Bibliothèque numérique
medic@

Nicolle, Maurice. - Traitement des trypanosomiases par les "couleurs de benzidine", première partie, étude chimique

In : Annales de l'Institut Pasteur, 1906, 20, pp. 417-448, 513-538
Cote : 91468

PARIS biu Santé

Licence ouverte. - Exemplaire numérisé: BIU Santé (Paris)
Adresse permanente : http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/medica/cote?annee190603

20me ANNÉE JUIN 1906 N° 6

ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

TRAITEMENT DES TRYPANOSOMIASES

PAR LES

"COULEURS DE BENZIDINE"

PREMIÈRE PARTIE — ÉTUDE CHIMIQUE

PAR MM. M. NICOLLE ET F. MESNIL

Chefs de laboratoire à l'Institut Pasteur.

Ehrlich et Shiga[1] ont fait connaître, il y a deux ans, un médicament coloré, le Trypanroth, susceptible d'influencer favorablement les affections à trypanosomes et en particulier le Mal de caderas expérimental. Après nous être rendu compte de l'action, si curieuse, de ce médicament, nous avons eu la pensée de soumettre à une étude systématique la série de matières colorantes à laquelle il appartient, c'est-à-dire la série des couleurs dites de benzidine. Rappelons que celles-ci (Griess-Böttiger) sont constituées, dans leur forme la plus simple (disazoïques), par une molécule d'une base diazotée (benzidine ou homologue) — sorte de noyau — unie soit à deux molécules (identiques ou non) d'un phénol ou d'une amine aromatique, soit à une molécule d'un phénol et à une molécule d'une amine aromatique — chaînes latérales du disazoïque, si l'on veut. Il existe donc des dérivés symétriques et des dérivés asymétriques. Certaines couleurs de benzidine, qui contiennent une ou deux molécules d'amine, peuvent, après avoir été diazotées, engendrer à leur tour, par copulation avec les phénols et les amines, des composés trisazoïques et tétrakisazoïques. Comme on le voit, la famille dont fait partie le Trypanroth comprend, en dehors de centaines de corps déjà connus et utilisés en teinture, un nombre illimité de représentants possibles. Il importait donc de s'orienter au plus vite, sous peine

1. *Berliner klin. Wochenschrift*, 28 mars et 4 avril 1904.

d'être bientôt arrêté par la complexité du sujet. Nous avons été assez heureux pour y réussir et pour apercevoir, dès le début de nos recherches, deux des principales conditions que devaient remplir les corps actifs : nature naphtalénique des chaînes latérales et présence, dans ces chaînes, d'au moins un NH^2, avec au moins deux SO^3H. Notre plan était alors tout tracé. Commencer par les couleurs disazoïques symétriques; étudier d'abord les chaînes benzéniques (vraisemblablement inactives), puis les chaînes naphtaléniques supposées sans action, et enfin les chaînes naphtaléniques préjugées actives. Examiner ensuite, tour à tour, les couleurs symétriques contenant « deux mauvaises chaînes », « deux bonnes chaînes », ou une bonne et une mauvaise chaîne. Expérimenter, en terminant, les dérivés trisazoïques et tétrakisazoïques. Parallèlement à cette revue des chaînes latérales, il était indispensable d'en passer une autre, destinée à nous fixer sur la valeur des noyaux (bases diazotées).

Tel a été notre plan théorique. Pratiquement, il s'est trouvé subordonné à la division des couleurs en existantes et non existantes dans l'industrie. Pour obtenir les premières, nous nous sommes adressés aux principaux Établissements français et étrangers. Les Maisons françaises et plusieurs Maisons étrangères nous ont exprimé leur vif regret de ne pouvoir nous fournir les dérivés que nous désirions, ceux-ci n'étant point du ressort de leur fabrication. Les autres Établissements étrangers ont répondu très gracieusement à notre appel; aussi sommes-nous heureux d'adresser ici nos sincères remerciements aux Fabriques suivantes : *Badische Anilin und Sodafabrik* (Ludwigshafen); *Basler Chemische Fabrik* (**Bl.**, Bâle); *Durand Huguenin* (Bâle); *Kalle und C°* (**K.**, Biebrich-a-Rhein); *Kinzlberger und C°* (Prague); *Farbwerk Mühlheim, vorm. Leonhardt und C°* (**L.**, Mühlheim-a-Main); *Levinstein limited Crumpsall Vale Chemical Works* (**Lev.**, Blackley près Manchester); *K. Œhler* (**O.**, Offenbach-a-Main); *Farbwerke vorm. Meister, Lucius und Brüning* (**M.**, Höchst-a-Main); qui nous ont offert un grand nombre d'échantillons, en nous indiquant la constitution chimique correspondante. Il nous faut encore remercier, d'une façon toute spéciale, la *Manufacture Lyonnaise de Matières Colorantes* (**MLy.** — Concessionnaire des

brevets de la *Maison L. Cassella et Cie* de Francfort), qui a mis à notre disposition une collection très complète de matières colorantes; malheureusement, il lui a été impossible de nous communiquer la formule de la plupart de ces composés.

Quant à ce qui concerne les dérivés non existants dans l'industrie, l'*Actiengesellschaft für Anilinfabrikation* (**A.**, Berlin) a bien voulu nous en fabriquer quelques-uns et la *Gesellschaft für Chemische Industrie* (**Ba.**, Bâle) un plus grand nombre; ces deux Maisons nous ont également envoyé divers colorants tout préparés (avec les formules); nous tenons à leur rappeler combien nous avons été sensibles à leur obligeance.

Enfin, après nous avoir permis de puiser largement dans ses produits commerciaux et ses couleurs de collection, les *Farbenfabriken vorm. F. Bayer und Co* (**By.**, Elberfeld) ont consenti à entreprendre, avec nous, des recherches systématiques sur la « Chromothérapie » des Affections à trypanosomes. Nous n'oublierons pas l'accueil cordial que nous avons reçu l'an dernier à Elberfeld, l'intérêt porté à nos recherches par le professeur Dreser et l'empressement mis par le chimiste, bien connu, des *Farbenfabriken*, le docteur Heymann, à élaborer avec nous un plan d'études. Nous prions la Direction des *Farbenfabriken* d'accepter ici le témoignage de notre reconnaissance et nous considérons comme un agréable devoir d'associer le nom du docteur Heymann aux nôtres, dès les premières lignes de ce travail.

TRAITEMENT DU NAGANA EXPÉRIMENTAL DES SOURIS

Nous avons pris, pour point de départ de nos recherches, le traitement du Nagana expérimental des souris. Le choix de cette infection, comme test-objet, a été dicté par les raisons suivantes. La maladie évolue avec une telle régularité que l'on peut apprécier même une survie de moins de 24 heures, imputable à la médication. D'autre part, le Nagana représente peut-être la plus sévère des affections à trypanosomes, à coup sûr une des plus importantes. Enfin, le Trypanroth, si efficace dans le Mal de caderas expérimental des souris, l'est manifestement moins dans le Nagana, comme l'ont reconnu Ehrlich et Shiga d'abord, puis divers auteurs, ainsi que nous-mêmes. Chacune

de nos souris, pesant généralement 15 à 20 grammes, recevait (*une fois pour toutes*) sous la peau du dos, de quelques heures à un jour et demi après l'apparition des trypanosomes dans le sang, 1 c. c. d'une solution aqueuse à 1 0/0 de la couleur employée. Lorsque la couleur se montrait toxique à cette dose, on recommençait le traitement avec 1/2 ou 1/4 de centigramme. Ceci dit, nous allons faire connaître les résultats de nos études, en nous référant au plan esquissé tout à l'heure. L'action thérapeutique *maxima, exprimée en jours de retard sur les témoins*, sera seule mentionnée et nous servira de guide dans nos comparaisons. *Il ne sera point question*, pour le moment, *du traitement des rechutes*. Enfin, nous indiquerons, à l'aide des abréviations usitées plus haut (en caractères gras), les noms des Maisons auxquelles nous devons chacun des dérivés appartenant aux groupes actifs; toutefois, lorsqu'il s'agira d'un même corps, fourni gracieusement par diverses Maisons, nous nous abstiendrons, naturellement, de citer la Fabrique d'où provient l'échantillon le plus efficace; aussi bien, les différences observées en pareille matière ont-elles été rarement considérables.

RECHERCHES AVEC LES DISAZOIQUES SYMÉTRIQUES

ÉTUDE DES CHAINES LATÉRALES

Chaines benzéniques.

Lorsqu'une base diazotée (du groupe de la benzidine) se trouve copulée avec un phénol ou une amine benzéniques, la couleur résultante ne manifeste aucune activité. Ainsi, le phénol, le phénétol, l'acide salicylique, la m.phénylène-diamine, la m.toluylène-diamine monosulfo..., unis à la benzidine (par abréviation, B.) ou à ses homologues [o.dianisidine (D.), o.tolidine (T.)... p.diamidodiphénylurée, p.diamidostilbène disulfo...] engendrent des composés dénués de toute efficacité, alors même que le diazo employé fait partie des meilleures bases. Notons que la plupart de ces composés inefficaces ne teintent pas les animaux en expérience.

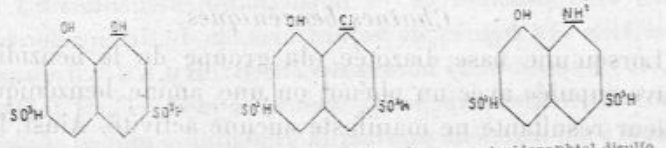
« *Mauvaises chaines* » *naphtaléniques.*

Ce sont celles qui ne contiennent pas le groupe NH^2 ou qui, le contenant, n'offrent pas, d'autre part, au moins deux SO^3H

les couleurs correspondantes *teintent, ou non, les souris*. Les « mauvaises chaines » naphtaléniques sont représentées (entre autres) par les trois classes suivantes de corps.

1° *Naphtols et leurs dérivés sulfonés, dioxynaphtalènes et leurs dérivés sulfonés*, c'est-à-dire : β naphtol ; β naphtol monosulfo 2.6 (acide S de Schäffer. — Remarque générale : les dérivés sulfonés sont couramment désignés par le nom de l'acide correspondant, mais figurent, en réalité, dans la molécule colorante, sous la forme de sel alcalin, habituellement de sel sodique)... β naphtol disulfo 2.3.6 (ac. R)... β naphtol trisulfo 2.3.6.8... α naphtols monosulfo 1.4 (ac. de Néville et Winther), 1.5 (ac. de Clève)... dioxynaphtalènes monosulfo 1.8.4 (ac. S), 2.5.7... dioxynaphtalène disulfo 1.8.3.6 (ac. chromotropique)..., combinés à diverses bases : B., D., T., éthoxybenzidine, dichlorobenzidine... m.azoxytoluidine, p.diamidostilbène disulfo...

Comme exemple de chaîne naphtalénique ne contenant pas le groupe NH^2, citons encore le chloroxynaphtalène disulfo 1.8.3.6, seul composé de sa famille que nous ayons étudié (avec T.). Il est intéressant de rapprocher ce dérivé, ainsi que l'acide chromotropique, inactifs l'un et l'autre, de deux composés amidés, « également 1.8.3.6 », l'ac. H et la naphtylène-diamine disulfo 1.8.3.6, actifs l'un et l'autre bien qu'à un degré très différent.



Dioxynaphtalène disulfo 1.8.3.6. (Ac. chromotropique.) Chloroxynaphtalène disulfo 1.8.3.6. Amidonaphtol disulfo 1 8 3.6 (Ac. H.)

2° *Naphtylamines et leurs dérivés monosulfonés*, c'est-à-dire : α naphtylamine, α naphtylamines monosulfo 1.4 (ac. naphtionique), 1.5 (ac. L), 1.6... β naphtylamine et sa glycine, β naphtylamine phénylée, β naphtylamines monosulfo 2.7 (ac. Δ ou F), 2.5 (ac. D ou γ), 2.6 (ac. de Brönner), ac. de Brönner éthylé... combinées à : B., D., T., éthoxybenzidine, benzidine o.disulfo... benzidine sulfone o.disulfo... p.diamidodiphénylurée, m.azoxyaniline, diamidostilbène disulfo...

3° *Amidonaphtols monosulfonés*. — Nous en avons étudié

un certain nombre : 1.5.7, 2.3.6, 2.5.7 (ac. J), 1.8.6, 1.8.4 (ac. S), 2.8.6 (ac. G ou γ), le dérivé phénylé de l'ac. G... combinés à B., D., T.. éthoxybenzidine, benzidine o.disulfo,... m.azoxyaniline ; les couleurs ainsi constituées sont régulièrement inactives. L'acide G, comme tous les amidonaphtols et leurs dérivés, peut se copuler aux diazos non seulement en milieu alcalin, mais encore en milieu acide (cf. plus loin ce qui concerne l'ac. H) ; dans le premier cas, l'azogroupe s'insère en position 7, dans le second en position 1 ; dans les deux cas, les produits obtenus ne jouissent d'aucun pouvoir thérapeutique.

« *Bonnes chaînes* » *naphtaléniques.*

Nous les avons rencontrées, avec une fréquence variable, soit parmi les *naphtylamines, amidonaphtols* et *naphtylènediamines disulfonés*, soit parmi les *naphtylamines trisulfonées*. Les *colorants*, engendrés par l'union de ces corps avec les bases benzidiniques, *teintent* presque toujours les animaux, *toujours lorsqu'ils sont actifs.*

1° α *Naphtylamines disulfo.* — Beaucoup se sont montrées inefficaces : α naphtylamines disulfo 1.3.6 ou ac. α d'Alén (avec la B. et la T., **By.**), 1.4.6 ou ac. I de Dahl (avec la B. et la D., **By.**), 1.4.8 ou ac. δ ou S de Schöllkopf (avec la B., la D. et la T., **By.**), 1.6.8 (avec la B., la D. et la T., **By.**)... ; d'autres très peu actives : α naphtylamines disulfo 1.3.7 ou ac. β d'Alén (12 heures de retard avec la B., rien avec la D., **By.**), 1.3.8 ou ac. ε (24 heures avec la B., **By.**), 1.4.7 ou ac. III de Dahl (24 heures avec la B., rien avec la D. et la T., **By.**)... Une seule a manifesté un pouvoir thérapeutique moyen, l'α naphtylamine disulfo 1.5.7 (14 jours 1/2 avec la B., rien avec la D., **By.**). Les α naphtylamines disulfo représentent les moins efficaces des « bonnes chaînes » ; la meilleure d'entre elles est évidemment le type 1.5.7 (avec la B.).

2° β *Naphtylamines disulfo.* — La β naphtylamine disulfo 2.6.8 ou ac. G. ou γ n'a donné qu'un retard de 24 heures (avec la T., **By.**), mais il s'agissait d'une couleur assez peu soluble ; la β naphtylamine disulfo 2.3.7 ou ac. δ a donné 36 heures avec la B. et rien avec la D. et la T. (**By.**) ; la β naphtylamine disulfo 2.5.7 a donné 5 jours avec la B. (**By.**), 12 heures avec la dichlorobenzidine (**Ba.**), rien avec la D. et la T. (**By.**). On

voit que les β naphtylamines disulfo se présentent mieux que les α naphtylamines correspondantes. Le type 2.3.6 ou ac. R va nous en fournir un exemple meilleur encore. C'est la « chaîne latérale » du Trypanroth d'Ehrlich et Shiga. Nous avons pu l'étudier copulée avec *9 bases diazotées diverses* et voici les résultats de cette étude :

2 molécules d'acide R + 1 mol. de

- Benzidine (**M.**) : 0 (comme l'ont fait remarquer Ehrlich et Shiga, la couleur en question est assez peu soluble ; suffisamment toutefois, d'après nous, pour manifester un pouvoir curatif net si elle en possédait).
- Benzidine o.monosulfo (**Ehrlich, M.**) : ∞ (dans une seule expérience, il est vrai).
- Benzidine o.disulfo (**Ba.**) : 1 jour.
- Benzidine m.monosulfo (**Ba.**) : 0.
- Benzidine m.disulfo (**Ba.**) : 0.
- Dichlorobenzidine (**A., Ba., L., Lev., O.**) : 4 jours.
- Tolidine (**A., By., L.**) : 8 jours.
- Benzidine sulfone (**Ba.**) : 0.
- Benzidine sulfone o.disulfo (**Ba.**) : 0.

La supériorité de l'acide R sur ses congénères n'est donc pas à discuter ; mais, comme toutes les « bonnes chaînes », il se trouve influencé, dans son activité, par la nature de la base à laquelle on l'unit. Inefficace avec la B., les B. m.sulfo et disulfo, les B. sulfone et sulfone o.disulfo, il demeure médiocre avec la B. o.disulfo, s'améliore avec la dichlorobenzidine, encore plus avec la T., pour devenir bon avec la B. o.monosulfo.

