.



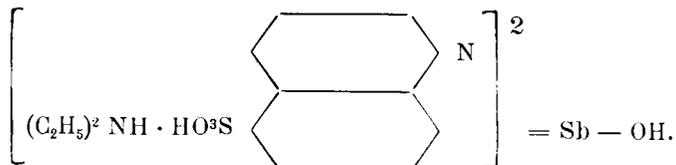
5.



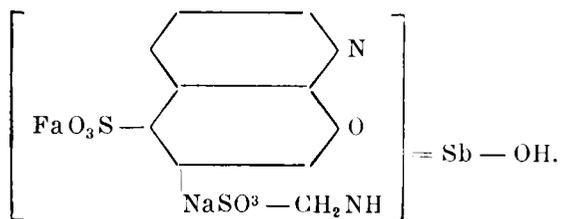
7. Antimosan et Fuadine (en ce cas Na remplace K).



## 8. DN-7.

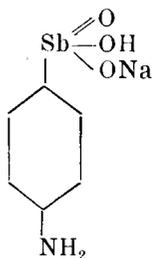


## 9. DN-18.



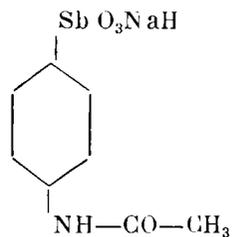
## ACIDES PHÉNYLSBINIQUES (Sb. pentavalent).

10.



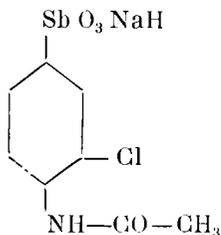
p. Amino phénylstibinate de Na.

11.



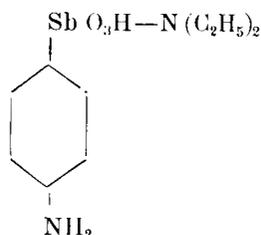
p. Acétylamino phénylstibinate de Na (Stibényl).

12.



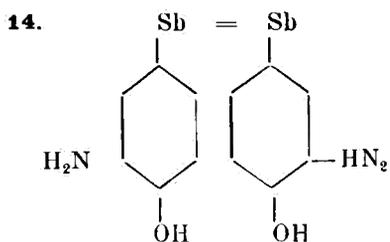
m. Chloro. p. acétylamino phénylstibinate de Na (Stibosan).

13.

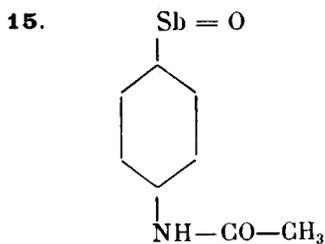


p. Amino phénylstibinate de diéthylamine (Néostibosan).

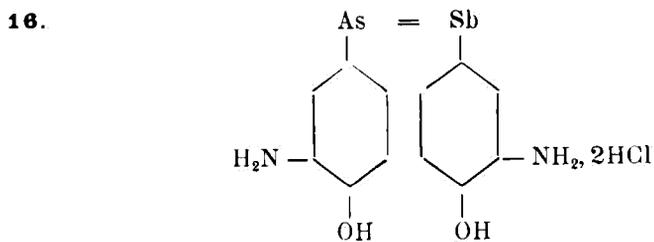
**ANTIMONIAUX CYCLIQUES TRIVALENTS.**



Stibiobenzène (dioxy — diamino)  
(instable).



p. Acétylamino phénylstibinoxyde



Dérivé de l'arthrostibiobenzène.

## REFERENCES (1).

## A. — TRAITÉS ET MONOGRAPHIES.

- BERTHEIM, Handbuch der organischen Arsenverbindungen, Stuttgart, 1913.
- CLAUS SCHILLING, Die Methoden der experimentelle Chemotherapie, Iena, 1938.
- DAUTREBANDE, Les gaz toxiques, Paris, 1933.
- EHRlich et HATA, Experimentelle Chemotherapie der Spirillosen, Berlin, 1910.
- FINDLAY, *Recent advances in chemotherapy*, 1<sup>re</sup> édit., 1930, 2<sup>me</sup> édit., 1939, Londres.
- FISCHL et SCHLOSSBERGER, Handbuch der Chemotherapie, Leipzig, 1934.
- HEFTNER-HEUBNER, Handbuch der experimentellen Pharmakologie (1), Berlin, 1927-1937.
- IDE et HOET, Traité de thérapeutique, Louvain, 1933.
- JESSEN, Cytologie du liquide céphalo-rachidien normal, Paris, 1936.
- LAUNOY, Leçons sur la toxicité, Paris, 1935.
- LAVERAN et MESNIL, Trypanosomes et trypanosomiasés, Paris, 1912.
- MANQUAT, Traité élémentaire de thérapeutique, Paris, 1895.
- OESTERLIN, Chemotherapie, Braunschweig, 1939.
- PETRI, Pathologische Anatomie und Histologie der Vergiftungen (*Handbuch der pathologische Anatomie*, Henke et Lubarsch, Berlin, 1930).
- ROEDER et REHM, Die Cerebrospinalflüssigkeit, Berlin, 1942.
- ROST, Gifte... (*Handbuch der Lebensmittelchemie*, Berlin, 1933).
- SCHMIDT et PETER, Ergebnisse und Fortschritte der Antimontherapie, Leipzig, 1937.
- SICE, La trypanosomiase humaine, Paris, 1937.

(1) Les renseignements bibliographiques les plus complets dans le domaine pharmacologique se trouvent dans HEFTNER-HEUBNER. Dans le domaine chimiothérapique, FISCHL et SCHLOSSBERGER ont une bibliographie très complète, mais plus difficile à consulter. FINDLAY et OESTERLIN sont, à ce point de vue, plus clairs mais moins complets. Pour ce qui concerne l'antimoine, la revue de SCHMIDT et PETER est précieuse (publications récentes).

Le chapitre de l'arsenic est rédigé par HEFTNER et KEESER; le complément (Ergänzungwerk) par KEESER.

Le chapitre de l'antimoine est dû à WIELAND et BEHRENS, le complément étant de la plume d'OELKERS.

- SIMONART, *Éléments de pharmacodynamie et de thérapeutique*, Turnhout, 1939.
- SOLLMANN, *A manual of pharmacology*, Philadelphie et Londres, 1936.
- SPEHL, *Biométrie (Cours de l'Université de Bruxelles)*, 1939.
- STARCKENSTEIN, *Pharmakologie und Toxikologie des Blutes (Handbuch der Haematologie)*, Berlin et Vienne, 1934).
- TALIAFERRO, *Immunology of parasitic infections*, Londres, 1930.
- TOPLEY et WILSON, *Principles of bacteriology and immunity*, Londres, 1936.
- VAUGHAN, J., *The anaemias*, Londres, 1934.
- ZUNZ, *Éléments de pharmacodynamie générale et spéciale*, Paris, 1930-1932.