3° *Amidonaphtols disulfo.* — L'amidonaphtol disulfo 2.8.3.6 ou ac. 2 R n'a rien donné (avec la B., **A.**) ; l'amidonaphtol disulfo 1.5.2.7 a donné 24 heures de retard avec la B., rien avec la D. et T. (**By.**) ; l'amidonaphtol disulfo 2.3.6.8 a donné 24 heures (avec la B., **A.**) ; l'amidonaphtol disulfo 1.8.2 4 ou ac. S S a donné 3 jours (avec la D., **A., Lev.**) ; l'amidonaphtol disulfo 2.5.1.7 a donné 5 jours avec la B. (**Ba., By.**), 3 jours 1/2 avec la m.azoxyaniline (**Ba.**), 3 jours 1/2 avec la D. (**By.**) et 24 heures avec la T. (**By.**) ; l'amidonaphtol disulfo 1.8.4.6 ou ac. K a donné 5 jours 1/2 avec la B. (**By., K.**) et 18 jours avec la T. (**By.**). Mais le meilleur de tous les amidonaphtols disulfo est, sans contredit, le type 1.8.3.6 ou *acide H*. Nous avons été assez heureux (grâce, surtout, à l'obligeance des *Farbenfabriken*) pour pouvoir expérimenter l'action des dérivés que cet acide forme avec *24 bases diazotées différentes* (en réalité 27 ; nous parlerons, plus loin, des 3 dernières).

Nos expériences peuvent se résumer ainsi :

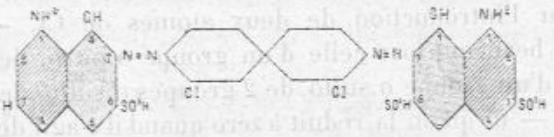
2 mol. d'ac. H + 1 mol. de	B. (Bl., By., Lev., M., MLy., O.) : 7 j. 1/2.	D. (A., By., Lev., M., MLy., O.) : 14 jours.	T. (By., Lev., MLy.) : ∞.
	B. o.nitro (By.) : 2 j. 1/2.		T. o.nitro (By.) : 2 jours.
	B. o.dinitro (By.) : 12 h.		
	B. o.sulfo (By.) : 24 heures.		
	B. o.disulfo (By.) : 36 h.		
	B. m.disulfo (By.) : 12 h.		
	B. o.dichloro (By.) : ∞.	D. o.dichloro (By.) : 10 j.	T. m.disulfo (By.) : 0.
	B. o.dibromo (By.) : 0.		T. o.dichloro (By.) : 0.
	B. o.tétrabromo (By.) : 0.		
	B. sulfone o.disulfo (By.) : 0.		
	p.Diamidodiphénylamine (By.) : 5 jours.		
	p.Diamidodiphénylamine m.sulfo (By.) : 6 jours.		
	p.Diamidodiphénylurée (By.) : 18 jours.		
	p.Diamidodiphénylthiourée (By.) : 8 jours.		
	m.Diamidodiphénylurée (By.) : 12 heures.		
	m.Azoxyaniline (By.) : 12 heures.		
	p.Diamidostilbène m.disulfo (By.) : 12 heures.		
	p.Diamidophénylglycoléther (By.) : 11 jours.		

La nature des diazos auxquels on combine l'amidonaphtol disulfo 1.8.3.6 offre donc une grande importance. Si nous envisageons d'abord la triade classique : B., D., T., nous voyons que l'activité des composés, engendrés par leur union avec l'ac. H. croît de la B. à la T. Examinons, maintenant, l'influence de diverses substitutions dans la molécule de benzidine; nous trouverons que l'on augmente considérablement l'efficacité des couleurs par l'introduction de deux atomes de Cl, — qu'on la diminue beaucoup par celle d'un groupe o.nitro, de 2 groupes o.nitro, d'un groupe o.sulfo, de 2 groupes o.sulfo, de 2 groupes m.sulfo, — et qu'on la réduit à zéro quand il s'agit de 2 groupes o.bromo et, *a fortiori*, de 4 (dans ce dernier cas, les animaux ne sont même plus teintés; exemple unique, observé par nous, chez les dérivés de l'ac. H). Il est curieux de voir quel effet, diamétralement opposé, produisent les deux halogènes Cl et Br. La D. o.dichlorée tombe au-dessous de la D.; la T. perd énormément quand on la transforme en T. o.nitro et n'engendre plus que des corps inactifs lorsqu'elle passe à l'état de T. o.dichloro ou m.disulfo. La benzidine sulfone o.disulfo ne vaut rien; la m.azoxyaniline et le p.diamidostilbène m.disulfo constituent des noyaux très médiocres; la p.diamidodiphénylamine et son dérivé m.sulfo valent beaucoup mieux; enfin, le p.diamidophénylglycoléther les dépasse notablement. La p.diamidodiphénylurée (sur laquelle nous

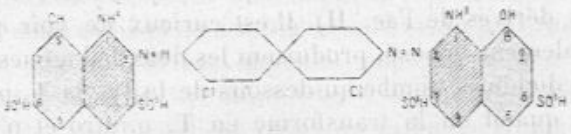
reviendrons) représente un diazo des plus intéressants : la substitution de CS à CO (c'est-à-dire de S à O), qui en fait la p.diamidodiphénylthiourée, abaisse fortement son activité ; quant à la m.diamidodiphénylurée, elle se montre quasi inefficace.

Les amidonaphtols disulfo peuvent s'unir aux diazos non seulement en milieu alcalin (comme dans les couleurs étudiées jusqu'ici), mais encore en milieu acide. Le mode d'insertion de l'azogroupe se trouve alors complètement interverti. Prenons par exemple l'ac. H, sur lequel l'azogroupe s'insère en position 7 (c'est-à-dire en ortho, par rapport à l'auxochrome OH), quand la copulation est réalisée en milieu alcalin. Si nous opérons en milieu acide, le chromophore N = N va venir se fixer en 2 (c'est-à-dire en ortho par rapport à l'auxochrome NH^2). Dans le premier cas, l'amidonaphtol disulfo 1.8.3.6 « regarde » donc la base diazotée par son noyau α naphtol, dans le second, par son noyau α naphtylamine. Que va-t-il en résulter, au point de vue des propriétés thérapeutiques ? Pour nous en faire une idée, nous avons comparé, entre eux, les deux composés suivants.

Dichlorobenzidine + ac. H cop. en milieu alcalin (**By.**).
Dichlorobenzidine + ac. H cop. en milieu acide (**By.**).



Dichlorobenzidine + ac. H. (*Copulation en milieu alcalin.*)



Dichlorobenzidine + ac. H. (*Copulation en milieu acide.*)

Le premier donne des solutions d'un bleu violet foncé, opaques même à la lumière ; il colore fortement les animaux et peut les guérir à la suite d'une seule injection. Le second donne des solutions d'un violet rose, transparentes à la lumière ; teinte faiblement les souris et n'a jamais déterminé de survie

excédant 5 jours. Inutile d'insister sur la conclusion qu'impose le parallèle précédent.

Grâce à ce fait que les bases benzidiniques diazotées ne fixent que successivement les deux chaînes latérales qu'on se propose de leur souder, avec un intervalle (nous allions dire une incubation) parfois notable, il est facile de produire, dans nombre de cas, des dérivés asymétriques (*ubi infra*); on sait tout le parti que l'industrie a tiré de cette curieuse propriété, aux allures quasi vitales. Parmi ces dérivés, les plus intéressants peut-être sont ceux que fournissent les copulations successives, en milieu acide et alcalin, d'un même amidonaphtol. Nous avons pu étudier, à ce point de vue, 5 couleurs, dans chacune desquelles une molécule de diazo avait été unie d'une part à une molécule d'ac. H copulée « acidiquement », d'autre part à une molécule d'ac. H copulée « basiquement » ; les résultats obtenus, mis en parallèle avec ceux que fournit l'ac. H combiné « basiquement-basiquement » aux mêmes noyaux, ne permettent, comme on va le voir, aucune conclusion nette. Nous attribuons ce fait à la difficulté d'obtenir, dans la plupart des cas, des dérivés « ac.-alc. » exempts d'un excès du composé « ac.-ac. » ou du composé « alc.-alc. ».

	Ac. H. alcalin-alcalin.	Ac. H. acide-alcalin.
Benzidine (**By.**).....	7 jours 1/2.	6 jours.
Dianisidine (**By.**).....	14 jours.	6 jours.
Tolidine (**By**).....	∞	∞
p.Diamidodiphénylamine (**By.**)....	5 jours.	8 jours.
p.Diamidostilbène m.disulfo (**By.**).	1/2 jour.	1 jour.

Revenons à l'ac. H copulé en milieu alcalin et étudions maintenant l'influence des substitutions opérées dans le groupe NH^2 en remplaçant, par exemple, un H soit par le groupe CH^2COOH (pour obtenir la glycine de l'ac. H), soit par le groupe $COCH^3$ (pour engendrer un dérivé acétylé).

La *glycine de l'ac. H* a été expérimentée en combinaison avec 4 bases et voici ce que nous avons constaté :

2 mol. de glycine de l'ac. H + 1 mol. de
- Benzidine (**By.**) : 8 jours.
- Dianisidine (**By.**) : 2 jours 1/2.
- Tolidine (**By.**) : 3 jours.
- p.Diamidodiphénylamine (**By.**) : 7 jours 1/2.

La glycine paraît donc supérieure à l'ac. H. vis-à-vis de la

p.diamidodiphénylamine et égale vis-à-vis de la B. ; elle lui reste certainement très inférieure en ce qui concerne la D. et la T.

Le *dérivé acétylé de l'ac. H* n'a manifesté aucun pouvoir thérapeutique ni avec la D., ni avec la dichlorobenzidine (**Ba.**).

4° *Naphtylène-diamines disulfo.* — La naphtylène-diamine disulfo 1.8.3.6 s'est montrée inefficace avec la B. ; elle a donné 12 heures de retard avec la D. et 24 avec la T. La naphtylène-diamine disulfo 2.7.3.6 a permis des survies illimitées avec la B.

5° *Naphtylamines trisulfo.* — Ainsi qu'on va le voir, celles que nous avons étudiées jusqu'ici n'ont pas donné de résultats très brillants. Les α naphtylamines trisulfo 1.4.6.8 et 1.3.5.7 n'agissent pas (avec la B., **By.**); l'α naphtylamine trisulfo 1.3.6.8 n'agit pas avec la B. et donne un jour de retard avec la dichlorobenzidine (**By.**, **Ba.**). La β naphtylamine trisulfo 2.3.6.8 n'agit pas (avec la B. et la T., **By.**) ; la β naphtylamine trisulfo 2.4.6.8 donne 12 heures de retard avec la T. (**By.**); la β naphtylamine trisulfo 2.3.6.7 n'agit pas avec la T. et la D. et donne 2 jours de retard avec la B. (**By.**). Il semble donc que si la présence de 2 sulfogroupes constitue pour les chaînes latérales un facteur d'efficacité indispensable, l'addition d'un troisième groupe SO^3H offre plus d'inconvénients que d'avantages.

Conditions d'activité des chaînes latérales.

Les recherches précédentes peuvent se résumer ainsi : il existe des familles de corps dont tous les représentants constituent de « mauvaises chaînes » ; ce sont, d'une part, les noyaux benzéniques, d'autre part, les noyaux naphtaléniques qui ne possèdent point de groupe NH^2 ou qui, en possédant, n'offrent pas, au moins, 2 groupes SO^3H ; ces mauvaises chaînes, copulées avec *n'importe quelles bases* (y compris les meilleures), engendrent *toujours* des colorants inactifs. Il existe, d'autre part, des familles de corps dont certains représentants constituent des « chaînes parfaites », tandis que d'autres offrent une efficacité plus ou moins réduite, et que le reste demeure sans valeur aucune (naphtylamines, amidonaphtols et naphtylène-diamines disulfo ; naphtylamines trisulfo). A quoi peut-on attribuer les différences observées

dans ce dernier cas? Il faut, évidemment, faire la part de la base associée et nous montrerons plus loin la haute importance de ce facteur. Mais il faut aussi, pour commencer, faire la part des chaînes elles-mêmes, d'autant que certaines semblent dénuées d'activité avec toutes les bases possibles (du moins est-il permis de le supposer, quand on constate l'absence de pouvoir thérapeutique avec les trois termes du groupe B., D., T., dont *les deux extrêmes* peuvent être si différemment influencés par les chaînes qu'on leur combine — *ubi infra*).

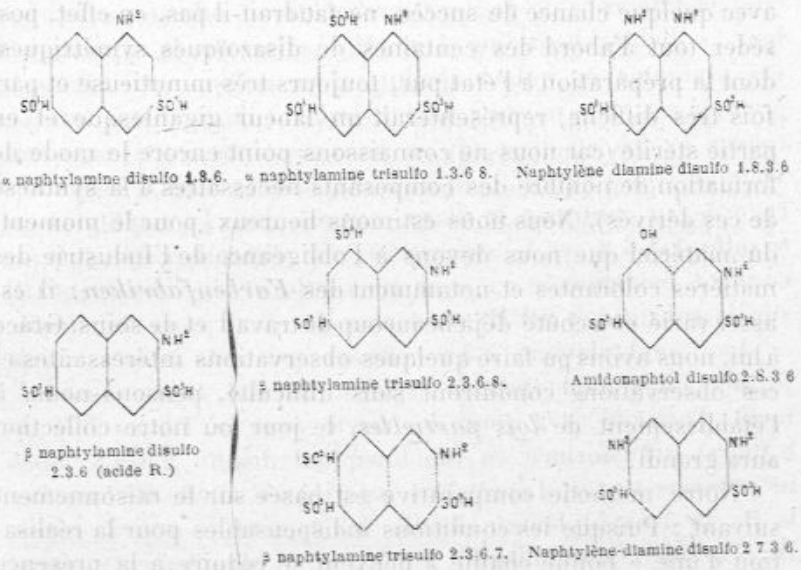
Faire la part des chaînes, c'est rechercher dans leur structure, par la méthode comparative, les raisons de leur efficacité, nulle, faible ou marquée. On conçoit immédiatement l'extrême complexité d'un tel problème. Pour en aborder l'étude avec quelque chance de succès, ne faudrait-il pas, en effet, posséder tout d'abord des centaines de disazoïques symétriques, dont la préparation à l'état pur, toujours très minutieuse et parfois très difficile, représenterait un labeur gigantesque et en partie stérile (car nous ne connaissons point encore le mode de formation de nombre des composants nécessaires à la synthèse de ces dérivés). Nous nous estimons heureux, pour le moment, du matériel que nous devons à l'obligeance de l'Industrie des matières colorantes et notamment des *Farbenfabriken*; il est assez varié et a coûté déjà beaucoup de travail et de soins. Grâce à lui, nous avons pu faire quelques observations intéressantes et ces observations conduiront sans difficulté, pensons-nous, à l'établissement de *lois partielles*, le jour où notre collection aura grandi.

Notre méthode comparative est basée sur le raisonnement suivant : Puisque les conditions indispensables pour la réalisation d'une « bonne chaîne » peuvent se réduire à la présence de deux groupes SOH et d'un groupe NH^2 (dans un noyau naphtalénique), les dérivés les plus simples, susceptibles de satisfaire à ces conditions, c'est-à-dire les *naphtylamines disulfo, doivent être pris comme point de départ*. On commencera par établir une série de familles d'après la position des 2 sulfogroupes *fondamentaux*. Puis, dans chaque famille, on tâchera de faire, successivement, la part : du groupe NH^2 *fondamental* (parallèle des α et β naphtylamines disulfo à groupes SO^3H identiques); d'un groupe SO^3H surajouté (passage aux

naphtylamines trisulfo) ; d'un groupe NH^2 surajouté (passage aux naphtylène-diamines disulfo) ; enfin, d'un groupe OH surajouté (passage aux amidonaphtols disulfo).

Cette méthode est simple et logique ; sans nous demander, quant à présent, quelles peuvent en être les limites, nous allons indiquer les résultats que nous lui devons.

Sulfogroupes fondamentaux 5. 7. — Ils réalisent certainement une position favorable, puisque l'α naphtylamine 1.5.7 constitue la meilleure chaîne de sa famille et que la β naphtylamine 2.5.7 possède une certaine activité ; dans l'un et l'autre cas, cette activité ne se manifeste d'ailleurs qu'avec la B., (on en verra plus loin la raison).