## B. — ARTICLES DES REVUES.

1. AUBERT et MICHELI (1915), Essais de traitement des infections expérimentales à *Tr. gambiense* et *dimorphon* avec des suspensions huileuses d'arsenic et d'antimoine (métoléine) (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. VIII, p. 28).
2. AMANSCHOULOFF, S. A., ARBOUSOFF, P. N., et SCHURAWLEFF, A. (1924), Wird eine Sterilisation des Organismus durch Anwendung einer durchschnittlichen therapeutischen Dosis « Naganol » (Bayer 205) bei trypanosomen Kamelen (Su-Auru, Chop-Auru, Kapta) erreicht? (*Zbl. Bakt. Orig.*, Bd 113, p. 36).
3. BERTRAND, Y. (1938), Essais de mélange anthioma'line-moranyl dans le traitement de la trypanosomiase humaine (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXXI, p. 522).
4. BOYD, NAPIER et ROY (1931), The distribution of antimony in the body organs (*Ind. Journ. Med. Res.*, t. XIX, p. 285).
5. BREINDL et NIERENSTEIN (1909), The action of aryl-stibinic acids in experimental trypanosomiasis (*An. Trop. Med. and Paras.*, II, p. 365).
6. BRODEY et RODHAIN (1908), Travaux du laboratoire de Léopoldville, III, Bruxelles, p. 55.
7. — (1908), Traitement de la trypanosomiase humaine, 3<sup>me</sup> communication préliminaire (*Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg.*, XII, p. 443).
8. — (1909), Dissociation des *Trypanosoma congolense* et *Cazalbouï* par l'émétique (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. II, p. 125).
9. — (1910), Action de l'émétique sur le *Trypanosoma congolense* (*S. Cazalbouï*) (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. III, p. 283).
10. CHOPRA (1927), An experimental investigation into the action of organic compounds of antimony (*Ind. Journ. Med. Res.*, t. XV, p. 41).
11. CHRISTISON (1934), Ueber chemiotherapeutische Versuche bei des Rotentripanose (*Tryp. lewisi*) (*Zbl. Bakt. Orig.*, Bd 132, p. 228).
12. CHRISTOPHERSON et GLOYNE (1926), The biochemical action of intravenous antimony tartrate injections (*Lancet*, 210, p. 227).
13. COLLIER et SEEGERT (1933), Die Bedeutung des Organismus für dem chemiotherapeutischen Heilungsvorgang (*Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg.*, XXXVII, p. 342).

14. DAMAS MORA (1934), L'emploi de la voie intracarotidienne dans le traitement des périodes avancées de la maladie du sommeil. L'action de la tryparsamide injectée dans la carotide sur les troubles visuels des trypanosés (*Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, t. XIV, p. 25).
15. HAYEK (1923), Ueber orale Verabreichung von Stibenyl (*Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg.*, t. XXVII, p. 268).
16. HECKENROTH et BLANCHARD (1914), État des méninges et injections intrarachidiennes de néosalvarsan dans la trypanosomiase humaine (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. VII, p. 63).
17. HISSETTE (1930), Affections oculaires de la trypanosomiase (*Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, t. X, p. 423).
18. JAMOT (1929), La maladie du sommeil au Cameroun en janvier 1929 (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXII, p. 473).
19. KERANDEL (1910), Un cas de trypanosomiase chez un médecin (auto-observation) (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. III, p. 642).
20. KHALIL (1935-1936), A discussion on the criteria of cure from bilharzia (*Journ. Egypt. Med. Ass.*, t. XVIII, p. 228).
21. KLEINE (1928), Rapport sur le nouveau foyer de maladie du sommeil à Ikoma (*Soc. des Nations, Organ. d'Hyg.*, C. H. 629, p. 8).
22. KOLLE, HARTOCH, ROTHERMUNDT et SCHURMANN (1913), Ueber neue Prinzipien und neue Präparate für die Therapie der Trypanosomeninfektionen (*Deut. Med. Woch.*, t. XXXIX, p. 825).
23. KUHN et SCHMIDT (1926), Neuere Erfahrungen mit Antimonpräparaten bei Tropenkrankheiten (*Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg.*, Beiheft 1).
24. KROO (1936), Die spontane apathogene Trypanosomeninfektionen des Kaninchen (*Zeitschr. Imm. Forsch.*, t. LXXXVIII, p. 117).
25. LAUNOY (1935), De l'action synergique de l'arsenic et de l'antimoine dans le traitement du Nagana expérimental de la souris (*Bull. Soc. Path. Exot.*, p. 324).
26. LAUNOY, NICOLLE et M<sup>lle</sup> PRIEUR (1932), De l'action synergique du 205 Bayer, 309 Fourneau et de quelques composés organiques d'antimoine, dans la trypanosomiase expérimentale à *Trypanosoma congolense* de la souris (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXV, p. 65).
27. LEFROU et GOARNISSON (1939), Les lésions oculaires chez les noirs trypanosés avant tout traitement. L'importance des carences alimentaires (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXXII, p. 424).
28. LEFROU et OUZILLEAU (1922), La thérapeutique intrarachidienne dans la maladie du sommeil (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XV, p. 59).
29. LEINFELDER (1938), Pathologic changes in amblyopia following tryparsamide therapy (*Journ. Amer. Med. Ass.*, t. CXI, p. 1276).
30. LESTER (1935), Report of the tse-tse investigation (*Nigeria Rep. Med. Health Serv.*, 1934).
31. MANSON (1908), My experience of trypanosomiasis in Europeans and its treatment by atoxyl and other drugs (*Ann. Trop. Med. and Parasit.*, II, p. 33).
32. MARSHALL, A new method of treatment of trypanosomiasis (*Trans. Roy. Soc. Trop. Med. a. Hyg.*, t. XV, p. 10).