Sulfogroupes fondamentaux 3. 6. — On peut dire que l'α naphtylamine 1.3.6 est *virtuellement* active, tandis que la naphtylamine 2.3.6 l'est *réellement*. La première devient plus ou moins efficace par substitution des groupes SO^3H, NH^2 et OH à l'atome H n° 8 de la molécule ; la seconde semble, au contraire, perdre son efficacité dans les mêmes conditions, tandis qu'elle devient active (*en combinaison avec la B.*), lorsque les substitutions intéressent l'atome H n° 7. Quelques

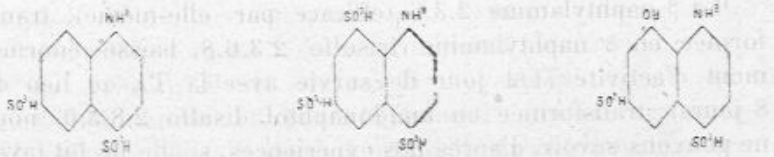
détails ne seront pas superflus. L'α naphtylamine 1.3.6 (inefficace par elle-même), transformée en α naphtylamine trisulfo 1.3.6.8 (cette transformation et toutes celles dont il sera question par la suite ne représentent, bien entendu, que des *transformations théoriques*, inspirées par la comparaison des diverses chaînes qui possèdent les mêmes groupes fondamentaux), manifeste un léger pouvoir curatif, tout au moins avec la dichlorobenzidine; transformée en naphtylène-diamine disulfo 1.3.6.8, elle montre encore cette faible propriété (avec la D. et la T.); enfin, transformée en amidonaphtol disulfo 1.3.6.8 (acide H), elle devient active au plus haut point. Mais elle le devient *d'autant plus que l'influence du groupe surajouté OH se fait sentir plus complètement*. Ce qui le prouve bien, c'est la différence de pouvoir thérapeutique, offerte par la couleur : « dichlorobenzidine + ac. H », selon que la copulation a été pratiquée en milieu alcalin ou en milieu acide. Dans le premier cas, le « noyau α naphtylamine » de la chaîne latérale tourne le dos au diazo (qu'on nous permette cette image triviale) et l'effet curatif peut être maximum; dans le second, il regarde au contraire le diazo, comme dans l'α naphtylamine trisulfo 1.3.6.8, et la supériorité sur cette dernière (qui se confond, évidemment ici, avec la supériorité du substituant OH sur le substituant SO^3H) n'est plus que de 4 jours de survie.

La β naphtylamine 2.3.6 (efficace par elle-même), transformée en β naphtylamine trisulfo 2.3.6.8, baisse énormément d'activité (1/2 jour de survie avec la T., au lieu de 8 jours); transformée en amidonaphtol disulfo 2.8.3.6, nous ne pouvons savoir, d'après nos expériences, si elle fléchit (avec la B., la β naphtylamine disulfo 2.3.6 = O — avec la même B., l'amidonaphtol disulfo 2.8.3.6 = O pareillement), mais, en tout cas, elle ne gagne point. Elle paraît donc, comme nous le disions, se comporter à l'inverse de l'α naphtylamine disulfo 1.3.6 (dont elle ne diffère que par la situation du groupe NH^2 et, corrélativement, par le point d'insertion de l'azogroupe), quand l'H n° 8 de la chaîne vient à être substitué. Lorsque la substitution a lieu en 7, il en va autrement, ajoutions-nous; en effet, la β naphtylamine disulfo 2.3.6, transformée en β naphtylamine trisulfo 2.3.6.7, augmente d'activité avec la B. (tandis qu'elle devient inefficace avec la

T.; on en verra plus loin la raison), et, transformée en naphtylène-diamine disulfo 2.7.3.6, elle acquiert des propriétés thérapeutiques très marquées (tout au moins avec la B.).

Sulfogroupes fondamentaux 6.8. — Ils représentent, sûrement, une mauvaise position, car l'α naphtylamine disulfo 1.6.8 se montre inefficace et le demeure quand on la transforme en α naphtylamine trisulfo 1.4.6.8 — et la β naphtylamine disulfo 2.6.8, très médiocre, ne gagne rien à devenir la β naphtylamine trisulfo 2.4.6.8, ou l'amidonaphtol disulfo 2.3.6.8 et perd son peu d'activité en passant à l'état de β naphtylamine trisulfo 2.3.6.8.

Sulfogroupes fondamentaux 3.7. — Ils sont peut-être un peu supérieurs aux précédents, car si l'α naphtylamine disulfo 1.3.7, très médiocre, devient inefficace quand on la transforme en α naphtylamine trisulfo 1.3.5.7 (on voit du même coup que l'α naphtylamine disulfo 1.5.7, que nous savons active, perd complètement ses propriétés thérapeutiques en subissant la transformation en α naphtylamine trisulfo 1.3.5.7) — par contre, la β naphtylamine disulfo 2.3.7, médiocre, gagne un peu en passant à l'état de β naphtylamine trisulfo 2.3.6.7 (mais, seulement, pour ce qui concerne sa combinaison avec la B., — voir, toujours, *infra*).



α naphtylamine disulfo 1.4.6 α naphtylamine trisulfo 1.4.6.8. Amidonaphtol disulfo 1.8.4.6.

Sulfogroupe fondamental 4.6. (étudié, seulement, dans l'α naphtylamine disulfo 1.4.6). — L'α naphtylamine disulfo 1.4.6, pratiquement inefficace, est cependant virtuellement active. Si elle ne paraît pas le devenir par transformation en naphtylamine trisulfo 1.4.6.8, elle le devient, très fortement, par transformation en amidonaphtol disulfo 1.8.4.6 (acide K).

Il nous a été impossible d'appliquer notre méthode comparative aux groupes 4. 8 (sans action, dans l'α naphtylamine

disulfo 1.4.8), 3.8 (très médiocre, dans l'α naphtylamine disulfo 1.3.8), 4.7 (très médiocre aussi, dans l'α naphtylamine disulfo 1.4.7), ... et 2.7 (très médiocre dans l'amidonaphtol disulfo 1.5.2.7), 2.4 (actif, avec la D., dans l'amidonaphtol disulfo 1.8.2.4), 1.7 (actif, avec plusieurs bases, dans l'amidonaphtol disulfo 2.5.1.7).

Si l'on a bien suivi notre exposé, malheureusement un peu aride, on pensera sans doute, avec nous, qu'il sera aisé, à un moment donné, d'établir ce que nous nommions des lois partielles. De nouvelles couleurs en nombre relativement modéré, mais convenablement choisies, le permettraient peut être assez rapidement.

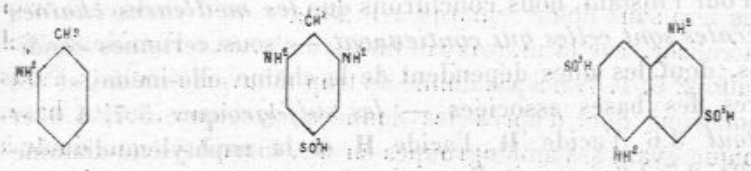
Pour l'instant, nous conclurons que *les meilleures chaînes latérales sont celles qui contiennent* — sous certaines conditions, dont les unes dépendent de la chaîne elle-même et les autres des bases associées — *les sulfogroupes* 5.7, 4.6 *et surtout* 3.6 (l'acide R, l'acide H et la naphtylène-diamine disulfo 2.7.3.6 ne sont-elles point incontestablement jusqu'ici nos meilleures chaînes?).

ÉTUDE DES BASES DIAZOTÉES

Le titre de notre travail indique implicitement que, seule, la famille de la benzidine (et homologues) est capable de fournir de « bonnes bases ». Les diazos benzéniques ou naphtaléniques ne sauraient convenir, en effet, même copulés avec les « meilleures chaînes »[1]. Il est aisé de le prouver par des exemples typiques. Prenons d'abord les *monamines benzéniques*. Une molécule d'aniline diazotée, unie à une molécule d'acide K (**K.**), correspond pratiquement à la moitié de la couleur active : « B + ac. K »(**K.**). Pareillement, et sous une forme volontairement triviale, nous dirons que si l'on coupe en deux 1 molécule de la couleur : « T + ac. H », et si l'on ferme ensuite chacune des solutions de continuité avec un atome d'H, on obtiendra 2 molécules de la demi-couleur : « Toluidine diazotée + ac. H » (**By**). Or, les « demi-couleurs » « B + ac. K » et « T + ac. H », administrées aux souris, les teintent très vivement, il est vrai, mais d'une façon passagère et ne produisent aucun effet thérapeutique, même en réitérant les injections. Si donc

1. La *primuline* diazotée non plus.

de tels dérivés, nés, pour ainsi dire, de la division symétrique de corps très actifs, demeurent absolument inefficaces, il n'y a certainement rien à attendre de tous les azoïques dont la base est fournie par une monamine benzénique. Rien, non plus, de ceux où le « noyau » est représenté par une *diamine benzénique*, ainsi que le prouve l'absence de tout pouvoir curatif du composé : « toluylène-diamine monosulfo 2.6.4 + 2 molécules d'ac. H » (**By**). Rien, encore, des couleurs obtenues en copulant les *bases naphtaléniques* avec les meilleures chaînes, comme dans le colorant inefficace : « naphtylène-diamine disulfo 1.5.3.7 + 2 molécules d'ac. H » (**By**).



o. Toluidine. Toluylène-diamine monosulfo 2.6.4 Naphtylène-diamine 1.5.3.7.

Il faut donc recourir, de toute nécessité, aux *bases benzidiniques*, c'est-à-dire aux *diamines* aromatiques dans lesquelles les deux hexagones (qui forment le squelette du composé) sont situés bout à bout (et non accolés latéralement, comme c'est le cas pour les bases naphtaléniques). Cette union bout à bout peut se faire soit directement (benzidine et ses dérivés mono-, bi-, poly-substitués), soit par l'intermédiaire d'un groupe (ou d'un atome) bivalent, de nature très variable (p.diamidodiphénylamine, p.diamidodiphénylurée, p.diamidostilbène, p.diamidophénylglycoléther, m.azoxyaniline...). Dans l'un et l'autre cas, les couleurs engendrées par la combinaison de ces bases avec les *phénols* ou *amines aromatiques* jouissent très souvent de la *propriété substantive* (c'est-à-dire du pouvoir de teindre le coton sans mordant; dans l'un et l'autre cas, les couleurs engendrées par la combinaison de ces bases avec de *bonnes chaînes* jouissent très souvent de la faculté de détruire les trypanosomes *in vivo*. Cette faculté, qui obéit donc à des lois plus étroites que la faculté substantive, s'est rarement montrée absente dans nos expériences, mais, par contre, elle s'est

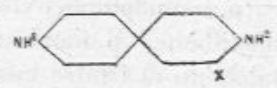
manifestée à des degrés très inégaux. Est-il possible d'en déterminer les raisons?

La chimie nous apprend qu'une des conditions essentielles de la substantivité réside en la position occupée par les deux groupes amidogènes diazotables. Si ces groupes sont situés en para, vis-à-vis de la liaison benzénique, les colorants formés ont les plus grandes chances de teindre directement les fibres végétales; si ces groupes sont situés en méta, les chances diminuent énormément; enfin, s'ils sont situés en ortho, elles disparaissent à l'ordinaire. Les différences observées par nous, au point de vue curatif, entre la p.diamidodiphénylurée et la m.diamidodyphénylurée sont absolument de même ordre. On nous fera sans doute remarquer le danger qu'il y aurait à trop généraliser, car la m.azoxyaniline, combinée à l'amidonaphtol disulfo 2. 5. 1. 7, n'a pas donné de trop mauvais résultats. Nous répondrons que, d'après les données classiques, cette base, quoique ayant ses amidogroupes en m., fournit — sans doute à cause de sa structure très spéciale — des dérivés parfaitement substantifs.

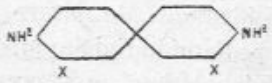
Envisageons, à présent, en elles-mêmes, les *deux classes de « noyaux » benzidiniques*, indiquées tout à l'heure.

Benzidine

Benzidine diazotée.



Benzidine *o* nitro (NO^2), sulfo (SO^3H)



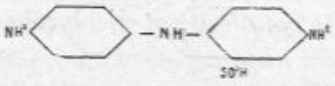
Benzidine *o* diméthylée (tolidine), diméthoxylée (dianisidine), dinitro, disulfo, dichloro, dibromo.

Benzidine *m* sulfo

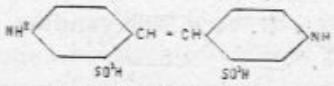
Benzidine sulfone o disulfo.

D'une façon générale, la *benzidine* représente une bonne base. Qu'adviendra-t-il, si l'on remplace un ou plusieurs de ses

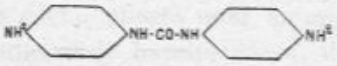
atomes d'H par des atomes ou des groupes monovalents? L'effet produit dépend, à la fois, de la *position* et de la *nature des éléments substituants*. La chimie enseigne que les subtitutions en ortho, vis-à-vis de la liaison benzénique, diminuent ou suppriment la faculté de teindre directement le coton; exception faite pour le cas des groupes bivalents qui remplacent, en même temps (en ortho), un H de chacun des hexagones, par exemple le groupe sulfone (SO^2). Nos expériences ont toujours montré que les substitutions en ortho (par rapport à la liaison), y compris le cas de la benzidine-sulfone, engendraient des bases très mauvaises, voire inefficaces. Voilà pour la position des groupes substituants; quelle est maintenant l'influence de leur nature? Les groupes CH^3 et OCH^3, que nous rencontrons (deux fois substituants en ortho) dans la tolidine et la dianisidine, ont une action généralement favorable. Nous reviendrons, plus loin, sur la triade B., D., T., couramment employée par l'industrie des couleurs directes; disons, dès à présent, que la D. offre constamment des propriétés intermédiaires à celles de la B. et de la T. L'influence des groupes o.nitro et o.dinitro paraît mauvaise, — celle des groupes o.disulfo (et, bien entendu, m.sulfo et m.disulfo) également — celle du groupe o.sulfo varie selon les chaînes associées — celle du groupe o.dichloro suivant les bases (ce groupe manifeste un véritable antagonisme vis-à-vis des groupes OCH^3 [*D.*] et surtout CH^3 [*T.*]), — enfin celle du groupe o.dibromo semble déplorable (inutile de parler du groupe o.tétrabromo).



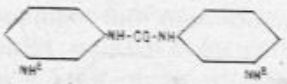
p. Diamido diphénylamine *m* sulfo.



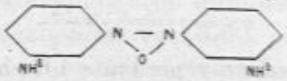
p. Diamidostilbène *m* disulfo.



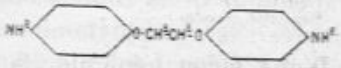
p. Diamido diphénylurée.



m. Diamido diphénylurée.



m. Azoxyaniline phény.



p. Diamidoglycoléther.

Quant aux *bases dans lesquelles les deux hexagones sont réunis par un groupe bivalent*, elles paraissent, autant qu'on en peut juger d'après nos recherches, inférieures aux bases benzidiniques proprement dites. La meilleure semble être la diamidodiphénylurée ; puis, viennent le diamidophénylglycoléther et la diamidodiphénylamine (dont un seul sulfogroupe en méta ne modifie point les propriétés d'une façon appréciable) ; quant au diamidostilbène m.disulfo, il se montre franchement mauvais (peut-être, en partie, à cause de la position de ses deux groupes SO^3H).

De même qu'il existe de bonnes et de mauvaises chaînes, il existe donc de bonnes et de mauvaises bases. Ces dernières, combinées aux meilleures chaînes, ne donnent jamais naissance qu'à des dérivés inactifs ; nous pensons toutefois que le nombre des mauvaises bases doit être relativement restreint.

De même que la valeur d'une « bonne chaîne » dépend de la constitution chimique de celle-ci et de la nature des diazos avec lesquels on la combine, de même encore l'efficacité d'une « bonne base » se trouve liée et à la structure de cette base et à celle des chaînes qu'on lui adjoint. L'influence des bases sur les chaînes a été étudiée en détail dans ce chapitre ; l'influence inverse peut-elle être élucidée à son tour? Malgré le nombre relativement limité de nos expériences, nous avons réussi à dépister l'*une*, au moins, *des lois partielles* qui régissent des rapports si obscurs en apparence. Cette loi concerne l'influence des *sulfogroupes* 6 *et* 7 *des chaînes, sur la valeur comparée des bases* qui forment : la *triade classique* (*B.*, *D.*, *T.*), — le *couple* B. et m.azoxyaniline, et le *couple* B. et dichlorobenzidine.

Nous ne serions pas étonnés que notre loi concernât, d'une façon générale, tous les « substituants » en 6 et 7, mais les éléments nous ont manqué jusqu'ici pour étudier cette question.

Triade B., D., T. — Toutes les fois que la chaîne (plus ou moins active) possède un groupe SO^3H en position 6, le pouvoir thérapeutique de la couleur engendrée croît de la B. vers la T. Exemples : la β naphtylamine disulfo 2.3.6 ; les amidonaphtols disulfo 1.8.4.6 et 1.8.3.6 (lorsque l'on remplace l'acide H par sa glycine, ce qui détruit l'intégrité du groupe NH^2, la loi s'inter-

vertit, est-ce là un fait général?) ; la naphtylène-diamine 1.8.3.6.

Toutes les fois que la chaîne (plus ou moins active) possède un groupe SO^3H en position 7, le pouvoir thérapeutique de la couleur croît de la T. vers la B. Exemples : les α naphtylamines disulfo 1.3.7, 1.4.7 et 1.5.7; les β naphtylamines disulfo 2.3.7, 2.5.7; les amidonaphtols disulfo 1.5.2.7 et 2.5.1.7.

Enfin, lorsqu'il y a présence simultanée d'un groupe SO^3H en 7 et d'un SO^3H en 6, c'est l'influence du premier qui semble prépondérante. Exemple : la β naphtylamine trisulfo 2.3.6.7.

Couple B. et m.azoxyaniline. — Avec l'amidonaphtol disulfo 1.8.3.6, la B. l'emporte sur la m.azoxyaniline; avec l'amidonaphtol disulfo 2.5.1.7, c'est le contraire.

Couple B. et dichlorobenzidine. — Avec la naphtylamine disulfo 2.5.7, la B. l'emporte sur la dichlorobenzidine; avec la β naphtylamine disulfo 2.3.6, la β naphtylamine trisulfo 1.3.6.8 et l'amidonaphtol disulfo 1.8.3.6, c'est le contraire.

Il est difficile de ne voir, dans ce qui précède, qu'un pur effet du hasard. Si donc, ainsi que nous l'admettons, cette loi doit être considérée comme l'expression de la vérité, on peut dire qu'elle prouve, par réciprocité et du même coup : l'exactitude des formules attribuées par les chimistes aux dérivés naphtaléniques en question, la pureté des colorants qu'on nous a gracieusement offerts, la valeur du Nagana choisi comme test-objet et la nécessité d'avoir été très minutieux dans l'expérimentation.

L'influence des chaînes sur les bases se manifeste également dans l'activité, si différente, des deux couleurs « B. o.sulfo + ac. R » et « B. o.sulfo + ac. H », qui possèdent les deux mêmes sulfogroupes. On pressent toute une « hiérarchie » de lois, mais de nombreux matériaux d'étude seraient indispensables pour les établir.

Concluons que, s'il existe, incontestablement, de bonnes chaînes et de bonnes bases, il ne suffit point d'associer n'importe quelle bonne chaîne à n'importe quelle bonne base pour voir naître, *ipso facto*, une bonne couleur. Il faut, avant tout, tenir compte de l'influence mutuelle des deux composants. Grâce aux observations que nous avons relatées ici, on pourra déjà s'orienter un peu dans le dédale des formules et l'on ne sera point tenté, par exemple, de réaliser la combinaison d'une

« bonne chaîne » à sulfo-groupe en 7, avec la « bonne base » tolidine.

PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES DES COULEURS ACTIVES

Changeons, maintenant, de point de vue et, prenant les couleurs actives *toutes formées*, comparons-les, entre elles et avec les disazoïques symétriques inefficaces, sous le rapport de leurs propriétés générales.

Couleur des solutions.

On admet que la couleur des dérivés de la benzidine est surtout liée à la masse et à la structure intime de leurs chaînes latérales.

Masse. — Les légères copules benzéniques donnent, ordinairement, des jaunes, des orangés, des bruns; les arborescences complexes des polyazoïques (*ubi infra*) engendrent d'habitude des bruns, des verts, des « noirs »; les noyaux naphtaléniques, intermédiaires, comme importance, aux deux types précédents, fournissent des rouges (et roses) ainsi que des bleus (et violets — nous laissons de côté, volontairement, ce qui concerne les nuances).

Structure intime. — Dans les chaînes isomères, la position des groupes NH^2, SO^3H, OH, commande la variété des tons. Comme nos bonnes chaînes appartiennent toutes aux noyaux naphtaléniques, *il en résulte, forcément*, que les couleurs actives correspondantes ne sauraient être que des rouges et des bleus. De fait, les dérivés des naphtylamines di et trisulfo et ceux des naphtylène-diamines disulfo sont *rouges*, — ceux des amidonaphtols disulfo *bleus* (on n'oberve que de rares bruns et orangés dans les deux groupes). *Il en résulte, par contre*, qu'il existe beaucoup de rouges et de bleus inefficaces; ainsi, l'α naphtol monosulfo 1.4 (mauvaise chaîne) produit des bleus avec la D. et l'éthoxybenzidine, l'amidonaphtol monosulfo 1.5.7 (m. c.) des violets avec la triade B., D., T., l'α naphtylamine monosulfo 1.4 (m. c.) des rouges avec ces mêmes bases, etc... Les lois qui régissent la couleur des dérivés de la benzidine apparaissent donc comme moins étroites que celles d'où dépend le pouvoir thérapeutique de ces dérivés. La nature

des bases diazotées n'est pas toujours négligeable, en matière de couleur; ainsi l'acide H, qui fournit des bleus avec la triade B., D., T., donne un beau rose carmin avec la m.azoxyaniline. Enfin, les rapports qui unissent les chaînes et les bases ont également leur importance, mais cette question sort trop de notre sujet pour que nous y insistions.

Pouvoir colorant « in vivo ».

(Ou résistance de la couleur à l'action destructive de l'organisme.)

Nous avons vu qu'il fait le plus souvent défaut avec les chaînes benzéniques et, dans un certain nombre de cas, avec les mauvaises chaînes naphtaléniques. Comme mauvaises chaînes naphtaléniques, susceptibles de colorer les animaux, nous pouvons citer l'α naphtylamine monosulfo 1. 6 (avec la D. et la T.), le β naphtol trisulfo 2.3.6.8 (avec la dichlorobenzidine), le dioxynaphtalène disulfo 1.8.3.6 (avec la B., la D. et la T.), l'amidonaphtol monosulfo 1.8.4 (avec la D. et la T.). Quant aux chaînes qui appartiennent aux « bons groupes », elles jouissent toutes du pouvoir tinctorial, au moins avec certaines bases, et leurs dérivés actifs colorent toujours les souris, ainsi que nous le savons déjà. En résumé, les lois de la teinture *in vivo* se présentent comme moins étroites, elles aussi, que celles d'où dépend la propriété curative. Mais ces lois, qui visent les chaînes latérales, ne sont point seules à considérer. Les bases ont également leur importance, qu'il s'agisse de dérivés efficaces ou non; ainsi, l'amidonaphtol monosulfo 2.8.6 (inactif) colore les animaux avec la B. o. disulfo et pas avec la B. ni l'éthoxybenzidine, l'acide H (actif) les colore avec un très grand nombre de bases, mais pas avec la B. tétrabromée. Il convient, enfin, de tenir compte de l'influence des chaînes sur les bases; la loi des sulfogroupes 6 et 7 paraît applicable ici, même avec les composés inactifs.

La teinture *in vivo* ne nous intéresse point uniquement par son *intensité*, mais encore et surtout par sa *durée*. Inutile de revenir sur l'action fugace des « demi-couleurs »; faisons simplement remarquer qu'avec nos bons dérivés de la benzidine les sujets demeurent teintés pendant longtemps et ne se décolorent que peu à peu, ce qui favorise, on le conçoit, l'action thérapeutique.

Substantivité.

(Ou pouvoir de teindre le coton non mordancé.)

Les auteurs ne s'entendent guère sur la cause de ce curieux pouvoir (rarement observé en dehors des dérivés de la benzidine). Les uns le rattachent uniquement à l'état physique (colloïdal) des couleurs. Les autres en cherchent l'explication dans la seule structure de ces mêmes couleurs et surtout dans celle de leurs bases diazotées (Wahl a fait voir qu'il fallait également tenir compte, à titre accessoire il est vrai, de la composition des chaînes latérales). Nous avouons ne pas comprendre pourquoi on s'efforce ainsi d'opposer, entre elles, les propriétés physiques et chimiques, au lieu de tenter de dépister les rapports qui les unissent certainement.

En tout cas, on ne saurait nier que la substantivité marche habituellement de pair avec diverses particularités constitutives des diazos. Nous avons déjà étudié ces particularités et notre étude a montré que bien des bases, susceptibles de fournir d'excellentes couleurs directes, n'engendraient, *avec les meilleures chaînes*, que des dérivés inefficaces ou tout au moins de médiocre valeur curative. Rappelons que si l'influence de la position du groupe NH^2 semble la même sur le pouvoir substantif et sur le pouvoir thérapeutique, l'influence de la position des groupes substituants, dans la B., se révèle au contraire plus grande sur le pouvoir thérapeutique que sur le pouvoir substantif, et celle de la nature de ces groupes encore plus considérable. Enfin, l'influence de la configuration générale des bases à hexagones séparés doit affecter, elle aussi, le pouvoir thérapeutique plus que le pouvoir substantif. Les lois qui régissent le premier sont donc plus strictes que celles qui commandent le second (comme pour ce qui concerne la couleur et le pouvoir colorant *in vivo*).

Pratiquement parlant, les dérivés non substantifs se sont toujours montrés inefficaces et les dérivés modérément substantifs n'ont jamais manifesté une activité marquée. Seule, la famille des dérivés bien substantifs a fourni de bons médicaments colorés; mais, répétons-le, elle en a fourni de médiocres et un très grand nombre de nuls, même avec les meilleures chaînes.

Transparence des solutions.

L'étude, si simple, de la transparence des solutions permet

de relier, dans une certaine mesure, l'état physique et la composition chimique des couleurs et de mettre ces deux éléments, réunis, en parallèle avec le pouvoir thérapeutique. Voici, à cet égard, ce que l'expérience nous a montré. Les couleurs *transparentes au jour* (en solution à 1 0/0) sont généralement inactives; mais les couleurs *transparentes à la lumière* peuvent se montrer *très bonnes*. Toutefois, c'est parmi les couleurs *opaques* (en solution) que se rencontre la majorité des bons médicaments. Inutile d'ajouter que, par contre, une foule de couleurs opaques ne jouissent d'aucune vertu curative. Les chaînes, qui fournissent la presque totalité des solutions transparentes, sont les naphtylamines disulfo et trisulfo (joignons-y, également, la naphtylène-diamine disulfo 1.8.3.6). Les bases ont, naturellement, leur influence sur l'aspect des colorants dissous et cette influence devient frappante lorsqu'elle s'exerce vis-à-vis de chaînes qui engendrent presque constamment des couleurs opaques (e. s.); ainsi, l'acide H, combiné à la diamidodiphénylurée, fournit un dérivé transparent à la lumière, alors qu'avec la majorité des autres bases il donne naissance à des composés opaques.

Toxicité.

Les disazoïques symétriques sont ordinairement inoffensifs, à la dose de 1 centigramme, pour une souris de 15 à 20 grammes, ce qui représente une bien faible toxicité et, partant, un grand avantage au point de vue thérapeutique. Mais il en est, et des meilleurs, qui doivent être administrés à dose plus faible. D'une façon générale, les amidonaphtols disulfo se montrent moins dangereux que les naphtylamines (di et trisulfo) et naphtylène-diamines (disulfo), ce qui tient, évidemment, à l'introduction du groupe OH dans la molécule. Objectivement, cette différence se traduit par ce fait que les « bleus » sont plus faciles à manier que les « rouges ». Les bases diazotées ont un certain rôle dans la toxicité, même en matière de couleurs inactives; ainsi, le dérivé acétylé de l'acide H, inoffensif avec la D., ne l'est plus avec la dichlorobenzidine. Enfin, il y a lieu, naturellement, de tenir compte de l'influence des chaînes sur les bases; cette influence paraît régie, ici encore, par la loi des sulfogroupes 6 et 7, même quand il s'agit de dérivés inefficaces.

Il n'existe aucun rapport entre la toxicité et le pouvoir curatif; ainsi l'α naphtylamine disulfo 1.4.8 se montre toxique et sans valeur avec la T., l'α naphtylamine trisulfo 1.4.6.8, toxique et sans valeur avec la B..., alors que nous savons la majorité des couleurs actives bien supportées.

Voici, à titre de document, la dose thérapeutique de nos meilleures couleurs (pour des souris de 20 gr.).

o.Dichlorobenzidine + acide H (alcalin).....	1	centigramme.
o.Tolidine + acide H (alc.).....	1	—
p.Diamidodiphénylurée + ac. H (alc.).....	1	—
o.Tolidine + acide H (acide-alc.).....	1	—
o.Dianisidine + acide H (alc.).....	1	—
o.Tolidine + acide K (alc.).....	1	—
Benzidine + naphtylène-diamine disulfo 2. 7. 3. 6.	0.75	—
Benzidine o.sulfo + ac. R (Trypanroth).....	0.50	—
B + α naphtylamine disulfo 1.5.7.....	0.50	—

(*N. B.* — Alc. = copulé en milieu alcalin; ac. = cop. en milieu acide. L'atoxyl, dont nous parlerons ultérieurement, s'administre aux mêmes doses que le Trypanroth.)

Le médicament coloré « par excellence » serait celui chez lequel le rapport de la dose toxique à la dose thérapeutique $\left(\frac{C}{T}\right)$ se montrerait aussi éloigné que possible de l'unité. Nous verrons tout à l'heure que ce sont les colorants bleus qui s'éloignent le moins de cet idéal.

Conclusion.

Les dérivés actifs se présentent sous l'aspect de solutions bleues ou rouges, transparentes ou non à la lumière, colorant les animaux de façon durable, complètement inoffensives à dose thérapeutique et souvent à une dose supérieure — solutions jouissant, par ailleurs, du pouvoir de teindre directement les fibres végétales. Le premier groupe de propriétés est surtout lié à la structure des chaînes latérales; la dernière propriété, au contraire, dépend principalement de la configuration des bases diazotées. Nous pensons avoir établi nettement, au cours de cette étude, que la faculté curative est régie, à la fois, par l'un et l'autre de ces *facteurs morphologiques*.

Entre nos « bonnes couleurs » (lorsque nous employons cette expression abréviative, nous n'oublions pas qu'Ehrlich,

en découvrant le Trypanroth, a été l'initiateur de toute cette étude) et les agents employés jusqu'ici pour le traitement des trypanosomiases (couleurs de la série du tryphénylméthane [Wendelstadt et Mlle Fellmer], sérums normaux [Laveran, Laveran et Mesnil], dérivés arsenicaux [Laveran et Mesnil, Thomas]), le *parallèle chimique* paraît des plus ardus. Nous croyons cependant qu'il y a quelque intérêt à le tenter.

Il est permis de penser que l'auxochrome NH^2 représente l'élément essentiel des chaînes latérales; toute cette architecture complexe des « bonnes couleurs » n'aurait alors comme effet que de mettre NH^2 dans les meilleures conditions possibles pour manifester son activité. L'un des H de l'auxochrome peut être substitué, dans certains cas (glycine de l'acide H), sans que cette activité disparaisse (il est vrai qu'elle fléchit avec deux bases sur trois). Or, les colorants qui ont donné des résultats positifs à Wendelstadt et Mlle Fellmer (violet de méthyle BB, bleu patenté VN, vert lumière, vert malachite et vert brillant) contiennent, chacun, deux groupes NH^2 (le violet de méthyle en possède même un troisième). Ces deux groupes sont totalement substitués, il est vrai, mais cela ne saurait empêcher de les comparer avec nos groupes NH^2 ou NH (CH^3COOH). Quant à ce qui concerne les sérums normaux, ne renferment-ils pas des groupes NH^2, supportés par des architectures autrement complexes que celles des matières colorantes?

Nous ne voudrions point que l'on considérât notre « théorie de l'amidogène » autrement que nous ne la considérons nous-mêmes, c'est-à-dire comme une pure « suggestion d'ensemble ». Cette suggestion trouve un nouvel appui dans les propriétés thérapeutiques d'un corps bien curieux, *l'oxychlorure de ruthénium ammoniacal*, découvert jadis par Jolly. Peu après sa découverte, l'un de nous en fit l'étude (avec Cantacuzène) au point de vue de ses propriétés tinctoriales et, lui reconnaissant tous les caractères des couleurs basiques, émit l'idée que « l'ammoniaque » devait être contenue, au sein de la molécule d'oxychlorure de ruthénium, sous la forme de groupes NH^2. Or, voici que le composé de Jolly, inoculé aux souris naganées à la dose de 5 décimilligrammes, a pu retarder leur mort de 5 jours ; c'est peu au point de vue pratique, c'est beaucoup, pensons-nous, au point de vue théorique.