33. MASOIN, P. (1903), De la rapidité d'absorption des poisons par l'organisme (*Arch. Int. pharmacodyn. et therapie*, t. XI, pp. 465-481).
34. MASTERS (1918), The treatment of human trypanosomiasis by injection antimonique oxide (*Journ. Trop. Med. a. Hyg.*, t. XXI, p. 146).
35. MESNIL et BRIMONT (1908), Sur l'action de l'émétique dans les trypanosomiasis (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. I, p. 44).
36. MESNIL et NICOLLE (1906), Traitement des trypanosomoses par les couleurs de benzidine. I. Étude chimique. II. Étude expérimentale (*Ann. Inst. Pasteur*, t. XX, pp. 417 et 513).
37. MICHIELS, F. (1921), Diverses agonies dues au tartre stibié (*Arch. Intern. Pharmacodyn. et therapie*, t. XXV, p. 217).
38. MOUCHET et DUBOIS (1913), Note sur le traitement des trypanosomiasis animales (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. VI, p. 533).
39. — — (1914), Essais thérapeutiques dans la trypanosomiasis humaine (*Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg.*, Beihefte, t. XVIII, p. 3).
40. PAPAMARKU (1927), Versuche über die wirkung chemotherapeutische Stoffe auf Spirochäten und Trypanosomen in vitro (*Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. Kr.*, t. CVII, p. 407).
41. PLIMMER et BATEMAN (1908), Further results of the experimental treatment of trypanosomiasis (*Proc. Roy. Soc.*, t. LXXX, p. 477).
42. PLIMMER et THOMPSON (1907), A preliminary summary of the results of experimental treatment of trypanosomiasis in rats (*Proc. Roy. Soc.*, t. LXXIX, p. 505; voir aussi t. LXXX, p. 1).
43. POLICARD et BOUCOMONT (1933), Detection histospectrographique de l'antimoine dans les organes après traitement antimonté (*C. R. Soc. Biol.*, t. CXIV, p. 1076).
44. POTTIER, R. (1934), Le rôle de l'antimoine en médecine et son emploi dans le traitement des affections tropicales (*Bull. Assoc. p. Perf. Matériel colonial*, n° 3, décembre).
45. RADNA (1937), Note sur les accidents oculaires dans la trypanosomiasis (*Ann. Soc. belge Mém. Trop.*, t. XVII, p. 33).
46. RAMSIN et SCHNITZER (1924), Zur Kenntnis der trypanoziden Wirkung des Antimons (*Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg.*, t. XXVIII, p. 471).
47. RAIMGEARD (1934), Traitement par l'hyposulfite de soude de troubles oculaires dus aux trypanocides (*Rev. Méd. et Hyg. Tropic.*, t. XXVI, p. 143).
48. RODHAIN, DUBOIS et HENDRIX (1933), Essais thérapeutiques de nouveaux composés antimoniaux dérivés de la quinoléine (DN 9 à DN 20 U. C. B.) (*Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, t. XIII, n° 1).
49. ROUSSEAU (1939), Quelques essais de traitement de trypanosés chroniques par le mélange anthiomaline-moranyl (*Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, t. XIX, p. 73).
50. SALAH et HASSAN (1935), The action of antimony on the liver with special reference to its use in the treatment of schistosomiasis (*Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg.*, t. XXXIX, p. 1).
51. SCHMIDT (1922), Das Antimon in des neueren Medizin (*Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg.*, Beiheft, n° 23, p. 1).

52. SCHMIDT (1931), Ueber Fuadin (*Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg.*, Beiheft 2, t. XXXV, p. 70). — Fait partie d'un travail étendu et avec nombreuses références par MOH. B. KHALIL : The specific treatment of human schistosomiasis.
53. SCHWETZ (1933), Sur l'efficacité thérapeutique de l'antimosan dans les trypanosomiasis animales naturelles à *Tr. congolense* et à *Tr. vivax* (*Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, t. XIII, p. 199).
54. — (1933), Sur un cas de trypanosomiasis humaine arsénico-résistante (*Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, t. XIII, p. 211).
55. — (1935), Sur un nouveau cas de trypanosomiasis humaine arsénico-résistante (*Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg.*, t. XXXIX, p. 123).
56. SEEGERT (1930), Untersuchungen über Mal de Cadeiras, ihre Behandlung mit Nagano-Antimosan und die Frage der Uebertragung (*Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg.*, t. XXXIV, p. 99).
57. UHLENHUTH, KUHN et SCHMIDT (1925), Chemotherapeutische Antimonstudien (*Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg.*, t. XXIX, p. 623), avec une bibliographie étendue.
58. VAN CAMPENHOUT (1910), La maladie du sommeil (*Rapport XX<sup>e</sup> Congrès de Médecine aliéniste et neurologue de France et des pays de langue française*, Bruxelles et Liège).
59. VAN DEN BRANDEN (1918), Essais de traitement de la trypanosomiasis humaine par l'émétique huileux (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XI, p. 379).
60. — (1920), Essai de traitement de la trypanosomiasis humaine par la collobiasis d'antimoine (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XIII, p. 27).
61. — (1926), Le stibosan « préparation Heyden n<sup>o</sup> 471 » dans le traitement de la trypanosomiasis humaine (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XIX, p. 193).
62. — (1926), Le Heyden 661 ou antimosan dans le traitement de la trypanosomiasis humaine (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XIX, p. 688).
63. — (1933), Sur un composé organique arsénical renfermant de l'antimoine (*Bull. Inst. Roy. Col. Belge*, t. IV, p. 752).
64. VAN DEN BRANDEN et APPELMANS (1935), Les troubles visuels au cours du traitement de la trypanosomiasis humaine par la tryparsamide (*Bruzelles-Médical*, t. XV, p. 1405).
65. VAN DEN BRANDEN, APPELMANS et POTTIER (1936), La toxicité du trypanarsyl additionné d'hyposulfite de soude pour le parenchyme rénal (*Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, t. XVI, p. 121).
66. VAN DEN BRANDEN et POTTIER (1937), Note au sujet des propriétés chimiques et biologiques de la trystibine (DN 18) (*Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, t. XVII, p. 247).
67. VAN DEN BRANDEN et VAN HOOF (1922), Le stibényl (acetyl-p aminophenilstibiato de soude) dans la trypanosomiasis humaine (*Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, t. II, p. 37).
68. — (1923), La méthode de Marshall dans le traitement de la trypanosomiasis humaine (*Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, t. III, p. 25).
69. — (1924), Le Bayer 205 dans le traitement de la trypanosomiasis humaine (*Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, t. IV, p. 205).

70. VAN DEN BRANDEN et VAN HOOF (1935), Le Sd<sup>t</sup> 411, nouvel antimonial trivalent, dans le traitement de rats infectés de *Tr. congolense*. Action synergique du Bayer 205 (Germanine). Essai de traitement de quelques indigènes (*Bull. Inst. Roy. Col. Belge*, t. VI, p. 680).
  71. VAN SACEGHEM (1934), Essais thérapeutiques chez les bovidés infectés par *Trypanosoma congolense* (*Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, t. XIV, p. 219). — Expériences faites avec la série des DN 7-DN 18, DN 20, dans le traitement de la trypanose des bovidés due à *Trypanosoma vivax* (*Ibidem*, p. 503).
  72. VAN SACEGHEM et NICOLAS (1916), L'émétique dans le traitement de trypanosomiasis (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. IX, p. 813).
  73. VAN HOOF (1933), Essai d'un nouveau dérivé antimonié organique DN 12 dans la trypanosomiasis humaine (*Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, t. XIII, p. 345).
  74. — (1933), Un nouveau dérivé antimonié organique, le DN 18, dans la trypanosomiasis humaine (*Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, t. XIII, p. 479).
  75. VAN HOOF et HENRARD (1933), Recherches sur les trypanosomes pathogènes du bétail à Léopoldville (*Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, t. XIII, p. 496).
  76. WALKER (1928), L'application du tartre émétique par voies différentes dans la thérapeutique de la bilharziose (*Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, t. VIII, p. 273).
  77. WALBRAVENS (1930), L'émétique par voie buccale dans le traitement des trypanosomiasis (*Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, t. XX, p. 85).
  78. WEESE (1931), Ueber die Beeinflussung des Blutkreislaufes durch einige Antimonpräparate (*Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg.*, Beihefte 2, p. 121).
  79. — (1937), Lésions expérimentales des reins par la fouadine et le tartre stibié (*Médecine et Chimie*, t. III, p. 416; Leverkusen).
  80. YORKE, W., MURGATROYD et HAWKING (1931), The action in vivo of certain arsenical and antimonial compounds and of Bayer 205 on *Tr. rhodesiense* and on atoxyl and acriflavine resistant strains of this parasite (*Ann. Trop. Med. a. Parasit.*, t. XXV, p. 313; voir p. 343).
-



## ERRATA

---

Page 17, ligne 34	<i>Lire</i> : ou M/n, <i>au lieu de</i> : au M/n.
21, note	<i>Lire</i> : mg par cc., <i>au lieu de</i> : mg par 5 cc. : 5‰ 5 2,5 , <i>au lieu de</i> : 5‰ 4,5 2,5.
24, ligne 27	<i>Lire</i> : Fournials, <i>au lieu de</i> : Fournial.
28, 24	<i>Lire</i> : répartition, <i>au lieu de</i> : préparation.
36, 6	<i>Lire</i> : orsanine, <i>au lieu de</i> : organisme.
44, 25	<i>Lire</i> : Rost, <i>au lieu de</i> : Aost.
56, 12	<i>Lire</i> : (2), <i>au lieu de</i> : (3).
56, 15	<i>Lire</i> : (3), <i>au lieu de</i> : (131).
57, 14	<i>Lire</i> : BERTHEIM, <i>au lieu de</i> : BERTHEIN.
64, tableau	<i>Lire en 4<sup>e</sup> colonne</i> : curative, <i>au lieu de</i> : act.
67, ligne 29	<i>Faire disparaître le point-virgule.</i>
101, 24	<i>Faire disparaître le <sub>6</sub> suivant CH<sub>2</sub>.</i>
101, 25	<i>Lire</i> : 44, <i>au lieu de</i> : 144.
108, formule 7	<i>Lire</i> : solution acide, <i>au lieu de</i> : solution H <sub>2</sub> O.
141, formule 35	<i>La partie inférieure du noyau hétérocyclique droit doit se lire :</i>
145, note 1	<i>Lire</i> : arsines, <i>au lieu de</i> : arsenics.
127, ligne 12	<i>Lire</i> : pocula, <i>au lieu de</i> : popula.
129, 20	<i>Lire</i> : antimonites, <i>au lieu de</i> : antimoinés.
134, 7	<i>Lire</i> : O <sub>2</sub> , <i>au lieu de</i> : 0,2.
136, 29	<i>Lire</i> : Lucia, <i>au lieu de</i> : Lucie.
145, 6	<i>Lire</i> : avec, <i>au lieu de</i> : dans.
157, 10	<i>Lire</i> : iridoeyclites, <i>au lieu de</i> : endoeyclites.
162, formule 9	<i>Lire</i> : Na, <i>au lieu de</i> : Fa.
163, formule 16	<i>Lire</i> : arséno, <i>au lieu de</i> : arthro.

---



### Tome VII.

1. STRUYF, le R. P. I., *Les Bakongo dans leurs légendes* (280 pages, 1936) . . . fr. 110 »
2. LOTAR, le R. P. L., *La grande chronique de l'Ubangi* (99 p., 1 fig., 1937) . . . fr. 30 »
3. VAN CAENEGHEM, de E. P. R., *Studie over de gewoontelijke strafbepaltingen 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 blz., 1938) . . . fr. 20 »
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. 20 »

### Tome VIII.

- HULSTAERT, le R. P. G., *Le mariage des Nkundó* (520 pages, 1 carte, 1938) . . . fr. 200 »

### Tome IX.

1. VAN WING, le R. P. J., *Etudes Bakongo. — II. Religion et Magie* (301 pages, 2 figures, 1 carte, 8 planches, 1938) . . . fr. 120 »
2. TIARKO FOURCHE, J. A. et MORLIGHEM, H., *Les communications des indigènes du Kasai avec les âmes des morts* (78 pages, 1939) . . . fr. 25 »
3. LOTAR, le R. P. L., *La grande Chronique du Bomu* (163 pages, 3 cartes, 1940) . . . fr. 60 »
4. GELDERS, V., *Quelques aspects de l'évolution des Colonies en 1938* (82 pages, 1941) . . . fr. 35 »

### 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. 65 »
2. OLBRECHTS, F. M., *Bijdrage tot de kennis van de Chronologie der Afrikaansche plastiek* (38 blz., X pl., 1941) . . . fr. 30 »
3. DE BEAUCORPS, le R. P. R., *Les Basongo de la Luniungu et de la Gobari* (Mémoire couronné au Concours annuel de 1940) (172 p., 15 pl., 1 carte, 1941) . . . fr. 100 »
4. VAN DER KERKEN, G., *Le Mésolithique et le Néolithique dans le bassin de l'Uete* (118 pages, 5 fig., 1942) . . . fr. 40 »
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) . . . fr. 105 »

### 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) . . . fr. 200 »
2. GELDERS, V., *Le clan dans la Société indigène. Etude de politique sociale, belge et comparée* (72 pages, 1943) . . . fr. 25 »
3. SOHIER, A., *Le mariage en droit coutumier congolais* (248 pages, 1943) . . . fr. 100 »

### Tome XII.

1. LAUDE, N., *La Compagnie d'Ostende et son activité coloniale au Bengale* (260 pages, 7 planches et 1 carte hors-texte, 1944) . . . fr. 110 »
2. WAUTERS, A., *La nouvelle politique coloniale* (108 pages, 1945) . . . fr. 65 »
3. JENTGEN, J., *Etudes sur le droit cambiatre préliminaires à l'introduction au Congo belge d'une législation relative au chèque. — 1<sup>re</sup> partie : Définition et nature juridique du chèque envisagé dans le cadre de la Loi uniforme issue de la Conférence de Genève de 1931* (200 pages, 1945) . . . fr. 85 »