Passons aux composés arsenicaux. Si l'atoxyl, ou anilide métaarsénique $C^6H^5NH(AsO^2)$, appartient au même type structural que les médicaments étudiés jusqu'ici, l'acide arsénieux s'en écarte incontestablement. Toutefois, il est légitime de faire valoir ici les analogies, bien connues, qui existent entre les métalloïdes As et N (N représentant, en dernière analyse, le centre d'énergie de NH^2). Cette manière de voir n'a point seulement un intérêt théorique; elle suggère aussi des recherches nouvelles avec Ph et Sb, qu'il faudrait offrir à l'économie sous leur forme la plus active (surtout pour Ph) et la moins toxique (surtout pour Sb).

Revenons aux 6 médicaments colorés que l'expérience nous a révélés comme les meilleurs et indiquons, en terminant, quelle est leur valeur respective. Les 3 suivants :

o.Dichlorobenzidine + ac. H (alc.).

o.Tolidine + ac. H (alc.).

o.Tolidine + ac. H (ac.-alc.).

permettent, dans nombre de cas, *de faire disparaître définitivement les trypanosomes, à la suite d'une seule injection* de la dose curative. Ce résultat est obtenu moins souvent avec le dérivé :

Benzidine + naphtylène-diamine disulfo 2.7.3.6.

et exceptionnellement avec le :

Trypanroth (l'atoxyl ne se comporte pas beaucoup mieux).

Quant à la couleur :

p.Diamidodiphénylurée + ac. H (alc.).

elle est incapable de guérir les souris en une seule séance, mais elle a certainement mieux raison des *rechutes* que les 6 composés qui précèdent.

RECHERCHES AVEC LES DISAZOIQUES ASYMÉTRIQUES

Ils ne se montrent jamais actifs, bien entendu, quand ils contiennent deux mauvaises chaînes. Lorsqu'une des chaînes est bonne et l'autre mauvaise, l'efficacité peut encore faire défaut. Par contre, dans le cas où les deux chaînes ont de la valeur, le pouvoir curatif apparaît constamment, semble-t-il.

RECHERCHES AVEC LES TRISAZOIQUES

Tous les dérivés de cette famille, même ceux qui renfer-

ment une bonne chaîne, sont absolument dénués de valeur thérapeutique. On ne saurait s'en étonner, si l'on songe que l'élément actif — souvent paralysé déjà, comme on vient de le voir, dans le cas des disazoïques asymétriques munis d'une bonne et d'une mauvaise chaînes — se trouve comme perdu, ici, au sein d'une molécule volumineuse où prédominent les groupements inefficaces.

Nous avons pu étudier, grâce à l'obligeance de la Manufacture Lyonnaise de Matières colorantes, un grand nombre d'azoïques complexes (*polyazoïques*), dont la constitution n'a pu, malheureusement, nous être communiquée dans la majorité des cas; aucune de ces couleurs n'a manifesté la moindre propriété curative.

TRAITEMENT DES TRYPANOSOMIASES EXPÉRIMENTALES AUTRES QUE LE NAGANA

Nous ferons connaître brièvement, pour terminer la partie chimique de notre travail, le résultat des essais thérapeutiques portant sur le Mal de caderas, le Surra et la Trypanosomiase humaine.

MAL DE CADERAS

Voici la liste des 13 couleurs étudiées à ce point de vue, avec l'activité *maxima* correspondante, exprimée, comme pour le Nagana, en jours de retard sur les témoins (souris) :

α Naphtylamine disulfo 1.5.7 +	Benzidine	15 jours
β Naphtylamine disulfo 2.3.6 (ac. R) +	B. (d'après Ehrlich et Shiga)	2 jours
— — —	B. o.monosulfo (Trypanroth)	∞
— — —	Dichlorobenzidine	2 jours
Amidonaphtol disulfo 1.8.3.6 (ac. H) +	B. (alc.-alc.)	13 jours
— — —	D. —	13 jours
— — —	T. —	∞
— — —	T. (ac.-alc.)	∞
— — —	Dichlorobenzidine (alc.-alc.)	∞
— — —	Dichlorobenzidine (ac.-ac.)	5 j. 1/2
— — —	p. Diamidodiphénylurée (alc.-alc.)	14 jours
Amidonaphtol disulfo 1.8.4.6 (ac. K) +	T.	7 jours
Naphtylène-diamine disulfo 2.7.3.6. +	B.	∞

Il ressort des lignes précédentes que, parmi ces 13 couleurs, il en est 5 qui l'emportent manifestement sur les autres. Quelle est, maintenant, leur valeur respective?

Les deux suivantes :

Dichlorobenzidine + ac. H (alc.-alc.).

Benzidine o.monosulfo + ac. R (Trypanroth).

permettent, dans bien des cas, de débarrasser définitivement l'organisme des trypanosomes, après une seule intervention, tandis que ce résultat ne s'obtient qu'exceptionnellement avec les 3 autres. Il est vrai que cette infériorité se trouve compensée, jusqu'à un certain point, pour le dérivé « naphtylène-diamine disulfo 2. 7. 3. 6 + B. », par sa valeur incontestable lors du traitement des rechutes.

Il ressort, également, de ce qui précède, que *l'ordre d'activité* de nos médicaments colorés *cesse d'être le même quand on passe du traitement du Nagana à celui du Mal du caderas*. Il est facile de voir que *les changements* observés *doivent être mis*, principalement, *sur le compte des diazos*. En effet, alors que certaines bases — dichlorobenzidine, dianisidine, p.diamidodiphénylurée — semblent convenir aussi bien dans le cas du Nagana que dans celui du Mal de caderas, la B. o.monosulfo paraît supérieure dans le Mal de caderas et la T. l'est certainement dans le Nagana. Quant à la B., elle ne se montre réellement meilleure, dans le Mal de caderas, qu'avec l'ac. H., ce qui prouve que l'influence des « chaînes latérales » ne doit jamais être perdue de vue.

SURRA (VIRUS INDIEN)

Nous n'avons cru devoir expérimenter ici que les 6 dérivés qui, s'étant montrés les meilleurs dans le traitement du Nagana, avaient également donné de bons résultats dans celui du Mal de caderas. Voici comment ils se sont comportés :

β Naphtylamine disulfo 2.3.6 (ac. R) +	B. o.monosulfo (Trypanroth).	∞
Amidonaphthol disulfo 1.8.3.6 (ac. H) +	T. (alc.-alc.).....	∞ (?)
— — —	T. (ac.-alc.).....	∞ (?)
— — —	Dichlorobenzidine (alc.-alc.)	∞
— — —	p.Diamidodiphénylurée....	20 jours
Naphtylène-diamine disulfo 2.7.3.6 +	B.....	28 jours

Les deux seules couleurs, susceptibles de guérir les animaux (souris) en une seule séance, sont donc les suivantes :

Dichlorobenzidine + ac. H (alc.-alc.).

Benzidine o.monosulfo + ac. R (Trypanroth).

comme pour le Mal de caderas; mais, ici, les différences d'ac-

tivité entre la première et la seconde se montrent bien plus accentuées (au bénéfice de « dichlorobenzidine + ac. H »). Nous ajouterons que l'atoxyl paraît venir immédiatement après le Trypanroth.

Rappelons, en passant, que le *sérum humain* peut guérir exceptionnellement les souris atteintes de *Nagana, Mal de caderas et Surra*.

Si nous *comparons*, maintenant, *le Nagana, le Mal de caderas et le Surra*, en nous plaçant *au point de vue de l'influence des diazos*, nous voyons que la dichlorobenzidine et la p.diamidodiphénylurée (avec des valeurs très inégales) conviennent pareillement aux 3 trypanosomiases, — que la B. semble supérieure pour les deux premières — que la B. o.monosulfo paraît meilleure pour le Mal de caderas que pour le Surra et pour le Surra que pour le Nagana, — et que la T. se montre certainement moins bonne pour le Mal de caderas et le Surra que pour le Nagana.

La *conclusion pratique* est que le dérivé « *dichlorobenzidine + ac. H* » *constitue*, à l'heure actuelle, *le médicament de choix dans le traitement de la triade : Nagana, Mal de caderas et Surra*.

TRYPANOSOMIASE HUMAINE

Nos recherches, entreprises avec les 7 couleurs mentionnées plus loin, ne sont pas encore assez avancées pour autoriser des conclusions définitives ; elles donnent déjà, cependant, une idée suffisante de l'activité comparée de ces dérivés. Le *Trypan. gambiense*, employé par nous, provenait du liquide céphalo-rachidien d'un malade (Européen) soigné à l'Hôpital Pasteur [1]. Actuellement, ce virus détermine, chez les *rats* (de moins de 100 gr.) et les *singes* (*Macacus sp. variæ*), une affection lente, sûrement mortelle en 1 à 2 mois; les parasites sont presque toujours présents dans la circulation. Chez le rat, traité à la dernière période de la maladie, quand le sang offre de très nombreux trypanosomes, on ne réussit à faire disparaître ceux-ci que pendant un temps fort court. Si l'on

1. Voir L. Martin et J. Girard. *Bull. méd.*, 29 avril 1905. A Laveran, *Bull. Acad. Méd.*, 25 avril 1905 et *C. R. Acad. Sciences*, t. CXLII, 14 mai 1906.

veut apprécier exactement l'influence thérapeutique des couleurs en question, il est donc nécessaire d'intervenir dès le début des accidents. C'est ainsi que nous avons opéré chez le rat et le singe; l'organisme est alors débarrassé des parasites durant une assez longue période et l'on peut classer les dérivés employés d'après l'étendue de cette période. Les chiffres obtenus méritent toute confiance, parce que, pour chaque couleur, ils sont de même ordre chez le rat et le singe, et de même ordre, également, lors de la première et de la seconde rechute. Voici ces chiffres (*maxima*) :

α Naphtylamine disulfo 1.5.7 + B		5 jours
β Naphtylamine disulfo 2.3.6 (ac. R) + B. o.monosulfo (Trypanroth)	Singe	10 jours
	Rat	20 jours
Amidonaphtol disulfo 1.8.3.6 (ac. H) + T. (ac.-alc.)		10 jours
— — —	Dichlorobenzidine	22 jours
— — —	p.Diamidodiphénylurée	30 jours
— — —	p.Diamidophénylglycoléther	26 jours
Naphtylène-diamine disulfo 2.7.3.6 + B		8 jours

C'est la p. diamidodiphénylurée qui reste ici la meilleure base (l'atoxyl se comporte à peu près comme la couleur « p. diamidodiphénylurée + ac. H »). Puis, viennent : le p. diamidophénylglycoléther, la dichlorobenzidine et, en arrière, la B. o.monosulfo (sous forme de Trypanroth), — puis la T., — enfin, la B. (dans le dérivé naphtylène-diamine disulfo 2. 7. 3. 6 + B., dont l'arsénite de soude partage le degré d'activité, et dans l'α naphtylamine disulfo 1. 5. 7).

Nous en avons fini avec la *partie chimique* de notre travail. Dans la *partie expérimentale*, qui ne tardera pas à paraître, nous suivrons de près l'influence de nos médicaments colorés sur les diverses trypanosomiases, nous montrerons les avantages et inconvénients respectifs des meilleurs d'entre eux et cette étude nous conduira à des indications thérapeutiques, dont nous espérons que la médecine humaine et la médecine vétérinaire pourront tirer profit.

20me ANNÉE JUILLET 1906 N° 7

ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

TRAITEMENT DES TRYPANOSOMIASES

PAR LES

"COULEURS DE BENZIDINE"

SECONDE PARTIE — ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

PAR MM. F. MESNIL ET M. NICOLLE

Chefs de laboratoire à l'Institut Pasteur.

Un des problèmes qui intéressent le plus l'expansion coloniale, et de la façon la plus urgente, c'est la lutte contre les trypanosomiases. La presque totalité des trypanosomes passant par un hôte invertébré, l'idéal consisterait évidemment à détruire celui-ci. On sait quelles difficultés présente déjà le problème quand il s'agit des Culicides, accessibles cependant durant la phase larvaire; pour les Glossines et les Tabanides, ce que l'on connaît des conditions de leur reproduction ne laisse guère espérer une réussite durant cette phase. Quant aux adultes, comment les éliminer? Certaines tsétsés s'éliminent, il est vrai, d'elles-mêmes en disparaissant avec le gros gibier africain, mais il n'est nullement démontré que pareille chose ait lieu dans le cas de la *Glossina palpalis*, qui transmet le trypanosome humain. Reste donc la protection de l'homme et des animaux sensibles contre les piqûres des Insectes dangereux; on sent tout ce qu'une telle prophylaxie offre d'ardu.

On a cherché, cela va sans dire, à rendre les animaux réfractaires, en les vaccinant, mais rien ne prouve l'efficacité du procédé de Koch-Schilling (pour les Bovidés); il reste tout au moins incertain et Koch l'a d'ailleurs abandonné.

Quant à la mesure radicale, par excellence, l'abatage global des sujets infectés, elle n'est de mise que dans les régions bien limitées, les îles notamment. Appliqué d'une façon précoce et sévère, on peut affirmer qu'il eût enrayé l'épidémie de Maurice, car il a pleinement réussi à Java.

La sérothérapie n'ayant conduit, jusqu'ici, à aucun résultat pratique, on a dû s'adresser, en fin de compte, aux composés chimiques. Les observations anciennes, concernant les propriétés médicamenteuses des arsenicaux, ont sûrement contribué à cette nouvelle orientation de la lutte contre les trypanosomes.

Supposons, pour le moment, le problème résolu, grâce à la médication chimique; il convient de nous demander (ainsi que Laveran l'a fait justement remarquer) s'il est possible d'escompter comme corollaire la disparition des trypanosomiases. Dans une certaine mesure seulement, puisque nous savons que les sujets guéris ne possèdent pas l'immunité. C'est là une circonstance très défavorable en ce qui concerne le Nagana, dont l'agent de transmission paraît exister toute l'année; mais l'inconvient s'atténue beaucoup si nous envisageons les maladies convoyées par les Tabanides, lesquels ne se rencontrent que durant une saison, parfois durant quelques semaines simplement (études des Sergent sur la trypanosomiase des dromadaires d'Algérie). On a donc alors tout le temps nécessaire pour détruire les parasites dans le corps des mammifères infectés. Ce faisant, on réalise non seulement la thérapeutique de l'individu atteint, mais encore la prophylaxie de toute la collectivité puisque l'on supprime, pendant une période plus ou moins longue, voire indéfinie, les parasites du sang circulant. Même pour ce qui regarde les trypanosomiases à tsétsés, on a le droit de prévoir, à la suite de l'emploi des moyens chimiques, un abaissement progressif de la morbidité, car ce traitement permettra de tarir de plus en plus le « réservoir de virus » actuellement existant.

Ajoutons, en terminant, que la majorité des médicaments efficaces manifestent un pouvoir préventif très net; celui-ci sera utilisé avec fruit quand il s'agira de faire traverser aux animaux une zone à tsétsés, ou de les rendre réfractaires lors de la saison des taons.

La thérapeutique chimique nous paraît donc appelée, tout

mis en balance, à rendre d'incontestables services dans la lutte contre les trypanosomiases.

TRAITEMENT DES TRYPANOSOMIASES EN GÉNÉRAL (HISTORIQUE)[1]

Comment s'est développée cette thérapeutique chimique? Lingard, puis Bruce, ont bien montré, les premiers, l'avantage que l'on pouvait retirer du traitement arsenical, chez les Équidés atteints de Surra et de Nagana; ils ont même noté quelques guérisons. Laveran et Mesnil ont abordé, ensuite, l'étude des arsenicaux, appliqués à la thérapeutique du Nagana expérimental; ils ont constaté qu'en répétant les injections, on parvenait à prolonger notablement la vie des chiens et des rats infectés, mais ils n'ont pu sauver les animaux. Par contre (fait très intéressant au point de vue théorique), ils ont réussi, avec le sérum humain, à guérir quelques souris naganées; Laveran a obtenu des résultats analogues chez les souris cadérées ou infectées de Surra.

Ehrlich et Shiga, en découvrant le Trypanroth, ont fait faire un grand pas au traitement des trypanosomiases. Ce médicament coloré leur a permis de sauver une notable proportion de souris cadérées, résultat vérifié depuis par Laveran et Mesnil, Halberstädter, Franke, Thomas. Malheureusement, comme le laissait prévoir le travail d'Ehrlich et Shiga, le Trypanroth se montre bien moins efficace vis-à-vis des autres animaux infectés de Mal de caderas et aussi vis-à-vis des autres trypanosomiases. Tout le monde s'accorde en effet aujourd'hui pour affirmer qu'il ne saurait guérir les souris naganées (Ehrlich et Shiga, Halberstädter, Franke, Thomas). Il échoue, également, chez les souris inoculées avec le Surra de l'île Maurice, sauf quand on réitère le traitement (Laveran); il échoue toujours chez les rats ou autres animaux qui ont reçu le *Trypanosoma gambiense* (Laveran, Thomas). Par contre, il peut sauver les souris infectées de Mbori (Laveran, Franke) ou de Dourine (Halberstädter).