### Tome XIII.

- VAN DER KERKEN, G., *L'Ethnie Mongo :*
- I. Vol. I. Première partie : *Histoire, groupements et sous-groupements, origines.* Livre I (XII-504 pages, 1 carte, 3 croquis hors-texte, 1944) . . . fr. 260 »
  2. Vol. I. Première partie. Livres II et III (x-639 pages, 1 carte, 3 croquis et 64 planches hors-texte, 1944) . . . fr. 400 »

### Tome XIV.

1. LOTAR, le R. P. L., *La Grande Chronique de l'Uete* (363 pages, 4 cartes, 4 planches hors-texte, 1946) . . . fr. 200 »
2. DE CLEENE, N., *Le Clan matrilineal dans la société indigène. Hier, Aujourd'hui, Demain* (100 pages, 1946) . . . fr. 60 »
3. MOTTOUTLE, le D<sup>r</sup> L., *Politique sociale de l'Union Minière du Haut-Katanga pour sa main-d'œuvre indigène et ses résultats au cours de vingt années d'application* (68 pages, 1946) . . . fr. 50 »

**SECTION DES SCIENCES NATURELLES ET MEDICALES**

**Tome I.**

1. ROBYS, W., *La colonisation végétale des laves récentes du volcan Rumoka (laves de Kateruzi)* (33 pages, 10 planches, 1 carte, 1932). . . . . fr. 30 »
2. DUBOIS, le Dr A., *La lèpre dans la région de Wamba-Pawa (Uele-Nepoko)* (87 pages, 1932) . . . . . fr. 25 »
3. LEPLAE, E., *La crise agricole coloniale et les phases du développement de l'agriculture dans le Congo central* (31 pages, 1932) . . . . . fr. 10 »
4. DE WILDEMAN, E., *Le port suffrutescens de certains végétaux tropicaux dépend de facteurs de l'ambiance?* (51 pages, 2 planches, 1933) . . . . . fr. 20 »
5. ADRIAENS, L., CASTAGNE, E. et VLASSOV, S., *Contribution à l'étude histologique et chimique du Sterculia Bequaerti De Wild.* (112 p., 2 pl., 28 fig., 1933) . . . . . fr. 50 »
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) . . . . . fr. 135 »
7. STEYAERT, R. et VRYDAGH, J., *Etude sur une maladie grave du colonnier provoquée par les piqûres d'Helopeltis* (55 pages, 32 figures, 1933) . . . . . fr. 40 »
8. DELEVOY, G., *Contribution à l'étude de la végétation forestière de la vallée de la Lukuga (Katanga septentrional)* (124 p., 5 pl., 2 diagr., 1 carte, 1933) . . . . . fr. 80 »

**Tome II.**

1. HAUMAN, L., *Les Lobelia géants des montagnes du Congo belge* (52 pages, 6 figures, 7 planches, 1934) . . . . . fr. 30 »
2. DE WILDEMAN, E., *Remarques à propos de la forêt équatoriale congolaise* (120 p., 3 cartes hors-texte, 1934) . . . . . fr. 50 »
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) . . . . . fr. 35 »
4. DE WILDEMAN, E., *Documents pour l'étude de l'alimentation végétale de l'indigène du Congo belge* (264 pages, 1934) . . . . . fr. 70 »
5. POLINARD, E., *Constitution géologique de l'Entre-Lulua-Bushimaie, du 7<sup>e</sup> au 8<sup>e</sup> parallèle* (74 pages, 6 planches, 2 cartes, 1934) . . . . . fr. 45 »

**Tome III.**

1. LEBRUE, J., *Les espèces congolaises du genre Ficus L.* (79 p., 4 fig., 1934) . . . . . fr. 24 »
2. SCHWEITZ, le Dr J., *Contribution à l'étude entomologique de la malaria dans la forêt et dans la savane du Congo oriental* (45 pages, 1 carte, 1934) . . . . . fr. 20 »
3. DE WILDEMAN, E., TROLLI, GREGOIRE et OROLOVICH, *A propos de médicaments indigènes congolais* (127 pages, 1935) . . . . . fr. 35 »
4. DELEVOY, G. et ROBERT, M., *Le milieu physique du Centre africain méridional et la phytogéographie* (104 pages, 2 cartes, 1935) . . . . . fr. 35 »
5. LEPLAE, E., *Les plantations de café au Congo belge. — Leur histoire (1881-1935). — Leur importance actuelle* (248 pages, 12 planches, 1936) . . . . . fr. 80 »

**Tome IV.**

1. JADIN, le Dr J., *Les groupes sanguins des Pygmées* (Mémoire couronné au Concours annuel de 1935) (26 pages, 1935) . . . . . fr. 15 »
2. JULIEN, le Dr P., *Bloedgroeponderzoek der Efé-pygmeëën en der omwonende Negerstammen* (Verhandeling welke in den jaarlijkschen Wedstrijd voor 1935 een eervolle vermelding verwierf) (32 bl., 1935) . . . . . fr. 15 »
3. VLASSOV, S., *Espèces alimentaires du genre Artocarpus. — 1. L'Artocarpus integrifolia L. ou le Jacquier* (80 pages, 40 planches, 1936) . . . . . fr. 35 »
4. DE WILDEMAN, E., *Remarques à propos de formes du genre Uragoga L. (Rubiacees). — Afrique occidentale et centrale* (188 pages, 1936) . . . . . fr. 60 »
5. DE WILDEMAN, E., *Contributions à l'étude des espèces du genre Uapaga BAHL. (Euphorbiacées)* (192 pages, 43 figures, 5 planches, 1936) . . . . . fr. 70 »

**Tome V.**

1. DE WILDEMAN, E., *Sur la distribution des saponines dans le règne végétal* (94 pages, 1936) . . . . . fr. 35 »
2. ZAHLBRÜCKNER, A. et HAUMAN, L., *Les lichens des hautes altitudes au Ruwenzori* (31 pages, 5 planches, 1936) . . . . . fr. 20 »
3. DE WILDEMAN, E., *A propos de plantes contre la lèpre (Crinum sp. Amaryllidacées)* (58 pages, 1937) . . . . . fr. 20 »
4. HISSETTE, le Dr J., *Onchocercose oculaire* (120 pages, 5 planches, 1937) . . . . . fr. 50 »
5. DUREN, le Dr A., *Un essai d'étude d'ensemble du paludisme au Congo belge* (86 pages, 4 figures, 2 planches, 1937) . . . . . fr. 35 »
6. STANER, P. et BOUTIQUE, R., *Matériaux pour les plantes médicinales indigènes du Congo belge* (228 pages, 17 figures, 1937) . . . . . fr. 80 »

### Tome VI.

1. BURGEON, L., *Liste des Coléoptères récoltés au cours de la mission belge au Ruwenzori* (140 pages, 1937) . . . . . fr. 50 »
2. LEPERSONNE, J., *Les terrasses du fleuve Congo au Stanley-Pool et leurs relations avec celles d'autres régions de la cuvette congolaise* (68 p., 6 fig., 1937) . . . fr. 25 »
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) . . . . . fr. 90 »
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) . . . fr. 35 »
5. ADRIAENS, L., *Le Ricin au Congo belge. — Etude chimique des graines, des huiles et des sous-produits* (206 pages, 11 diagrammes, 12 planches, 1 carte, 1938). fr. 120 »

### Tome VII.

1. SCHWETZ, le Dr J., *Recherches sur le paludisme endémique du Bas-Congo et du Kwango* (164 pages, 1 croquis, 1938) . . . . . fr. 60 »
2. DE WILDEMAN, E., *Dioscorea alimentaires et toxiques* (morphologie et biologie) (262 pages, 1938) . . . . . fr. 90 »
3. LEPLAE, E., *Le palmier à huile en Afrique, son exploitation au Congo belge et en Extrême-Orient* (108 pages, 11 planches, 1939) . . . . . fr. 60 »

### Tome VIII.

1. MICHOT, P., *Etude pétrographique et géologique du Ruwenzori septentrional* (271 pages, 17 figures, 48 planches, 2 cartes, 1938). . . . . fr. 170 »
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) . . . . . fr. 15 »
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) . . . . . fr. 90 »
4. ADRIAENS, L., *Contribution à l'étude chimique de quelques gommes du Congo belge* (100 pages, 9 figures, 1939) . . . . . fr. 45 »

### 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. 35 »
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). . . . . fr. 30 »
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) . . . . . fr. 120 »
4. POLINARD, E., *Les roches alcalines de Chianga (Angola) et les tufs associés* (32 pages, 2 figures, 3 planches, 1939) . . . . . fr. 25 »
5. ROBERT, M., *Contribution à la morphologie du Katanga; les cycles géographiques et les pénélaines* (59 pages, 1939). . . . . fr. 20 »

### 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. 120 »
2. DUBOIS, le Dr A., *La lèpre au Congo belge en 1938* (60 pages 1 carte, 1940). fr. 25 »
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 pl., 1940). . . fr. 20 »
4. POLINARD, E., *Het doleriet van den samenloop Sankuru-Bushimai* (42 pages, 3 figures, 1 carte, 5 planches, 1941) . . . . . fr. 35 »
5. BURGEON, L., *Les Colasposoma et les Euryope du Congo belge* (43 pages, 7 figures, 1941) . . . . . fr. 20 »
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) . . . fr. 15 »

### Tome XI.

1. VAN NITSEN, le Dr R., *Contribution à l'étude de l'enfance noire au Congo belge* (82 pages, 2 diagrammes, 1941) . . . . . fr. 35 »
2. SCHWETZ, le Dr J., *Recherches sur le Paludisme dans les villages et les camps de la division de Mongwalu des Mines d'or de Kilo (Congo belge)* (75 pages, 1 croquis, 1941) . . . . . fr. 35 »
3. LEBRUN, J., *Recherches morphologiques et systématiques sur les cafiers du Congo* (Mémoire couronné au Concours annuel de 1937) (184 p., 19 pl., 1941) . . . . . fr. 160 »
4. RODHAIN, le Dr J., *Étude d'une souche de Trypanosoma Casalbouii (Vivax)* (38 pages, 1941) . . . . . fr. 20 »
5. VAN DEN ABEELE, M., *L'Erosion. Problème africain* (30 pages, 2 planches, 1941) . fr. 15 »
6. STANER, P., *Les Maladies de l'Hevea au Congo belge* (42 p., 4 pl., 1941) . . . . . fr. 20 »
7. RESSELER, R., *Recherches sur la calcémie chez les indigènes de l'Afrique centrale* (54 pages, 1941) . . . . . fr. 30 »
8. VAN DEN BRANDEN, le Dr J.-F., *Le contrôle biologique des Néoarsphénamines (Néo-salvarsan et produits similaires)* (71 pages, 5 planches, 1942) . . . . . fr. 35 »
9. VAN DEN BRANDEN, le Dr J.-F., *Le contrôle biologique des Glyphénarsines (Tryparsamide, Tryponarsyl, Novatoxyl, Trypotane)* (75 pages, 1942) . . . . . fr. 35 »

### 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) . . . . . fr. 60 »
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) . . . . . fr. 60 »
3. ADRIAENS, L. et WAGEMANS, G., *Contribution à l'étude chimique des sols salins et de leur végétation au Ruanda-Urundi* (186 pages, 1 figure, 7 pl., 1943) . . . . . fr. 80 »
4. DE WILDEMAN, E., *Les latex des Euphorbiacées. 1. Considérations générales* (68 pages, 1944) . . . . . fr. 35 »

### Tome XIII.

1. VAN NITSEN, R., *Le pian* (128 pages, 6 planches, 1944) . . . . . fr. 60 »
2. FALLON, F., *L'éléphant africain* (51 pages, 7 planches, 1944) . . . . . fr. 35 »
3. DE WILDEMAN, E., *A propos de médicaments antilépreux d'origine végétale. II. Les plantes utiles des genres Aconitum et Hydrocotyle* (86 pages, 1944) . . . . . fr. 40 »
4. ADRIAENS, L., *Contribution à l'étude de la toxicité du manioc au Congo belge* (mémoire qui a obtenu une mention honorable au concours annuel de 1940) (140 pages, 1945) . . . . . fr. 80 »
5. DE WILDEMAN, E., *A propos de médicaments antilépreux d'origine végétale. III. Les plantes utiles du genre Strychnos* (105 pages, 1946) . . . . . fr. 65 »

### Tome XIV.

1. SCHWETZ, le Dr J., *Recherches sur les Moustiques dans la Bordure orientale du Congo belge (lac Kivu-lac Albert)* (94 pages, 1 carte hors-texte, 6 croquis, 7 photographies, 1944) . . . . . fr. 50 »
2. SCHWETZ, le Dr J. et DARTEVELLE, E., *Recherches sur les Mollusques de la Bordure orientale du Congo et sur la Bilharziose intestinale de la plaine de Kasenyi, lac Albert* (77 pages, 1 carte hors-texte, 7 planches, 1944) . . . . . fr. 40 »
3. SCHWETZ, le Dr J., *Recherches sur le paludisme dans la bordure orientale du Congo belge* (216 pages, 1 carte, 8 croquis et photographies, 1944) . . . . . fr. 105 »