1. Le lecteur trouvera des détails plus circonstanciés dans LAVERAN et MESNIL, *Trypanosomes et Trypanosomiases* et dans les analyses publiées par l'un de nous *in Bulletin de l'Institut Pasteur*, t. I-IV, *passim*.

Les verts de méthyle ou d'éthyle, préconisés par Wendelstadt et Mlle Fellmer, n'ont jamais guéri un seul animal, quand on les a employés seuls; ils n'ont pu déterminer que des survies assez longues chez les rats naganés.

Un progrès important est dû à Thomas qui a introduit, dans la thérapeutique des trypanosomiases, l'atoxyl, dérivé arsenical remarquable par sa faible toxicité. En réitérant l'administration de ce médicament, il parait avoir sauvé une certaine proportion d'animaux atteints de diverses maladies à trypanosomes. Des considérations théoriques nous avaient amenés, de notre côté, à entreprendre des recherches avec l'atoxyl, avant la publication du travail de Thomas.

Mentionnons, pour mémoire, les expériences de Balfour et Neave; ces auteurs ont employé la chrysoïdine, qui semble ne leur avoir donné que de mauvais résultats.

L'impossibilité d'obtenir à coup sûr des guérisons, par l'emploi exclusif de l'un quelconque des médicaments que nous venons de passer en revue devait forcément conduire à tenter l'association de deux ou plusieurs des dérivés efficaces. C'est ce ce qu'a fait Laveran, peu après la découverte du Trypanroth, en injectant cette couleur le lendemain d'un traitement arsenical et en renouvelant, plus ou moins fréquemment, l'administration des deux composés actifs. Il a pu guérir ainsi : des rats, des souris et des chiens, infectés de Mbori et de Surra de l'île Maurice; des rats, des chiens et deux macaques (*M. rhesus*) inoculés avec le *Trypanosoma gambiense*; et deux chiens atteints de Dourine expérimentale.

Grâce à une semblable association médicamenteuse, Franke a sauvé des lapins et un cercopithèque, infectés de Mal de caderas. Thomas est favorable, lui aussi, à l'emploi combiné de l'acide arsénieux et du Trypanroth; toutefois, ayant reconnu la supériorité de l'atoxyl sur le premier de ces dérivés, il donne, dans ses recherches, la préférence au couple « atoxyl-Trypanroth ». Malheureusement, son travail contient trop peu de détails sur les résultats obtenus; il se plaint de la toxicité du Trypanroth, et dans sa note préliminaire, il émet le désir que celui-ci puisse être bientôt remplacé par une couleur « moins irritante ». Laveran avait déjà exprimé un vœu analogue.

Wendelstadt et Mlle Fellmer ont cherché à perfectionner leur procédé de traitement, en faisant suivre l'administration du vert brillant de celle de l'acide arsénieux. De cette façon, un rat (au moins) et un *Macacus rhesus* ont été guéris. Le singe s'est même montré fortement immun, contrairement à la règle générale concernant les sujets guéris à la suite d'un traitement.

En regard de ces résultats positifs concordants, signalons, pour être complets, les résultats négatifs du traitement arsenic-Trypanroth, pour les singes (Brumpt et Wurtz) et les rats (de Magalhaes) infectés avec le *Trypanosoma gambiense*.

Nos recherches, commencées il y a deux ans (par conséquent avant l'introduction de l'atoxyl dans la thérapeutique des trypanosomiases), ont eu pour but non seulement d'étudier les facteurs chimiques qui président à l'activité des « couleurs de benzidine », mais encore de trouver, si possible, des agents médicamenteux supérieurs au Trypanroth, vis-à-vis des diverses affections à trypanosomes.

Dans la partie chimique de notre travail, nous n'avons fait, à la partie expérimentale, que les emprunts strictement indispensables. Ceux-ci ont surtout consisté en simples chiffres, exprimant l'efficacité maxima manifestée, à l'endroit de quatre trypanosomiases, par un grand nombre de couleurs que nous avaient gracieusement fournies diverses Maisons de Matières colorantes et notamment les *Farbenfabriken* d'Elberfeld. Dans les lignes qui vont suivre, il ne sera plus question que des « bonnes couleurs », mais, par contre, l'histoire de leur pouvoir curatif, vis-à-vis des agents de *trois trypanosomiases animales* — Nagana, Mal de caderas et Surra — sera l'objet d'une étude approfondie.

Nous tenons à faire remarquer, dès maintenant, qu'au cours de nos recherches sur les 3 trypanosomiases qui viennent d'être mentionnées, nous avons toujours administré *exclusivement* tel ou tel de nos médicaments colorés. Dans un travail ultérieur, consacré à la trypanosomiase humaine, la question de l'association des couleurs, soit entre elles, soit avec d'autres composés chimiques, sera envisagée en détail.

TRAITEMENT DU NAGANA EXPÉRIMENTAL DES SOURIS

Nous étudierons, tout d'abord, le traitement par les « couleurs de benzidine », puis nous relaterons, à titre comparatif, un certain nombre de recherches, entreprises avec les dérivés arsenicaux.

TRAITEMENT PAR LES « COULEURS DE BENZIDINE »

Avant de mentionner les résultats fournis par la chromothérapie du Nagana, nous croyons utile de présenter certaines *observations d'ordre pratique*, susceptibles d'intéresser ceux qui voudraient reprendre nos expériences. Les quelques difficultés expérimentales dont nous allons parler ne doivent point être ignorées des chercheurs, mais il ne faudrait pas, d'un autre côté, s'en exagérer l'importance.

En premier lieu, nous conseillons d'éviter l'emploi des animaux trop petits, dont la sensibilité, à l'égard des médicaments colorés, peut être très marquée. On fera bien, suivant nous, de rejeter les sujets pesant moins de 15 à 16 grammes et même, pour plus de précaution, ceux qui n'atteindront point 17 à 18 grammes, surtout si leur aspect général laisse tant soit peu à désirer. Il faut savoir également que *certaines souris naganées*, convenablement choisies cependant avant l'injection, *supportent mal l'administration des couleurs;* elles peuvent succomber rapidement, sans qu'il existe aucun rapport visible entre les phénomènes toxiques observés et la quantité de parasites présents dans le sang au moment de l'intervention. L'intoxication se traduit tantôt par des accidents propres (anorexie, immobilité, poil piqué, yeux « collés », hypothermie), tantôt par le *réveil d'un parasitisme latent*, le plus souvent intestinal (bactéries, coccidies, ténias). Il faut, enfin, être prévenu que *quelques animaux guéris meurent cachectiques* à la longue, ce qui peut tenir à une intoxication lente par la couleur (intoxication semblant porter principalement sur le rein), à l'action lente d'un parasitisme « réveillé », peut-être aussi à une intoxication lente d'origine trypanosomique (combien de fois ne voyons-nous pas l'organisme périr empoisonné, longtemps après la disparition de tel ou tel microbe pathogène?).

Voici maintenant, rapportées sous la forme d'un tableau d'ensemble, les caractéristiques principales des 6 « bonnes couleurs » dont nous allons comparer l'activité thérapeutique. La solubilité de ces couleurs n'est pas très grande (un peu moins de 2 0/0); aussi ont-elles été uniquement employées à l'état de solution au centième dans l'eau *distillée*. L'eau physiologique doit être absolument rejetée ici, à cause de la facile précipitabilité de cette famille de dérivés par le sel marin. Ajoutons que l'unique mode d'administration de nos médicaments a été la voie hypodermique.

COMPOSITION CHIMIQUE	SYMBOLE conventionnel.	COULEUR des solutions.	DOSE THÉRAPEUTIQUE optima pour une souris de 15-20 gr.
o. Dichlorobenzidine + acide H.	Cl	Bleu violet.	1 cgr.
o. Tolidine + ac. H (alc.-alc.).	A	Bleu.	1 cgr.
o. Tolidine + ac. H (alc.-alc.).	A'	Bleu.	1 cgr.
Benzidine + naphtylène-diamine disulfo 2.7.3.6.	α	Rouge cerise foncé.	0cgr,75
o. Sulfobenzidine + ac. R (Trypanroth).	T	Rouge cerise.	0cgr,50
p. Diamidodiphénylurée + ac. H.	Ph	Violet.	1 cgr.

Ceci posé, nous diviserons le traitement du Nagana en *préventif* et *curatif*.

TRAITEMENT PRÉVENTIF

Nous entendons, sous ce nom, *toute intervention précédant l'apparition des parasites* dans le sang. On fait donc de la médecine préventive non seulement quand on injecte les couleurs 24 heures avant les trypanosomes, mais encore quand on les administre soit en même temps que ceux-ci (et à distance, bien entendu), soit 24 heures — et parfois jusqu'à 48 et 72 heures — après.

Nos expériences ont été entreprises, parallèlement, avec les couleurs A et Cl. Cl était administré à la dose thérapeutique optima A, à une dose un peu inférieure ; ce qui explique, en partie, les médiocres résultats observés avec A. La supériorité de Cl sur ce dernier ne saurait cependant faire de doute, puisque les survies ont toujours été plus longues et que, dans un cas même, l'animal n'a point contracté le Nagana. Le faible nombre de nos recherches — que résume le tableau ci-joint — ne permet pas une analyse utile; il suffit, toutefois, à établir la réalité du pouvoir préventif des couleurs employées.

COULEUR employée.	MOMENT de l'intervention.	NOMBRE d'expériences.	NOMBRE de jours de survie (sur les témoins).	OBSERVATIONS
A	24 heures av. l'infection.	2	2 et 3 jours.	
Cl	— — —	1	6 jours.	
A	Qq. heures av. l'infection.	2	3 et 7 jours.	
Cl	Lors de l'infection.	2	9 jours. ∞ (pas d'infection).	
A	24 heures apr. l'infection.	2	1 1/2 et 3 jours.	Pas de paras. dans le sg au moment de l'intervention.
Cl	— — —	1	9 jours.	— — —
A	48 heures apr. l'infection.	1	4 jours.	Pas de paras. dans le sg.
Cl	— — —	1	7 jours.	Parasites rares dans le sg
A	72 heures apr. l'infection.	2	2 jours 1/2. 6 jours 1/2.	Pas de paras. dans le sg. Parasites assez nombr.

Nous ferons remarquer, en terminant, que les survies, réalisées par le mode de traitement qui nous occupe, sont uniquement liées à un accroissement, plus ou moins grand, de la période d'incubation; la maladie, une fois déclarée, suit constamment son cours habituel.

TRAITEMENT CURATIF

C'est sur lui qu'ont porté principalement nos études. Avant d'entrer dans le détail des faits, nous résumerons (toujours sous la forme d'un tableau) le résultat de 86 expériences comparatives, entreprises avec 6 couleurs : Cl, A, A', α, T et Ph. Les animaux ont été traités de quelques heures à 1 jour 1/2 après l'apparition des parasites, c'est-à-dire de 1 à 2 jours avant la mort. Sous l'influence de la médication, les trypanosomes ont *constamment* disparu. *Le plus souvent* cette disparition n'a été que momentanée, et nous avons observé des *rechutes* au bout d'un temps plus ou moins long (que l'on peut évaluer schématiquement à 12 jours, si l'on prend la « moyenne des moyennes » de notre tableau); mais, *dans une minorité de cas, les parasites ont été définitivement détruits*. A ce propos, il importe de *bien spécifier ce que nous entendons par guérison*. Parmi les souris, débarrassées de leurs parasites à la suite d'une seule injection de telle ou telle couleur, les unes ont pu être conservées très longtemps (jusqu'à un an), les autres ont succombé à des intervalles variés. Lorsque ces intervalles se sont montrés *très supérieurs* à la période qui sépare les rechutes les plus tardives du traitement, nous avons considéré les sujets comme *indubitablement guéris*, nous basant sur ce fait (facile à vérifier) que les sujets neufs, gardés au laboratoire dans les mêmes conditions de vie, offraient une mortalité tout à fait comparable. La chromothérapie ne saurait, est-il besoin de le dire, ni prolonger l'existence, si brève, des souris, ni accroître en rien la résistance de ces animaux à l'endroit des divers agents parasitaires (bactéries, coccidies, ténias) auxquels elles paient un lourd tribu. Aussi bien, le tableau ci-joint indiquera à quel point nous avons été scrupuleux; la guérison d'une souris, morte sans trypanosomes 45 jours après le traitement, est considérée comme douteuse! Aller plus loin serait tomber dans une absurde exagération.

COULEUR employée.	NOMBRE de souris traitées.	NOMBRE de guérisons.	NOMBRE DE JOURS compris entre le traitement et la rechute. Chiffres extrêmes observés.	Chiffres moyens (en nombres ronds).	OBSERVATIONS
Cl	10	3	7-17 jours.	12 jours.	
A	26	5	5-15 jours.	10 jours.	On a expérimenté avec deux échantillons de couleur A, dont l'activité n'était pas tout à fait identique.
A'	9	3	9-11 jours.	10 jours.	Une des guérisons est douteuse (l'animal a été sacrifié 21 jours seulement après le traitement; son sang et ses organes ne se sont pas montrés infectants.)
α	13	3	9-23 jours.	12 jours.	Deux guérisons sont douteuses (animaux morts sans parasites, 35 et 45 jours après le traitement). — Par contre, la rechute, survenue après 23 jours, n'était peut-être qu'une réinfection due à ce que l'animal avait dévoré le cadavre d'une autre souris naganée.
T	13	1	5-21 jours.	12 jours.	
Ph	15	1	7-15 jours.	12 jours.	Guérison certaine, la souris n'avait pas de parasites 52 jours après le traitement.

On voit que l'ensemble de nos 86 expériences justifie ce que nous annoncions dans la partie chimique de notre travail, à savoir que les couleurs Cl, A, et A' sont les meilleures de toutes — qu'à leur demeure inférieur — que T ne guérit qu'exceptionnellement — et que Ph ne saurait convenir non plus pour le traitement en une seule séance. On voit aussi que la couleur Cl conserve la supériorité que nous lui avons déjà reconnue sur A et qu'elle paraît bien dépasser également A'.

Entrons maintenant dans *quelques détails, au sujet de la disparition des parasites*. Cette disparition demande 24 à 48 heures (très rarement davantage) et sa durée se montre

d'ordinaire proportionnelle au nombre des trypanosomes présents lors de l'intervention. Il existe toutefois des exceptions ; en voici une, prise au hasard.

Une souris (16 grammes) reçoit 0cgr,4 de T., alors que son sang contient encore de rares tryp. : le lendemain, tryp. rares; le surlendemain, tryp. rares; le 3e jour, tryp. disparus.

Comment a lieu la disparition? L'étude complète de ce problème exigerait, à elle seule, un travail spécial. Nous nous contenterons donc d'esquisser les traits principaux du phénomène. Si l'on l'examine le sang, au moment de la décroissance des parasites, on s'aperçoit que les mouvements de nombre d'entre eux sont devenus plus lents ; le corps des trypanosomes apparaît plus condensé, fusiforme, et offre cet aspect granuleux qui ne s'observe normalement que lors de la mort, et surtout après la mort, des sujets infectés. Sur les préparations colorées par les méthodes ordinaires, il est aisé de retrouver les parasites en voie d'involution ; ce qui frappe alors, plus encore que le raccourcissement de leur corps, c'est l'abondance de grosses granulations violet foncé, qui bourrent leur protoplasme. Le noyau a conservé sa forme et ses contours, mais il semble souvent moins chromophile. Il est possible que certains granules aient passé dans le cytoplasme et y soient devenus des centres d'agglomération pour les substances basophiles de celui-ci ; d'où l'origine des grosses granulations, qui se trouveraient ainsi posséder, jusqu'à un certain point, une valeur *chromidiale* (cf. les trophochromidies d'*Actinosphærium*). Les phénomènes que nous venons de rapporter brièvement et qui s'observent avec *toutes* les espèces de trypanosomes, s'accompagnent, d'ordinaire, de *leucocytose* et l'on rencontre, dans les globules blancs, des débris de parasites englobés, souvent très reconnaissables. Le mode de disparition des agents infectieux est, en somme, le même qu'avec le sérum humain, et, à la rapidité près, qu'avec les arsenicaux[1].

Ceci nous amène à faire connaître, une fois pour toutes, la *vitesse de disparition des divers trypanosomes* chez les animaux traités, soit par les arsenicaux, soit par nos « bonnes couleurs ». La disparition a lieu (dans la majorité des cas) :

1. Voir LAVERAN et MESNIL, *Trypanosomes et Trypanosomiases*, Paris, Masson, 1904, *passim*.

En moins de 24 heures : avec l'ac. arsénieux et l'atoxyl (*ubi infra*) ;
En 24 heures environ : avec A (souvent moins de 24 h.) et A' (rarement plus de 24 h.) ;
En un peu plus de 24 heures : avec Cl et Ph ;
En 24-48 heures : avec T ;
En 48 heures, ou plus : avec α.