### Tome XV.

1. ADRIAENS, L., *Recherches sur la composition chimique des flacourtiacées à huile chaumogrique du Congo belge* (87 pages, 1946) . . . . . fr. 60 »
2. RESSELER, R., *Het droog-bewaren van microbiologische wezens en hun reactie-producten. De droogtechniek* (63 blz., 1946) . . . . . fr. 40 »
3. DE WILDEMAN, E., J. Gillet, S. J., et le Jardin d'essais de Kisantu (120 pages, 2 planches, 1946) . . . . . fr. 75 »
4. DE WILDEMAN, E., *A propos de médicaments antilépreux d'origine végétale. IV. Des Strophantus et de leur utilisation en médecine* (70 pages, 1946) . . . . . fr. 45 »
5. DUREN, A., *Les serpents venimeux au Congo belge* (45 pages, 5 planches, 1946) . fr. 50 »
6. PASSAU, G., *Gisements sous basalte au Kivu (Congo belge)* (24 pages, 2 croquis, 2 planches hors-texte, 1946) . . . . . fr. 30 »
7. DUBOIS, le Dr A., *Chimiothérapie des Trypanosomiases* (169 pages, 1946) . . . . . fr. 100 »

## SECTION DES SCIENCES TECHNIQUES

### Tome I.

1. FONTAINAS, P., *La force motrice pour les petites entreprises coloniales* (188 pages, 1935) . . . . . fr. 40 »
2. HELLINGKX, L., *Etudes sur le Copal-Congo* (Mémoire couronné au Concours annuel de 1935) (64 pages, 7 figures, 1935) . . . . . fr. 25 »
3. DEVROEY, E., *Le problème de la Lukuga, exutoire du lac Tanganika* (130 pages, 14 figures, 1 planche, 1938) . . . . . fr. 60 »
4. FONTAINAS, P., *Les exploitations minières de haute montagne au Ruanda-Urundi* (59 pages, 31 figures, 1938) . . . . . fr. 40 »
5. DEVROEY, E., *Installations sanitaires et épuration des eaux résiduaires au Congo belge* (56 pages, 13 figures, 3 planches, 1939) . . . . . fr. 40 »
6. DEVROEY, E., et VANDERLINDEX, R., *Le lac Kivu* (76 pages, 51 figures, 1939) . . . . . fr. 60 »

### Tome II.

1. DEVROEY, E., *Le réseau routier au Congo belge et au Ruanda-Urundi* (218 pages, 62 figures, 2 cartes, 1939) . . . . . fr. 180 »
2. DEVROEY, E., *Habitations coloniales et conditionnement d'air sous les tropiques* (228 pages, 94 figures, 33 planches, 1940) . . . . . fr. 200 »
3. LEGRAYE, M., *Grands traits de la Géologie et de la Minéralisation aurifère des régions de Kilo et de Moto (Congo belge)* (135 pages, 25 figures, 13 planches, 1940) . . . . . fr. 70 »

### Tome III.

1. SPONCK, 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. 35 »
2. BETTE, R., *Aménagement hydro-électrique complet de la Lufira à « Chutes Cornet » par régularisation de la rivière* (33 pages, 10 planches, 1941) . . . . . fr. 60 »
3. DEVROEY, E., *Le bassin hydrographique congolais, spécialement celui du bief maritime* (172 pages, 6 planches, 4 cartes, 1941) . . . . . fr. 100 »
4. DEVROEY, E. (avec la collaboration de DE BACKER, E.), *La réglementation sur les constructions au Congo belge* (290 pages, 1942) . . . . . fr. 90 »

### Tome IV.

1. DEVROEY, E., *Le béton précontraint aux Colonies. (Présentation d'un projet de pont démontable en éléments de série préfabriqués)* (48 pages, 9 planches hors-texte, 1944) . . . . . fr. 30 »
2. ALGRAIN, P., *Monographie des Matériels Algrain* (148 pages, 92 figures, 25 planches, 4 diagrammes et 3 tableaux hors-texte, 1944) . . . . . fr. 130 »
3. ROGER, E., *La pratique du traitement électrochimique des minerais de cuivre du Katanga* (68 pages, 10 planches, 1946) . . . . . fr. 70 »
4. VAN DE PUTTE, M., *Le Congo belge et la politique de conjoncture* (129 pages, 9 diagrammes, 1946) . . . . . fr. 80 »

## 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. 500 »

#### 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. 270 »

**SECTION DES SCIENCES NATURELLES ET MÉDICALES**

**Tome I.**

1. ROBYNS, W., *Les espèces congolaises du genre Digitaria Hall* (52 pages, 6 planches, 1931) . . . . . fr. 40 »
2. VANDERYST, le R. P. H., *Les roches oolithiques du système schisto-calcaireux dans le Congo occidental* (70 pages, 10 figures, 1932) . . . . . fr. 40 »
3. VANDERYST, le R. P. H., *Introduction à la phytogéographie agrostologique de la province Congo-Kasai. (Les formations et associations)* (154 pages, 1932) . fr. 65 »
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) . . . . . fr. 50 »
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) . . . . . fr. 20 »
6. ROBYNS, W., *Les espèces congolaises du genre Panicum L.* (80 pages, 5 planches, 1932) . . . . . fr. 50 »
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) . . . . . fr. 50 »

**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. 100 »
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) . . . . . fr. 120 »
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) . . . . . fr. 30 »
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) . . . . . fr. 80 »

**Tome III.**

- SCAËTTA, H., *Le climat écologique de la dorsale Congo-Nil* (335 pages, 61 diagrammes, 20 planches, 1 carte, 1934) . . . . . fr. 200 »

**Tome IV.**

1. POLINARD, E., *La géographie physique de la région du Lublash, de la Bushimate et de la Lubi vers le 6<sup>e</sup> parallèle Sud* (38 pages, 9 figures, 4 planches, 2 cartes, 1935) . . . . . fr. 50 »
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) . . . . . fr. 30 »
3. POLINARD, E., *Constitution géologique et pétrographique des bassins de la Kotto et du M'Bari, dans la région de Bria-Yalinga (Oubangui-Char)* (160 pages, 21 figures, 3 cartes, 13 planches, 1935) . . . . . fr. 120 »

**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) . fr. 120 »
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) . . . . . fr. 225 »

**Tome VI.**

1. GYSIN, M., *Recherches géologiques et pétrographiques dans le Katanga méridional* (259 pages, 4 figures, 1 carte, 4 planches, 1937) . . . . . fr. 130 »
2. ROBERT, M., *Le système du Kundelungu et le système schisto-dolomitique (Première partie)* (108 pages, 1940) . . . . . fr. 60 »
3. ROBERT, M., *Le système du Kundelungu et le système schisto-dolomitique (Deuxième partie)* (35 pages, 1 tableau hors-texte, 1941) . . . . . fr. 25 »
4. PASSAU, G., *La vallée du Lualaba dans la région des Portes d'Enfer* (66 pages, 1 figure, 1 planche, 1943) . . . . . fr. 50 »