Il était indiqué de rechercher comment les couleurs (et les arsenicaux) se comporteraient, *in vivo*, vis-à-vis des parasites. Pour Ehrlich et Shiga, le Trypanroth demeure inactif; pour Thomas, il manifeste un léger pouvoir microbicide, appréciable seulement après plusieurs heures de contact. Nous avons expérimenté, avec Cl, le plus efficace de nos médicaments colorés. Nous opérions avec une solution saturée de Cl dans du sérum de cheval chauffé (1/2 heure à 55°) et conservé au laboratoire depuis longtemps. En goutte pendante (18°-20°), nous n'avons noté aucune action spéciale, imputable à la couleur; au bout de 1-2 heures, les trypanosomes étaient devenus presque tous immobiles, mais pareille chose s'observait avec les préparations témoins. L'atoxyl, ajouté en poudre à une goutte de sang infecté, ne s'est pas montré plus microbicide.

L'expérience prouve, avons-nous dit, que les *rechutes* sont fréquentes après le traitement. *Que deviennent les parasites pendant le temps qui sépare le traitement de la rechute?* Il est impossible, pour le moment, de répondre nettement à cette question. Toutefois, les faits que nous allons rapporter permettent de discuter déjà certains points du problème. Nous avons sacrifié 8 animaux, traités par A et par Ph, de 4 à 10 jours après l'administration de ces couleurs, alors qu'une étude histologique attentive du sang n'y laissait voir aucun trypanosome. Le sang et les viscères de ces animaux ont été inoculés à des sujets neufs; le tableau suivant indique le résultat de ces inoculations.

COULEUR employée.	INTERVALLE DE TEMPS compris entre l'injection de la couleur et la mise à mort de l'animal.	RÉSULTATS DE L'INOCULATION				
		Du sang.	Du foie.	De la rate.	Des reins.	De l'encéphale.
A	4 jours.	o	o	o	o	+
A	7 jours.	o	o	o	o	o
A	10 jours.	o	o	o	o	o
Ph	7 jours.	o		o		o
Ph	3 jours.	o		o		o
Ph	3 jours.	o		o		o
Ph	8 jours.	+	+	+		+
Ph	9 jours.	+	+	+	o	o

Remarques. *Expériences A.* — 2 souris, sur 3, n'ont donc pas montré de parasites, alors que la proportion des guérisons chez les « sujets-mères » (sujets traités par A), est seulement de 1/3.

1re *expérience Ph.* — Les « sujets-mères » avaient été traités à forte dose; néanmoins, chez 3 sur 4 de ces animaux gardés comme témoins, il y a eu rechute : les parasites ont reparu dans le sang après 11, 12 et 14 jours (la 4e souris a succombé en 18 jours 1/2; elle n'avait pas encore rechuté au bout de 17 jours).

2e *expérience Ph.* — Les « sujets-mères » avaient reçu, ici, une dose plus faible que dans la première expérience (exactement 1 centigramme pour 20 grammes). Les rechutes, chez 3 animaux, gardés comme témoins, ont eu lieu après 7, 8 et 9 jours; un 4e animal n'a pas rechuté (fait *unique* dans l'histoire de Ph.). Par conséquent, on peut dire que les deux « sujets-mères », sacrifiés après 8 et 9 jours, avaient virtuellement rechuté, bien que l'examen microscopique n'ait montré aucun trypanosome dans le sang.

Quelles conclusions est-on autorisé à tirer des recherches précédentes? Tout d'abord, l'expérience démontre que la proportion de souris en instance de rechute apparaît moins considérable qu'on ne l'eût pensé *a priori*. Par contre, ainsi qu'il était possible de le prévoir, plus on se rapproche du moment des rechutes et plus on a de chances de rencontrer le sang et les organes infectants; la comparaison des deux séries Ph le prouve surabondamment. Nous devons, en passant, attirer l'attention sur la première souris A, dont l'encéphale seul a

transmis le Nagana; s'il est téméraire d'affirmer qu'un animal aurait guéri, du fait que ses organes ne se sont pas montrés infectieux, ne l'est-il pas davantage de formuler une telle opinion, après inoculation exclusive du sang, comme on le fait souvent?

Demandons-nous maintenant la raison de tant d'inoculations négatives. On ne saurait incriminer l'injection simultanée du virus et de la couleur (contenue dans les humeurs et les cellules), comme le prouvent à la fois l'existence d'une minorité de résultats positifs et l'expérience directe suivante :

On administre 1cgr,2 de A à 2 souris de 17 grammes. On sacrifie celles-ci au bout de 5 et 9 jours; on injecte, à des sujets neufs, leur sang et la pulpe de leurs viscères, additionnés (avant le broyage pour les organes) d'une trace de sang virulent. Les animaux inoculés contractent le Nagana typique des souris de passage (incubation : 2-3 jours, évolution normale).

Il faut donc s'adresser aux modifications quantitatives ou qualitatives subies par les trypanosomes. Il est évident que le faible nombre des germes doit être pour beaucoup dans les résultats obtenus; et, si l'on compare entre elles les deux séries Ph, on acquiert la conviction que l'innocuité du sang et des organes, contractée dans la première de ces séries, tient manifestement à ce que les animaux se trouvaient encore loin de l'époque de la rechute. D'autre part, les parasites demeurés dans l'organisme y sont certainement exposés à diverses influences nuisibles. On conçoit donc que leur état physiologique puisse s'en ressentir; la maladie à laquelle ils donneront naissance reflétera alors cet état physiologique anormal. C'est ainsi que le sang de la première souris de la 2e série Ph (sacrifiée après 8 jours), inoculé à un animal neuf, lui a communiqué le Nagana (en moins de 5 jours) et que ce Nagana n'a déterminé la mort qu'après 16 jours 1/2. Une telle survie n'est jamais observée avec le virus de passage.

Comment évoluent les rechutes? Tantôt les animaux se comportent tout à fait comme des souris neuves, inoculées pour la première fois; tantôt, ils « traînent », plus ou moins longtemps, avec de très nombreux trypanosomes dans le sang.

Qu'arrive-t-il quand on traite les rechutes? Il convient de distinguer 2 cas, suivant que le sujet a reçu l'une des 5 couleurs : Cl, A, A', α et T — ou bien la couleur Ph. Le tableau

Expérience du 21 octobre 1905. — Souris naganées.

Médicament	Poids des souris.	Octobre 1905. 24	25	26	27	28	29	30	31	Novembre 1905. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	Décembre 1905. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	RÉSULTATS et observations.
Cl	20 gr.	nr 1,2	r	0		0		0		r 1,2	an	tn 1	tn	+																																							Meurt de Trypanosomes.
	17 gr.	nr 1	r	0		0		0		0		0		0		r 0,9		r		0		r		tn	+																											Meurt de Trypanosomes. Cachectique.
	16 gr.	nr 1	nr	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0				0	Guérison définitive d'emblée.
A	20 gr.	nr 1,5	r	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0				0	Guérison définitive d'emblée.
	16 gr.	an 1,2	r	0		0		0		0		0		0		0		r 1,3		0		0		0		r 1,3		0		0		0		r 1		0		0		0		r 1		0		0		0		0		nr 1		0	Meurt nuit 19-20 déc., sans Trypan., cachectiq. et intoxiq.
	17 gr.	nr 1,3	r	0		0		0		0		0		an 1,3		0		0		nr 1	an	tn	tn	+																													Meurt de Trypanosomes.
α	19 gr.	nr 0,45	nr	nr	0	0		0		nr 0,65		0				0		0		0		tr	an	+																													Meurt intoxiquée.
	17 gr.	nr 0,6	an	ar	0	0		0		0		n 0,7	n			0		0		0		0		r 0,6		+																											Meurt intoxiquée.
	17 gr.	nr 0,6	an	r	0	0		0		0		0				0		r 0,65		0	+																																Meurt intoxiquée.
T	18 gr.	r 0,5	nr	0		0		nr 0,5	n	an	0	0				0		0		0		0		0		nr 0,5		0		0		0		r 0,3	+																		Meurt intoxiquée.
	17 gr.	an 0,45	an	0		0		0		0		0				0		0		nr 0,5	+																																Meurt probablement intoxiquée.
	18 gr.	nr 0,5	nr	0		0		0		0		0				0		0		0		0		nr 0,15		0		0		0		nr 0,4		0		0		r 0,35		r		0		0		r 0,25		r		0		0		0	Meurt nuit 17-18 déc., sans Trypan. (intoxication lente)
Pb	17 gr.	nr 1	nr	0		0		0		0		0				0		r 1,2		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	Guérison définitive après une rechute.
	17 gr.	nr 0,9	r	0		0		0		0		0		nr 1		0		0		0		0		0		0		r 1		0		0		0		0		0		0		0		0		0		nr 1	nr 0,25	r	0	0		0	Guérison douteuse : meurt nuit 8-9 janv. av. phén. diarrhéiq.
	18 gr.	nr 1	nr	0		0		0		0		3		0		tn 1	+																																				Intervention trop tardive
Atoxyl	20 gr.	nr 0,6	r	0		0		nr 0,65	an	r	0	0				0		an 0,65		0		r	nr	an 0,5		nr		tn 0,6	+																								Meurt avec Trypan. très nombr., peut-être intoxiquée.
	17 gr.	nr 0,5	0	0		0		0		0		0				0		0		0		0		0		nr 0,5		0		0		0		nr 0,4		0		0	+															
	16 gr.	nr 0,4	0	0		0		0		0		0				0		r 0,5		0	+																																Meurt intoxiquée.

Les témoins meurent en 4 jours 1/2. — ABRÉVIATIONS : r, Trypan. rares ; nr, non rares ; an, assez nombreux ; n, nombreux ; tn, très nombreux ; +, mort de l'animal. Les chiffres de la 2e ligne consacrée à chaque animal indiquent en cgr la dose de médicament inoculée. — NOTA. Dans cette expérience, α s'est montré inférieur à ce qu'il est en général.

ci-joint, concernant une expérience comparative, où l'atoxyl *ubi infra*) figure à côté des couleurs Cl, A (A' donne les mêmes résultats que A), α, T et Ph, souligne nettement cette distinction.

1er *cas*. — Il ne faut guère compter sauver les animaux avec les couleurs Cl, A, A', α et T. Lors de la première rechute, on arrive d'ordinaire à faire disparaître les parasites pour un temps donné; toutefois, certains sujets sont déjà devenus très sensibles à la couleur et périssent intoxiqués, en quelques heures ou en quelques jours (sans trypanosomes, dans ce dernier cas). Lors de la seconde rechute, la sensibilité à la couleur se manifeste bien plus fréquemment; en outre, on commence à rencontrer des souris trop débiles pour supporter un nouveau traitement. La proportion d'animaux arrivant à la 3e rechute (et, *a fortiori*, à la 4e et à la 5e) est donc, fatalement, des plus limitée. Ajoutons que, dans un groupe de cas de moins en moins exceptionnels à mesure que s'accumulent les rechutes (très rarement dès la première rechute), la couleur se montre totalement inactive vis-à-vis des trypanosomes. Faisons remarquer, en terminant, qu'aucune couleur, y compris T, ne permet d'obtenir, dans le traitement du Nagana, ces longs intervalles de rétrocession des parasites, observés dans le Caderas par Ehrlich et Shiga et nous-mêmes après l'administration de T, et pouvant aller jusqu'à 60 jours.

2e *cas*. — Fait curieux, le dérivé Ph, quasi insuffisant à faire disparaître les agents infectieux en une seule séance, y parvient au contraire très souvent, après la 1re et même la 3e rechute, sous la condition que les souris ne soient pas devenues hypersensibles à son égard.

Cette propriété, si intéressante, de Ph, nous a suggéré l'idée de tenter, grâce à cette couleur, le *traitement préventif des rechutes*. 7 jours après la première administration de Ph (1 centigramme), on injectait aux animaux, débarrassés temporairement de leurs trypanosomes, une dose inférieure à la dose thérapeutique (1/2 à 2/3 de centigramme) : la guérison définitive a pu être obtenue, par ce moyen, avec 3 souris sur 4.

Nous nous sommes demandé si les doses de : Cl, A, A', α et T, administrées aux animaux lors de l'intervention initiale, ne pourraient point être abaissées, afin d'éviter l'hypersensibilité qui se manifeste déjà à la première rechute. L'expérience a

prouvé qu'il était malheureusement impossible de s'engager dans cette voie, et un simple coup d'œil jeté sur le tableau suivant suffira à démontrer qu'on doit « frapper fort » dès le début, si l'on veut obtenir un pourcentage convenable de guérisons.

COULEUR employée.	POIDS des animaux.	DOSE injectée.	RÉSULTAT OBTENU
A	18	1/10 cgr.	Retard < 12 heures.
A	21	1/4 cgr.	Retard de 2 jours (pas de disp. des tryp.).
A	17	1/2 cgr.	Disp. des tryp. en 24 h. Rechute apr. 5 jours.
A	15	1 cgr.	Disp. des tryp. en 24 h. Rechute apr. 11 jours.
Cl	14	0cgr,3	Disp. des tryp. en 48 h. Rechute apr. 5 jours.
Cl	19	0cgr,5	Disp. des tryp. en 3 j. Rechute apr. 4 jours.
Cl	13	0cgr,5	Disp. des tryp. en 24 h. Rechute apr. 14 jours.
Cl	16	0cgr,7	Disp. des tryp. en 24 heures. *Pas de rechute*

Pour montrer combien la question des doses est importante, ajoutons que, chez les souris traitées avec Ph, l'intervalle entre l'administration de la couleur et la rechute est descendu de 12 jours à 8 jours, en diminuant la dose de 1/10 seulement. C'est là un fait important, si l'on considère que, dans le cas d'une pleine dose, on peut intervenir à nouveau d'une façon efficace, tandis que, dans celui d'une dose trop faible, on est empêché parce que l'animal est encore trop sensible à la couleur au moment où il faudrait répéter l'injection de celle-ci.

Nos études sur le traitement du Nagana expérimental des souris par les « couleurs de benzidine » nous amènent à conclure que le dérivé Cl (*Bayer*) représente le meilleur médicament que l'on puisse opposer aujourd'hui à cette infection constamment et rapidement mortelle. Les statistiques seraient encore plus favorables, pensons-nous, si Cl ne possédait point la fâcheuse propriété de déterminer souvent des *eschares* au niveau de la zone d'application. Ces eschares surviennent très fréquemment et arrivent parfois à dénuder la majeure partie du dos des sujets. Malgré cela, beaucoup d'entre eux résistent à cette complication thérapeutique. Empressons-nous d'ajouter — au point de vue de l'emploi de Cl chez les

grands animaux — que, dès qu'on s'adresse à des espèces moins petites, se prêtant aux injections intra musculaires, l'inconvénient en question disparaît totalement. C'est ainsi que l'on peut introduire, dans chacune des masses musculaires de la fesse d'un cobaye (de 500 grammes), 10 centigrammes de Cl (soit 10 c. c. de solution à 1 0/0) sans le moindre inconvénient; le cobaye n'accuse, d'autre part, qu'une perte de poids insignifiante et transitoire.

Lorsque, chez les grands animaux, le traitement par Cl n'aura pas réussi à faire disparaître définitivement les trypanosomes, il sera indiqué, croyons-nous, de réitérer la médication en s'adressant à Ph (*Bayer*). Nous pensons également que l'on peut fonder des espérances légitimes sur la thérapeutique en deux temps, avec la seule couleur Ph (*ubi supra* : traitement préventif des rechutes).

TRAITEMENT PAR LES ARSENICAUX

Nous allons, maintenant, rapporter brièvement un certain nombre d'expériences personnelles entreprises par 6 dérivés arsenicaux différents (solutions aqueuses, administrées par la voie hypodermique). Ces expériences nous ont semblé intéressantes à faire connaître, au double point de vue de la comparaison des dérivés de l'arsenic entre eux et avec les « couleurs de benzidine ».

TRAITEMENT PRÉVENTIF

Il n'a été mis en œuvre qu'avec l'*atoxyl*, lequel représente le plus efficace des composés arsenicaux vis-à-vis des diverses trypanosomiases étudiées, par nous, à ce point de vue. Dans le tableau ci-joint, l'atoxyl a été injecté à la dose de 5 milligrammes pour des souris de 20 grammes.

POIDS des animaux.	MOMENT de l'intervention.	RÉSULTATS OBTENUS
15gr,5	24 heures av. l'infection.	Les tryp. ont apparu comme chez le témoin. L'animal a reçu une nouvelle dose d'atoxyl (4 cgr.) au moment où ils étaient devenus très nombreux ; les tryp. ont disparu et n'ont pas reparu.
17 gr.	23 heures av. l'infection.	Les tryp. ont apparu avec 2 jours de retard sur le témoin.
21 gr.	16 heures av. l'infection.	Les tryp. n'ont pas apparu.
18 gr.	Lors de l'infection.	Incubation prolongée (9 jours), puis signes ordinaires et mort.
15 gr.	— —	Les tryp. n'ont pas apparu.
19 gr.	— —	Incubation prolongée (10 jours au lieu de 2).
17 gr.	24 heures apr. l'infection.	L'animal meurt en 5 jours, sans tryp. (intoxication).
15 gr.	3 jours après l'infection (expérience faite à titre comparatif).	(Tryp. non rares au moment de l'intervention). Les parasites disparaissent et reparaissent après 6 jours.

Le pouvoir préventif de l'atoxyl ressort nettement des recherches qui viennent d'être résumées. Ces recherches démontrent également que la période d'intervention efficace, avant l'infection, est plus brève ici qu'avec les couleurs.

TRAITEMENT CURATIF

Il a été étudié avec les 6 dérivés suivants :

ARSÉNITE DE SOUDE. As. $\begin{cases} ONa. \\ ONa. \\ OH. \end{cases}$

Employé sous la forme suivante
- Anhydride arsénieux. 1 gramme.
- Carbonate de soude.. 1 gramme.
- Eau distillée..... 2,00 gramme.

— 1/2 décimilligramme d'*anhydride arsénieux* ne détermine qu'une simple diminution du nombre des parasites; 1 décimilligramme les fait disparaître, mais tue la moitié des animaux par intoxication rapide.

ARSÉNIATE DE SOUDE. $O = As. \begin{cases} ONa. \\ ONa. \\ OH. \end{cases}$

Employé sous la forme de « liqueur de Pearson ».

— 1 décimilligramme d'*anhydride arsénique* se montre inactif; 1 décimgr. 5 représente la dose thérapeutique; 2 décimilligrammes font périr les souris en deux heures.

ARRHÉNAL. $O = As. \begin{cases} ONa. \\ ONa. \\ CH^3. \end{cases}$ (*Solution aqueuse.*)

— 5 milligrammes et moins (toujours pour des souris de 20 grammes) demeurent inefficaces (cf. expériences anciennes de Laveran et Mesnil sur les rats); 10 milligrammes font, au contraire, disparaître les trypanosomes.

CACODYLATE DE SOUDE. $O = As. \begin{cases} ONa. \\ CH^3. \\ CH^3. \end{cases}$ (*Solution aqueuse.*)

— 15 milligrammes se montrent inactifs; 20 milligrammes également, et, de plus, la moitié des sujets succombent.

IODURE DE TETRAÉTHYLAMMONIUM. $I - As. \begin{cases} C^2H^5. \\ C^2H^5. \\ C^2H^5. \\ C^2H^5. \end{cases}$ (*Solution aqueuse.*)

(Echantillon dû à l'obligeance de M. le Dr Chassevant.)

— 2 milligrammes demeurent inefficaces; 5 milligrammes tuent rapidement.

ATOXYL OU ANILIDE MÉTAARSÉNIQUE. $C^6H^5N. \begin{cases} H. \\ AsO^2. \end{cases}$ (*Solution aqueuse.*)

— 4-6 milligrammes représentent la dose thérapeutique (toujours pour des souris de 15-20 grammes); il convient de ne pas trop la dépasser.

Parmi les 6 dérivés arsenicaux qui précèdent, 4 seulement se sont donc montrés actifs; le tableau ci-joint permettra d'apprécier leur valeur relative.

DÉRIVÉ EMPLOYÉ (et dose pour des souris de 20 grammes).	NOMBRE de souris traitées	NOMBRE de guérisons.	NOMBRE DE JOURS compris entre le traitement et la rechute.	
			CHIFFRES extrêmes observés	CHIFFRES moyens.
Atoxyl (4-6 mgr.).	8	2	6-23 jours.	12 jours.
Arrhénal (10 mgr.).	1	0	5 jours.	5 jours.
Arsénite de Na (1 décimgr. d'anhydride arsénieux.)	2	0	1-4 jours.	3 jours.
Arséniate de Na (1 décimgr. 5 d'anhydride arsénique.)	2	0	1-2 jours.	1 j. 1/2.

Le meilleur des 4 arsenicaux actifs est donc l'atoxyl; c'est aussi le seul qui rentre dans notre « théorie de l'amidogène ». (Voir la première partie de ce travail.)

L'arséniate de soude se montre peu efficace; on voit que son efficacité augmente par substitution de CH^3 à OH (*arrhénal*) et disparaît par substitution d'un second CH^3 à l'un des ON_a (*cacodylate de soude*).

L'arsénite de soude apparaît supérieur à l'arséniate (suppression de l'atome d'O, uni exclusivement à l'atome d'As).

L'iodure de tetraéthylammonium ne vaut rien (multiplicité des radicaux alcooliques unis à As).

Le nombre des dérivés arsenicaux, étudiés par nous, était beaucoup trop faible pour nous permettre de rechercher les lois qui président à l'efficacité de certains d'entre eux. Aussi nous sommes-nous contentés de noter, en passant, les quelques remarques que nous avait suggérées la comparaison de leur formule chimique avec la présence, le degré ou l'absence d'activité, observés chez les animaux naganés.

Pour terminer ce qui à trait à l'*atoxyl*, nous dirons que, chez les souris qui présentent des trypanosomes excessivement nombreux, ce médicament ne saurait donner de bons résultats (contrairement à l'opinion de Thomas); tantôt les animaux succombent avant que le médicament ait produit son effet; tantôt les trypanosomes sont détruits, mais l'animal meurt intoxiqué.

TRAITEMENT DU MAL DE CADERAS EXPÉRIMENTAL DES SOURIS

Nous n'avons rien à dire au sujet du *traitement préventif* du Mal de caderas, réalisé par Ehrlich et Shiga avec le Trypanroth.

Nos recherches sur le *traitement curatif* en une seule séance se trouvent résumées dans le tableau suivant.

COULEUR employée.	NOMBRE de souris traitées.	GUÉRISONS	NOMBRE DE JOURS compris entre le traitement et la rechute.		OBSERVATIONS
			CHIFFRES EXTRÊMES observés.	CHIFFRES MOYENS (en nombres ronds)	
Cl	4	2	8-11 jours.	10 jours.	
T	14	6	10-40 jours.	19 jours.	2 guérisons douteuses (souris tuées accidentellement, 2 mois après le traitement).
A	15	1	7-12 jours.	8 jours.	Guérison douteuse (animal mort, sans tryp., 45 j. ap. le traitement.)
A'	6	1	8-11 jours.	10 jours.	Guérison douteuse (sacrifiée, mourante, 24 j. apr. le traitement; sang, rate et encéphale non infectants).
α	5	1	12-16 jours.	14 jours.	Guérison douteuse (souris morte 30 j. ap. le trait., sans trypanos.).
Ph	4	0	9-13 jours.	10 jours.	

Le résultat de ces 49 expériences confirme ce que nous avancions dans la partie chimique de notre travail : les meilleures couleurs sont, incontestablement, Cl et T; puis A, A' et α; quant à Ph, il ne vaut rien. Sauf en ce qui concerne Cl (et Ph), *l'ordre d'activité n'est donc plus le même que pour le Nagana*; nous nous permettons d'insister, à nouveau, sur ce fait intéressant.

Les couleurs étudiées par nous font disparaître les parasites tantôt pour toujours, le plus souvent pour un temps variable. Il était indiqué de rechercher, ainsi que nous l'avons

déjà fait à l'occasion du Nagana, si le sang et les viscères des sujets, sacrifiés durant cette période, se montreraient ou non infectants.

Le tableau ci-joint répond à cette question.

COULEUR employée.	INTERVALLE DE TEMPS compris entre l'injection de la couleur et la mise à mort de l'animal.	RÉSULTATS DE L'INOCULATION				
		Du sang.	Du foie.	De la rate.	Des reins.	De l'encéphale.
Cl	11 jours.			o		o
A	6 jours.	o	o	o	o	o
A'	5 jours.	o	o	o	o	o
	11 jours.	+				o
	23 jours.	o		o		o
α	Souris traitée par α; disparition des tryp.; rechute après 16 jours; nouveau traitement par α; disparition des tryp.; mise à mort de l'animal après : 8 jours.	o		o		o

Sur 19 inoculations, une seule a donc été positive et elle se rapporte au sang.

Ainsi qu'Ehrlich et Shiga, nous avons été frappés du temps relativement fort long qui sépare ordinairement le traitement de la première rechute et chaque rechute de la suivante, lorsque la médication a été entreprise avec le Trypanroth.

Qu'arrive-il quand on traite les rechutes? Cela dépend de la couleur employée; avec Cl, T (Ehrlich et Shiga, et nous-mêmes), et *surtout* α, l'intervention est suivie de succès dans un certain nombre de cas; avec A, A' et Ph, elle échoue constamment.

Le tableau suivant, qui concerne une expérience comparative portant sur les couleurs Cl, T, A, α et Ph, permettra de se faire une idée très exacte de la chromothérapie du Mal de caderas.

Expérience du 1er décembre 1905. — Souris cadérées.

Médicament	Poids des souris	DÉTAILS DU TRAITEMENT ET DES EXAMENS DE SANG — Décembre 1905. 6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	Janvier 1906. 1	2	3	4	5	6	RÉSULTATS et observations.
Cl	25 gr.	r 1,25	r	0			0		0		0		an 1		+																			Rechute et intoxication.
	17 gr.	n 1	0	0			0		0		0		0		0		0		0	0		0		0		0			0		0		0	Guérison définitive d'emblée.
	16 gr.	nr 1	0	0			0		0		0		0		0		0		0	0		0		0		0			0		0		0	Guérison définitive d'emblée.
T	27 gr.	nr 0,7	0	0			0		0		0		nr 0,5		0		0		0	0		0		0		0			0		0		0	Guérison douteuse; meurt 50 jours après la rechute.
	15 gr.	nr 0,4	0	0			0		0		0		0		0		0		0	0		0		0		0			0		0		0	Guérison définitive d'emblée.
	18 gr.	n 0,5	0	0			0		0		0		0		0		0		r	nr 0,35		0		0		0			0		0		0	Nouvelle rechute le 25 janvier; inoculat. de 0,4 T. Mort le 26 fév. (cachexie, nouvelle infection).
A	24 gr.	r 1,8	r	0			0		r		nr 1,5		0		0		tn		+															Meurt de Trypanosomes.
	19 gr.	nr 1,4	r	0			0		r 1,2	r	r		r		r		n 1,2		0	0		0		0		an 1			+					
	16 gr.	tn 1,2	r	0			0		r	an 1	nr		0		r		tn		+															Meurt de Trypanosomes.
α	24 gr.	nr 0,9	nr	0			0		0		0		0		nr 0,9		0		0	0		0		0		0			0		0		0	Guérison définitive après une rechute.
	16gr,5	an 0,7	0	0			0		0		0		0		nr 0,65		0		0	0		0		0		0			0		0		0	Guérison définitive après une rechute.
	16 gr.	r 0,6	r	0			0		0		0		0		0		r 0,5		0	0		0		0		0			0		0		0	Trouvée réinfectée le 5 mars (probt a mangé le 26 févr. un cadavre). Traitée par 0,5 α, meurt de Trypan. 22 jours plus tard.
Ph	20 gr.	r 1,1	0	0			0		0		r		r +																					Meurt cachectique.
	21 gr.	an 1,2	r	0			0		0		nr 1	+																						Intoxication par la couleur.
	18 gr.	nr 1	0	0			0		0		0		0		r 0,9		0		0	0		0		nr 0,9	+									
	Témoin	nr an tn +																																

ABRÉVIATIONS : r, Tryp. rares; nr, non rares; an, assez nombreux; n, nombreux; tn, très nombreux; +, mort de l'animal. — Les chiffres de la 2e ligne consacrée à chaque animal indiquent en cgr la dose de couleur inoculée.

TRAITEMENT DU SURRA EXPÉRIMENTAL DES SOURIS

TRAITEMENT PRÉVENTIF

Il n'a été étudié que pour Cl; le tableau suivant résume les expériences entreprises avec cette couleur.

POIDS des animaux.	MOMÉNT de l'intervention.	RÉSULTATS OBTENUS
21 gr.	24 heures avant l'infection.	Les tryp. n'ont pas apparu.
21 gr.	Lors de l'infection.	Les tryp. n'avaient pas encore apparu après 32 jours, quand l'animal a succombé.
18 gr.	— —	Les tryp. n'ont pas apparu.
22 gr.	24 heures après l'infection.	Les tryp. n'ont pas apparu.
17 gr.	48 heures après l'infection.	(Pas encore de parasites dans le sang.) L'animal meurt, apr. 18 jours, sans trypanosomes.
19 gr.	72 heures après l'infection. (Expérience faite à titre comparatif.)	Rechute au bout de 8 jours (c'est le *seul* cas où le *traitement* du Surra par Cl ait échoué).

Inutile d'insister sur l'importance des résultats obtenus.

TRAITEMENT CURATIF

Malgré leur nombre relativement faible, nos recherches nous permettent de maintenir intégralement les conclusions données dans la première partie de notre travail. Les deux meilleures couleurs restent ici Cl et T, avec supériorité de Cl (4 guérisons d'emblée sur 5) sur T (3 guérisons sur 7); l'action curative de A et de A′ est douteuse; celle de α et de Ph insuffisante. L'atoxyl se comporte comme ces deux derniers dérivés, dans le traitement en une seule séance; mais c'est le seul des médicaments employés par nous qui paraisse conve-

nir à la thérapeutique des rechutes, même quand on l'administre lors des rechutes consécutives à l'usage des couleurs (T et Ph).

Nous terminerons notre étude expérimentale en répétant, une dernière fois, que la couleur « dichlorobenzidine + acide H » (*Bayer*) constitue, à l'heure actuelle, le meilleur agent chimique que l'on puisse opposer aux 3 trypanosomiases animales : Nagana, Mal de caderas et Surra. Son action préventive, tout à fait remarquable vis-à-vis du Surra, rendra Cl doublement précieux dans la lutte contre cette dernière affection.

TRAVAUX CITÉS

BALFOUR. — *Journ. of. Path. a. Bacter.*, t. XI, mars 1906, p. 209.

BRUCE. — *Further Report on the Tsetse Fly disease or Nagana in Zululand*, Londres, 1897.

BRUMPT et WURTZ. — *C. R. Soc. Biologie*, t. LIX, 1er juillet 1905, p. 61.

EHRLICH et SHIGA. — *Berliner klin. Woch.*, 28 mars et 4 avril 1904, p. 329 et 362.

FRANKE. — *Inaug. Dissertation Giessen*, Jena, Fischer, 1905. Voir aussi *Aerzt. Verein in Frankfurt a. M.*, 21 août 1905, *in Münch. mediz. Woch.*, nº 42, 1905.

HALBERSTÆDTER. — *Centralbl. f. Bakter., I, Origin.*, t. XXXVIII, 15 avril 1905, p. 525.

LAVERAN. — *C. R. Acad. Sciences*, t. CXXXIV, 1er avril 1902, p. 735; t. CXXXVII, 6 juill. 1903, p. 15; t. CXXXVIII, 22 février 1904, p. 450; t. CXXXIX, 4 juill. 1904, p. 19; t. CXL, 30 janv. 1905, p. 287, et 17 avril 1905, p. 1081; t. CXLI, 10 juill. 1905, p. 91.

LAVERAN et MESNIL. — *Ann. Inst. Pasteur*, t. XVI, 25 nov. 1902, p. 785. — *Trypanosomes et Trypanosomiases*, Paris, Masson, 1904.

LINGARD. — *Report on Surra*, etc., t. II, part. 1, Bombay, 1899, p. 61.

DE MAGALHAES. — *Arch. Inst. roy. de Bact. Camera Pestana*, t. I, ma 1906, p. 171.

NEAVE. — *Lancet*, 17 juin 1905, p. 1645.

THOMAS. — *British med. Journ.*, 27 mai 1905, p. 1140. — THOMAS et BREINL. *Liverpool School of tropic. Med.*, mem. XVI, oct. 1905.

WENDELSTADT et Mlle FELLMER. — *Deutsche mediz. Woch.*, 17 nov. 1904, p. 1711. — *Zeitschr. f. Hyg.*, t. LII, févr. 1906, p. 263. — *Sitzungsber. d. Niederrhein Ges. f. Nat. u. Heilkunde zu Bonn*, 26 janv. 1906.