**Tome VII.**

1. POLINARD, E., *Etude pétrographique de l'entre-Lulua-Lubilash, du parallèle 7°30' S. à la frontière de l'Angola* (120 pages, 1 figure, 2 cartes hors-texte, 1944) . fr. 90 »
2. ROBERT, M., *Contribution à la géologie du Katanga. — Le système des Kibaras et le complexe de base* (91 pages, 1 planche, 1 tableau hors-texte, 1944) . fr. 65 »
3. PASSAU, G., *Les plus belles pépites extraites des gisements aurifères de la Compagnie minière des Grands Lacs Africains (Province Orientale — Congo belge)* (32 pages, 20 planches hors-texte, 1945) . fr. 200 »

**SECTION DES SCIENCES TECHNIQUES**

**Tome I.**

1. MADRY, J., *Triangulation du Katanga* (140 pages, figure, 1930) . fr. 50 »
2. ANTHOINE, R., *Traitement des minerais aurifères d'origine filonienne aux mines d'or de Kilo-Moto* (163 pages, 63 croquis, 12 planches, 1933) . fr. 150 »
3. MAURY, J., *Triangulation du Congo oriental* (177 pages, 4 fig., 3 pl., 1934) . fr. 100 »

**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. 30 »
2. MOLLE, A., *Observations magnétiques faites à Elisabethville (Congo belge) pendant l'année internationale polaire* (120 pages, 16 fig., 3 pl., 1936) . fr. 90 »
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) . fr. 40 »
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) . fr. 70 »
5. MAURY, J., *Triangulation du Bas-Congo* (41 pages, 1 carte, 1939) . fr. 30 »

**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. 80 »
  2. Fascicule I. — *Elisabethville et le Katanga* (15 avril 1934-17 janvier 1935 et 1<sup>er</sup> octobre 1937-15 janvier 1938) (105 pages, 2 planches, 1941) . fr. 100 »
  3. Fascicule II. — *Kivu. Ruanda. Région des Parcs Nationaux* (20 janvier 1935-26 avril 1936) (138 pages, 27 figures, 21 planches, 1941) . fr. 150 »
  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) . fr. 80 »
  5. HERMANS, L., et MOLLE, A., *Observations magnétiques faites à Elisabethville (Congo belge) pendant les années 1933-1934* (83 pages, 1941) . fr. 80 »

**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. 150 »
2. DE GRAND RY, G., *Les graben africains et la recherche du pétrole en Afrique orientale* (77 pages, 4 figures, 1941) . fr. 50 »
3. DEHALU, M., *La gravimétrie et les anomalies de la pesanteur en Afrique orientale* (80 pages, 15 figures, 1943) . fr. 60 »

**Sous presse.**

VAN DER KERKEN, G., *L'Ethnie Mongo* :

Vol. II et III. Deuxième partie : Visions, Représentations et Explications du monde.

D<sup>r</sup> 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.

SCHWETZ, le D<sup>r</sup> J., *Sur la classification et la nomenclature des Planorbidae* (Planorbinae et Buliminae) *de l'Afrique centrale et surtout du Congo belge* (in-8°).

SCHWETZ, le D<sup>r</sup> J. et DARTEVELLE, E., *Synopsis des Planorbidae africains, principalement au Congo belge, contenus dans les collections du Musée de Tervueren en 1943* (in-4°).

SCHWETZ, le D<sup>r</sup> J. et DARTEVELLE, E., *Contribution à l'étude de la faune malacologique des grands lacs africains* (1<sup>re</sup> étude : *Les lacs Albert, Edouard et Kivu*) (in-8°).

SCHWETZ, le D<sup>r</sup> J. et DARTEVELLE, E., *Sur l'origine des mollusques thalassoides du lac Tanganika* (in-8°).

SCHWETZ, le D<sup>r</sup> J. et DARTEVELLE, E., *Contribution à l'étude de la faune malacologique des grands lacs africains* (2<sup>e</sup> étude : *Le lac Tanganika*) (in-8°).

SCHWETZ, le D<sup>r</sup> J. et DARTEVELLE, E., *Contribution à l'étude de la faune malacologique des grands lacs africains* (3<sup>e</sup> étude : *Sur la faune malacologique du lac Moero, principalement d'après les récoltes de L. Stappers et les relations de cette faune avec celle de la rivière Luapula et du lac Bangwelo*) (in-8°).

POLINARD, E., *Le minéral de manganèse à polianite et hollandite de la Haute-Lulua* (in-8°).

DE WILDEMAN, E., *A propos de médicaments antiléprieux d'origine végétale. VII. Sur des espèces du genre Eucalyptus L'HERIT.* (en collaboration avec L. PYNAERT) (in-8°).

DE WILDEMAN, E., *A propos de médicaments antiléprieux d'origine végétale. VIII. Sur des espèces du genre Acacia L.* (en collaboration avec L. PYNAERT) (in-8°).

DE WILDEMAN, E., *A propos de médicaments antiléprieux d'origine végétale. IX. Sur des espèces du genre Capsicum L. (Solanacées)* (en collaboration avec L. PYNAERT) (in-8°).

DE WILDEMAN, E., *A propos de médicaments antiléprieux d'origine végétale. X. Quelques espèces des genres Albizzia et Cassia L.* (en collaboration avec L. PYNAERT) (in-8°).

STAPPERS, L. en WILLEMS, E., de EE. PP., *Tonologische bijdrage tot de studie van het werkwoord in het Tshiluba* (in-8°).

JENTGEN, J., *Les pouvoirs des Secrétaires généraux ff. du Ministère des Colonies pendant l'occupation* (Loi du 10 mai 1940) (in-8°).

**BULLETIN DES SÉANCES DE L'INSTITUT ROYAL COLONIAL BELGE**

	Belgique.	Congo belge.	Union postale universelle.
Abonnement annuel. . . . .	fr. 180.—	fr. 210.—	fr. 225.—
Prix par fascicule . . . . .	fr. 75.—	fr. 90.—	fr. 90.—

Tome I (1929-1930) . . . . .	608 pages	Tome IX (1938) . . . . .	871 pages
Tome II (1931) . . . . .	694 »	Tome X (1939) . . . . .	473 »
Tome III (1932) . . . . .	680 »	Tome XI (1940) . . . . .	598 »
Tome IV (1933) . . . . .	884 »	Tome XII (1941) . . . . .	592 »
Tome V (1934) . . . . .	738 »	Tome XIII (1942) . . . . .	510 »
Tome VI (1935) . . . . .	765 »	Tome XIV (1943) . . . . .	632 »
Tome VII (1936) . . . . .	626 »	Tome XV (1944) . . . . .	442 »
Tome VIII (1937) . . . . .	895 »	Tome XVI (1945) . . . . .	708 »

*Table décennale du Bulletin des Séances 1930-1939*, par E. DEVROEY . . . . . fr. 60 »

*Tienjarige inhoudstafel van het Bulletin der Zittingen 1930-1939*, door E. DEVROEY . . . . . fr. 60 »